

**PREVALENCIA DE TSH NEONATAL ELEVADA Y FACTORES  
PERINATALES RELACIONADOS CON ASFIXIA BOGOTÁ 2012**

**Edwin Alexander Sánchez Moreno**

**Fellow de Neonatología**

**Camilo Eduardo Rojas Ávila**

**Residente de Pediatría**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD**

**DEPARTAMENTO DE POSTGRADOS**

**BOGOTÁ, OCTUBRE DE 2013**

Institución:

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Título de la investigación:

Prevalencia de TSH neonatal elevada y factores perinatales relacionados con asfixia, Bogotá 2012.

Línea de investigación: Neonatología

Instituciones Participantes:

Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Clínica Colsubsidio Orquídeas

Tipo de Investigación: Formativa

Investigadores:

Edwin Alexander Sánchez Moreno, Fellow de Neonatología

Camilo Eduardo Rojas Ávila, Residente de Pediatría

Asesor temático: Dr. Dairo Cera Cabarcas

Asesor metodológico: Dra. Lina Morón.

Asesor estadístico: M.Sc. Milciades Ibáñez.

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## **Agradecimientos**

Agradecemos a todas aquellas personas que contribuyeron para la elaboración de este trabajo de grado, especialmente al Comité de Bioética de la Clínica Colsubsidio, a los docentes de la Universidad del Rosario Dra. Lina Morón asesora metodológica y al M.Sc. Milciades Ibáñez asesor estadístico, al personal médico, de laboratorio y paramédico de la Clínica Orquídeas.

## **Dedicatoria**

Dedicamos este trabajo en primera instancia a Dios por darnos la fortaleza y constancia necesarias, a nuestras familias quienes con su paciencia, apoyo y sacrificio contribuyeron para hacerlo realidad.

## TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN .....	
1.INTRODUCCIÓN .....	10
2.JUSTIFICACION .....	11
3. MARCO TEÓRICO.....	13
3.1 FISIOPATOLOGIA .....	
3.2 DIAGNÓSTICO.....	14
4. OBJETIVOS .....	21
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	21
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	21
5. ASPECTOS METODOLÓGICOS .....	22
5.1 Tipo de estudio .....	22
5.2 Población de referencia y muestra.....	22
5.2.1 Población diana o blanco.....	22
5.2.2 Criterios de selección .....	22
5.2.2.1 Criterios de inclusión.....	22
5.2.2.2 Criterios de exclusión .....	23
5.2.3 Muestra .....	23
5.3 Variables de estudio .....	24
5.4 Hipótesis .....	26
5.4.1 Hipótesis nula .....	26
5.4.1 Hipótesis alterna .....	26
5.5 Sesgos del estudio .....	26
5.6 Técnicas de recolección.....	27
5.7 Plan de análisis estadístico .....	27
6. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	29
6.1 Riesgos físicos, legales y sociales a los que puede verse sometido el paciente ....	29
6.2 Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales.....	29
6.3 Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes en el estudio .....	29
7. CRONOGRAMA.....	31

8. PRESUPUESTO .....	32
9. RESULTADOS .....	33
9.1 Características generales .....	33
9.2 Características demográficas y clínicas de los grupos .....	33
10. DISCUSIÓN .....	37
11. CONCLUSIONES .....	41
12. RECOMENDACIONES .....	42
13. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	43
14. ANEXOS	

PREVALENCIA DE TSH NEONATAL ELEVADA Y FACTORES PERINATALES  
RELACIONADOS CON ASFIXIA BOGOTÁ 2012.

**Introducción** La asfixia perinatal es la tercera causa de muerte en menores de 5 años. Las secuelas neurológicas suponen una carga importante para las familias y los sistemas de salud (1). Los estudios que relacionan el efecto de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas son escasos. El estudio sobre predictores de asfixia es un tema de investigación permanente. El objetivo principal fue determinar la prevalencia de TSH de cordón elevada y su relación con factores perinatales asociados a asfixia. **Métodos** Estudio descriptivo retrospectivo. La muestra estuvo conformada por todos los recién nacidos con TSH de cordón elevada y un segundo grupo seleccionado de forma aleatoria con TSH de cordón normal. Tomada de una población de neonatos atendidos en una clínica de Bogotá durante el 2012. **Resultados** La prevalencia de TSH de cordón elevada fue de 14,7%. Los resultados sugieren una posible asociación entre alteraciones en las pruebas de bienestar fetal, presencia de infección materna, parto distócico, dificultad respiratoria y APGAR bajo y la presencia de TSH elevada  $p < 0,05$ . **Discusión** La alta prevalencia de TSH de cordón elevada podría relacionarse con las características de alto riesgo que presenta esta población. La elevación transitoria de la TSH neonatal de cordón en neonatos con alteraciones del bienestar fetal asociada a eventos hipóxicos agudos, sugiere que esta hormona podría ser un marcador de asfixia perinatal.

**Palabras clave:** (DeCS) Asfixia perinatal, APGAR, tirotrópina, hipotiroidismo congénito.

TSH NEONATAL HIGH PREVALENCE AND PERINATAL FACTORS  
ASSOCIATED WITH ASPHYXIA, BOGOTA 2012

Introduction: Perinatal asphyxia is the third leading cause of death in children under 5 years. Neurological sequelae pose a significant burden on families and health systems (1). Studies that relate the effect of perinatal asphyxia on thyroid hormones are scarce. The study of predictors of choking is a topic of ongoing research. The main objective was to determine the prevalence of elevated cord TSH and its relationship to factors associated with perinatal asphyxia. Methods: Retrospective descriptive study. The sample consisted of all infants with elevated cord TSH and a second randomly selected group with regular cord TSH. Taken from a population of neonates treated at a clinic in Bogotá in 2012. Results: The prevalence of elevated cord TSH was 14.7 %. The results suggest a possible association between alterations in fetal well tests, presence of maternal infection, dystocia, difficulty breathing and low Apgar and the presence of elevated TSH  $p < 0.05$ . Discussion: The high prevalence of elevated cord TSH could be related to the characteristics of high risk presented by this population. The transient elevation of neonatal cord TSH in neonates with fetal abnormalities associated welfare acute hypoxic events, suggests that this hormone may be a marker of perinatal asphyxia.

Keywords: (MeSH) perinatal asphyxia, Apgar, thyrotropin, congenital hypothyroidism

## 1. Introducción

Aunque la mortalidad neonatal (primeras 4 semanas de vida) viene disminuyendo en el mundo, en 2009 aproximadamente 3,3 millones de neonatos fallecieron, correspondiendo al 41% del total de defunciones en menores de cinco años. (1)

Las principales causas de mortalidad neonatal en el mundo son tres y explican las 3/4 partes del total de fallecimientos: partos prematuros (29%), infecciones graves tales como sepsis y neumonía (25%) y asfixia perinatal (23%). Si las intervenciones disponibles llegaran hasta quienes las necesitan se podrían prevenir 2/3 o más de estas defunciones.(1)

Los estudios sobre marcadores o predictores de asfixia perinatal (AP), son un campo activo de investigación. Actualmente no se cuenta con un marcador diagnóstico de fácil acceso, realización e interpretación. La TSH de cordón podría ser un marcador diagnóstico dado que existen estudios que muestran su alteración en neonatos con AP. (2,3) Así mismo, durante la práctica clínica se evidencia elevación de la TSH de cordón en recién nacidos con alteración del bienestar fetal.

Teniendo en cuenta lo anterior se realizó una investigación en una institución prestadora de servicios de salud, especializada en atención materno-perinatal de alto riesgo, para responder los siguientes interrogantes:¿cuál fue la prevalencia de TSH de cordón elevada en el período comprendido entre marzo 01 y diciembre 31 del año 2012 y si existe una posible asociación entre los niveles de TSH y diferentes factores perinatales asociados con asfixia?

## 2. Justificación

En países desarrollados la incidencia de AP severa es de 1 por 1000 nacidos vivos y en países en vías de desarrollo 5 a 10 por 1000 nacidos vivos. A pesar de su impacto es difícil aún predecir los niños que presentarán AP. La principal secuela de la AP moderada a severa es la encefalopatía hipóxico isquémica, (EHI) la cual puede dejar secuelas neurológicas importantes, lo que constituye un problema de gran magnitud, ya que sus consecuencias no solamente afectan al recién nacido, sino que además suponen una carga importante para sus familias y para los sistemas de salud. (4,5)

Para tratar de reducir su impacto los esfuerzos se han centrado en detectar aquellos pacientes con sospecha o evidencia de asfixia perinatal in útero o al nacimiento, creándose diferentes criterios clínicos y paraclínicos, no totalmente estandarizados, dentro de los que se encuentran: el perfil biofísico, la monitoria fetal, la presencia de meconio in útero, el análisis de gases arteriales de cordón, el puntaje APGAR, las pruebas bioquímicas específicas para órgano blanco y valoraciones clínicas a nivel neurológico como la escala Sarnat-Sarnat. (6, 7,8)

Durante la práctica diaria en las unidades neonatales se observa con relativa frecuencia elevación de los niveles de TSH de cordón en recién nacidos con sospecha y/o confirmación de asfixia perinatal. Por lo anterior se consideró la necesidad de determinar la prevalencia de TSH de cordón elevada en neonatos atendidos en una institución prestadora de servicios de salud especializada en atención materno perinatal y establecer la posible asociación entre los niveles de TSH neonatal y diferentes factores perinatales asociados a asfixia, con el fin de proponer en un futuro y con la realización de nuevos estudios, a la TSH como marcador de asfixia perinatal.

Dentro del proceso de construcción de la evidencia científica los estudios observacionales permiten un primer acercamiento a los problemas de investigación; el diseño metodológico de este estudio

intentó constituirse en un abordaje primario que permitiera realizar un análisis exploratorio de la situación.

Los resultados arrojados en este estudio constituyen una primera aproximación sobre la utilidad de la medición de los niveles de TSH de cordón en los recién nacidos con riesgo de asfixia o asfixiados.

### 3. Marco Teórico

#### 3.1 Fisiopatología

Asfixia significa etimológicamente falta de respiración o falta de aire. Sin embargo actualmente el término se utiliza para referirse a algunos estados intermedios de hipoxia. Se ha incorporado el término perinatal para referirse a trastornos que pueden ocurrir anteparto, intraparto o en postparto inmediato. La gran mayoría de las causas de hipoxia perinatal se originan en la vida intrauterina, el 20% antes del inicio del trabajo de parto, el 70% durante el parto y el 10% durante el período neonatal. Por tanto es en la etapa ante e intraparto cuando las medidas de prevención y manejo temprano tienen un verdadero impacto sobre la morbimortalidad y secuelas. Diferentes estudios han tratado de mostrar la relación causa-efecto entre asfixia perinatal (AP) y parálisis cerebral, sin embargo parece no ser tan concluyente como se creía. (5,9,10) Igualmente se ha tratado de documentar afección de otros órganos, sugiriéndose el uso de algunas pruebas bioquímicas (azoados, transaminasas, CPK total-CPK MB y su relación, troponina I, interleucinas, etc), las cuales todavía no han sido estandarizadas siendo necesario realizar más estudios para validar su utilidad diagnóstica. (9,11)

Al hablar de asfixia es necesario mencionar y entender dos conceptos: hipoxemia e isquemia. Hipoxemia entendida como la disminución del contenido de oxígeno en sangre e isquemia como la reducción de la cantidad de flujo sanguíneo a un tejido, pudiendo estos dos fenómenos ocurrir de manera simultánea o inicialmente predominando uno sobre el otro dependiendo del evento fisiopatológico desencadenante. (6)

Cuando se presenta un evento hipóxico - isquémico en un feto o recién nacido, se genera una cascada de mecanismos de adaptación, que tratan de minimizar el impacto que sobre los órganos vitales como corazón, cerebro y glándulas suprarrenales se pudiera presentar. Esta capacidad de adaptación puede tener dos desenlaces; que la agresión sea transitoria o de menor intensidad,

recuperándose así la oxigenación y el riego sanguíneo a los tejidos implicados en forma rápida, lo que permitiría al feto y/o recién nacido sobrevivir sin secuelas ó, en el peor de los casos que la agresión sea persistente y de tal magnitud que aquellos mecanismos de compensación sean insuficientes para prevenir la lesión a órganos vitales o la afección multiorgánica que lleve a diferentes grados de secuelas e incluso la muerte. Aunque es claro que los fetos y recién nacidos tienen mayor grado de tolerancia a la hipoxia e isquemia al compararlos con niños mayores o adultos, su grado de adaptación con alguna frecuencia falla.(6,12,13)

El primer fenómeno que se evidencia luego de un insulto hipóxico-isquémico es la redistribución de flujo por vasodilatación a órganos como corazón, cerebro y glándulas suprarrenales a costa de la isquemia a órganos como riñón, intestino, músculo y piel. El estímulo bioquímico que permite esta vasodilatación selectiva es la hipoxia e hipercapnia generadas. De manera simultánea se aumenta la actividad del sistema simpático, con liberación de adrenalina, noradrenalina, arginina y vasopresina, los cuales ocasionan aumento de la resistencia vascular periférica. Con la prolongación de la hipoxia y la isquemia el metabolismo celular de glucólisis aerobia cambiará a un metabolismo anaerobio mucho menos eficiente (mayor consumo de glucosa con menor producción de ATP); acumulación de lactato, lo que conlleva a acidosis metabólica de tipo láctico (fallo de bomba Na/K ATP asa), repercutiendo en forma negativa sobre la contracción miocárdica y los procesos de transmisión neuronal.(6,10,14) Cuando el insulto se prolonga, el flujo cerebral llega en mayor volumen al tallo encefálico en lugar que a la corteza, que puede evidenciarse durante la exploración física (evaluación escala Sarnat-Sarnat) y por estudios de neuroimagen.(14)

Cada vez y con mayor frecuencia se han identificado condiciones que favorecen o empeoran la tolerancia a la asfixia, por ejemplo, la presencia de hiperglicemia y de acidosis metabólica persistente, el retardo del crecimiento intrauterino, la prematuridad, así como eventos convulsivo se igualmente fenómenos como la reperfusión postasfíxia, favorecen la presencia de lesiones de tipo isquémico que llevan a la producción de radicales libres que lesionan o perpetúan la afección local. (15-16)

### *3.2 Diagnóstico*

Se considera asfixia perinatal (AP) a la interrupción total o parcial de intercambio gaseoso en el feto o recién nacido, que conlleva a hipoxemia y acidosis mixta. Sin embargo en la clínica esto no es tan

fácil de determinar dada las grandes diferencias en el espectro clínico y los diversos factores que influyen; por lo tanto la interpretación del cuadro debe considerar diferentes aspectos como son las alteraciones en el monitoreo fetal, perfil biofísico, la presencia de meconio en el líquido amniótico, el puntaje de APGAR, acidosis en gases de cordón, el compromiso neurológico y extra neurológico (13,17,18).

Tratar de definir criterios diagnósticos es un punto que genera controversia. Sin embargo desde 1996 se consideran criterios diagnósticos de asfixia perinatal para la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG), los siguientes:

1. Acidosis metabólica o mixta profunda con  $\text{pH} < 7.0$  en sangre de cordón.
2. Puntaje de APGAR 0-3 por más de 5 minutos
3. Signos neurológicos en el período neonatal (convulsiones, coma, hipotonía, etc.)
4. Evidencia de compromiso orgánico o multiorgánico a nivel (renal, pulmonar, cardiovascular, gastrointestinal, metabólico o hematológico). (17,18)

Se ha observado que en los recién nacidos enfermos se producen alteraciones en los niveles de las hormonas tiroideas en sangre. (19)

Estudios en animales demuestran que la hipoxia reduce la función tiroidea y el metabolismo extra tiroideo de la T4, hay pocos estudios del efecto de la asfixia perinatal en las hormonas tiroideas presentando diferentes resultados según la metodología utilizada encontrando cambios en la T3, T4 libre y TSH. (2-3)

Pereira y colaboradores encontraron en recién nacidos con asfixia perinatal aumento en los niveles de T3r en sangre de cordón y disminución de los niveles de T4, T3, T4 libre y TSH entre las 18 y 24 horas de vida. (3)

Cambios en las concentraciones de hormonas tiroideas incluyen disminución de T3, T4 y T4 libre normal o disminuida con TSH normal. Algunos de estos cambios se han visto en neonatos

pretérmino enfermos principalmente asociados a síndrome de dificultad respiratoria, los cuales pueden experimentar en algún momento un hipotiroidismo transitorio relacionado con inmadurez del desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, complicando la evaluación de la función tiroidea en algunos recién nacidos. (3,20,21) En algunos casos además estos cambios de la función tiroidea neonatal podrían estar relacionados con alteraciones de enfermedades no tiroideas. Franklin y cols, encontraron en un estudio de recién nacidos a término diferentes valores de hormonas tiroideas en neonatos con aspiración de meconio, sepsis o cirugía diferentes a los encontrados en neonatos sanos, sin cambios significativos en neonatos con asfixia o hipoglucemia. (2,22) Los cambios en la función tiroidea son transitorios ya que los niveles de hormonas se normalizan con la mejoría del estado clínico del recién nacido. (2,23)

Así mismo se ha explorado la influencia de factores perinatales sobre la función tiroidea a los 5, 10 y 15 días, evaluando posibles diferencias en la concentración de la hormona relacionados con diabetes mellitus, toxemia, duración del parto, estado fetal insatisfactorio, métodos de alimentación, sin encontrar influencia significativa. De igual forma cambios en la tiroxina y la tiroxina libre de acuerdo al método del parto, muestran una correlación transitoria, con atenuación de los niveles a los 5 días de vida. (2)

La hipotiroxinemia transitoria del prematuro está dada por concentraciones bajas de T4 y T4 libre con TSH normal o baja, de forma temporal. Ocurre en el 24-50% de los prematuros de bajo peso al nacer o muy bajo peso al nacer. Su etiología es multifactorial, incluyendo la pérdida de la transferencia materna de T4, menor respuesta del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides con bajas concentraciones de tiroglobulina, medicamentos como glucocorticoides y dopamina, la exposición al yodo por medio de antisépticos, drogas y medios de contraste. (24) Las bajas concentraciones de hormonas tiroideas se asocian a una aumentada morbilidad perinatal incluyendo hemorragia cerebral, requerimiento prolongado de oxígeno suplementario, ventilación mecánica y un aumento de complicaciones del neurodesarrollo, bajo coeficiente intelectual y parálisis cerebral; sin embargo no hay suficiente evidencia para determinar si la suplementación con tiroxina en recién nacidos pretérmino con hipotiroxinemia transitoria resulta en reducción de la morbilidad, mortalidad o daño en el neurodesarrollo. (19,22)

Se ha visto que en prematuros, neonatos de bajo peso al nacer y recién nacidos críticos se pueden presentar trastornos endocrinos como desórdenes tiroideos, insuficiencia adrenal, alteraciones del calcio (hipocalcemia) y alteraciones en la glucosa. (25,26, 27)

Algunos estudios como los de Clemente y Sharon realizados en neonatos, sugieren, que existe una disminución en la producción de la TSH, con una respuesta disminuida de la glándula a esta, generando una reducción de la conversión periférica de T4 a T3 y de las concentraciones de T4 y T4L en el cordón del pretérmino comparado con RN de término, cambiando según la edad gestacional y el peso de nacimiento. (21, 22)

Los neonatos pretérminos tienen una elevada susceptibilidad a enfermedades, hipoxemia, acidosis, trauma al nacer, infección, hipoglicemia, hiperinsulinismo e hipocalcemia. Estas condiciones, además de una relativa malnutrición, inhiben la conversión periférica de T4 a T3 dando una T3 baja, cuadro denominado síndrome de enfermo eutiroideo. Los niveles de T3 pueden permanecer bajos hasta por 1-2 meses, con aumento de T3 reversa, T4 total normal o baja, T4L en el rango normal para pretérminos sanos, TSH baja. El tratamiento de suplementación hormonal de esta enfermedad no tiroidea no es beneficiosa.(25,26)

Algunos RN tienen un retardo en la elevación de la TSH que no se detecta hasta semanas después de nacer y por lo tanto tienen tamizaje de recién nacido normal. Como causas de esta elevación tardía de TSH se incluyen retardo en la maduración del eje hipotálamo, hipófisis, tiroides (HHT), y exposición a medicamentos que suprimen la concentración inicial de TSH. Se recomienda tomar TSH de control en neonatos de muy bajo peso entre las 2 y 6 semanas de vida para detectar el hipotiroidismo.(27)

La alta incidencia de hipotiroxinemia transitoria observada en infantes de muy bajo peso, especialmente aquellos con síndrome de dificultad respiratoria causa problemas en la interpretación del tamizaje de TSH neonatal en prematuros e neonatos enfermos. Estudios realizados usando radioinmunoanálisis de tiroxina libre demostraron diferencias estadísticamente significativas  $p < 0.01$  en neonatos prematuros con membrana hialina.(26,28,29)

La hipotiroxinemia transitoria observada en neonatos enfermos confirma la observación que el tamizaje para hipotiroidismo puede resultar en falso positivos. (24, 29)El hipotiroidismo congénito es un síndrome que resulta de una disminución en los niveles de hormonas tiroideas durante un

período crítico del desarrollo del niño, afectando principalmente el sistema nervioso central y el sistema esquelético. Si no es detectado y tratado oportunamente producirá un retardo mental grave e irreversible. (30)

La incidencia en el mundo en general se considera de 1:4.000 recién nacidos (RN) con 85% de los casos de origen esporádico y 15% de carácter hereditario. Aunque la literatura mundial señala incidencias de hipotiroidismo congénito entre 1:3.000 a 1:4.000 nacidos vivos, estudios en Colombia reportan datos de frecuencia de la enfermedad cuyos valores se han situado entre 1:1.886, 1:2.500 y 1:3.348. En Colombia nacen al año en promedio 930.000 niños, por lo tanto, se esperan aproximadamente 372 nuevos casos de hipotiroidismo congénito anuales. (4,12)

Para el presente estudio se tomó el resultado del tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito que según el decreto 1544 de 1998 y las resoluciones 0412 y 3384 de 2000 del Ministerio de Salud del Gobierno Nacional es una actividad de obligatorio cumplimiento en el territorio nacional. Según el Instituto Nacional de Salud, la incidencia de hipotiroidismo congénito en Colombia es de 1:2153 recién nacidos, elevada frente a otros países de América. (4,27)

En la literatura se definen los siguientes términos para el tamizaje de TSH neonatal(4):

*Caso probable de hipotiroidismo congénito:* recién nacido con TSH de cordón elevada mayor de 15 uUI/mL en sangre cordón. (Punto de corte fijado por el INS a partir de Noviembre de 2008).

*Caso confirmado de hipotiroidismo congénito:* neonato con TSH de cordón y control elevadas con T4L baja, es decir se considera que el caso de hipotiroidismo congénito está confirmado cuando la TSH es mayor a 15 uUI/mL con un valor de T4 libre igual o inferior a 0.66 ng/dL (hasta el tercer día) o a 0.83 ng/dL (entre el día 4 al 30 de nacimiento).

*Hipotiroidismo congénito transitorio:* neonato con niveles en sangre de TSH normal y T4L baja para la edad, también se denomina hipotiroxinemia transitoria neonatal.

*Hipotiroidismo subclínico*: paciente con niveles en sangre de TSH elevado con T4L normal.

Es importante resaltar la necesidad de realizar el tamizaje neonatal para hipotiroidismo debido a que la hormona tiroidea es esencial para el normal desarrollo del cerebro. Cuando el resultado de la prueba de tamizaje sugiere la presencia de un hipotiroidismo neonatal, se deben obtener niveles séricos de T4 libre y niveles de TSH entre los 3 a 7 días de vida y una vez confirmado el diagnóstico se debe iniciar el tratamiento específico inmediatamente.

Procedimiento de recolección, recepción y procesamiento de la muestra de TSH:

Posterior al nacimiento del recién nacido, el personal médico realiza pinzamiento doble y corte del cordón, inmediatamente del extremo placentario el ginecólogo toma una muestra de sangre como mínimo de 0,5-1 ml en un micro contenedor tapa amarilla con gel el cual se rotula y es llevado inmediatamente al laboratorio clínico para su procesamiento.

Una vez recibido el tubo en el laboratorio, los datos son ingresados en el sistema de información pasando el código de barras a través del lector. La muestra es procesada en el equipo Modular E o Elecsys 20 según disponibilidad. La metodología corresponde a electroquimioluminiscencia (ECLIA) de la Casa Comercial Roche. El reactivo es TSH ultrasensible. El resultado es emitido por el equipo en un tiempo de 18 minutos, siendo transmitido automáticamente a los formatos de reporte del sistema de información, a través de la interfaz PSM- HISIS. La bacterióloga encargada aprueba el resultado para que quede disponible en la historia clínica del paciente y pueda ser impreso.

Si el resultado del recién nacido esta fuera de los rangos de normalidad, entre el tercer y séptimo día de nacimiento se extraen 0,5 a 1 ml de muestra de sangre periférica del bebé obtenida por punción venosa que se deposita en un micro contenedor tapa amarilla con gel, la cual se deja coagular durante 30 minutos, se centrifuga a 6000 g, se separa el suero con pipeta Pasteur en tubo nuevo de polipropileno y se procesa como fue descrito para la muestra inicial, realizando esta vez TSH y T4 libre.

Si el resultado obtenido es para TSH mayor a 15 uUI/mL con un valor de T4 libre igual o inferior a 0.66 ng/dL (hasta el tercer día) o a 0.83 ng/dL (entre el día 4 al 30 de nacimiento), se considera que el caso de hipotiroidismo congénito está confirmado. (4)

Tanto en sanos como en enfermos se presenta un pico de concentración de la TSH a la primera hora de vida para luego tener una disminución progresiva. En el recién nacido sano adicionalmente se presenta un pico de concentración de la T4 libre a las 24 horas, este aumento de concentración no es apreciable en los niños enfermos. Además se presenta un efecto diferencial según la edad gestacional: a menor edad gestacional es más modesto el pico de TSH de la primera hora de vida y los niveles de la T4 libres son inferiores en todos los prematuros menores de 29 semanas. (16)

El único factor que ha demostrado consistentemente un efecto sobre los resultados de la prueba de tamizaje es la utilización de antisépticos yodados en el periodo perinatal. La exposición a antisépticos yodados es una causa frecuente de hipertirotrópinemia transitoria e hipotiroidismo transitorio lo que justifica una monitorización especial de sus niveles hormonales en estos recién nacidos. (24)

## **4. Objetivos**

### *4.1 Objetivo General*

Determinar la prevalencia de TSH neonatal elevada y su relación con factores perinatales asociados a asfixia en recién nacidos atendidos en una institución prestadora de servicios de salud de Bogotá entre marzo y diciembre de 2012.

### *4.2 Objetivos específicos*

- Estimar la prevalencia de TSH neonatal elevada.
- Describir las características clínicas de los recién nacidos en estudio.
- Establecer la relación entre TSH elevada y diversos factores perinatales asociados a asfixia perinatal.

## **5. Aspectos Metodológicos**

### *5.1 Tipo de estudio*

Estudio descriptivo retrospectivo, en el que se analizó la población total de recién nacidos (2867) atendidos en la Clínica Colsubsidio Orquídeas de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre marzo 1 y diciembre 31 de 2012.

### *5.2 Población de referencia y muestra*

#### *5.2.1 Diana o blanco*

Recién nacidos vivos atendidos en la Clínica Colsubsidio sede Orquídeas de la ciudad de Bogotá en el periodo comprendido entre 1 marzo al 31 diciembre del año 2012. La IPS clínica de estudio, es una entidad de tercer nivel de complejidad para alto riesgo obstétrico y neonatal, que atiende principalmente pacientes provenientes de Bogotá y Cundinamarca. La población elegible fueron aquellos pacientes que contaron con los criterios de selección.

#### *5.2.2 Criterios de selección*

##### *5.2.2.1 Criterios de inclusión*

Recién nacidos atendidos en la IPS de estudio, con muestra para TSH de cordón.

### 5.2.2.2 Criterios de exclusión

Recién nacidos con malformación o enfermedad congénita mayor, hipotiroidismo congénito confirmado, hijos de madre en tratamiento con suplencia hormonal o tratamiento con antitiroideos, pacientes en cuya historia clínica no existan reportes completos de TSH de cordón, TSH-T4L de control y puntaje de APGAR.

### 5.2.3 Muestra

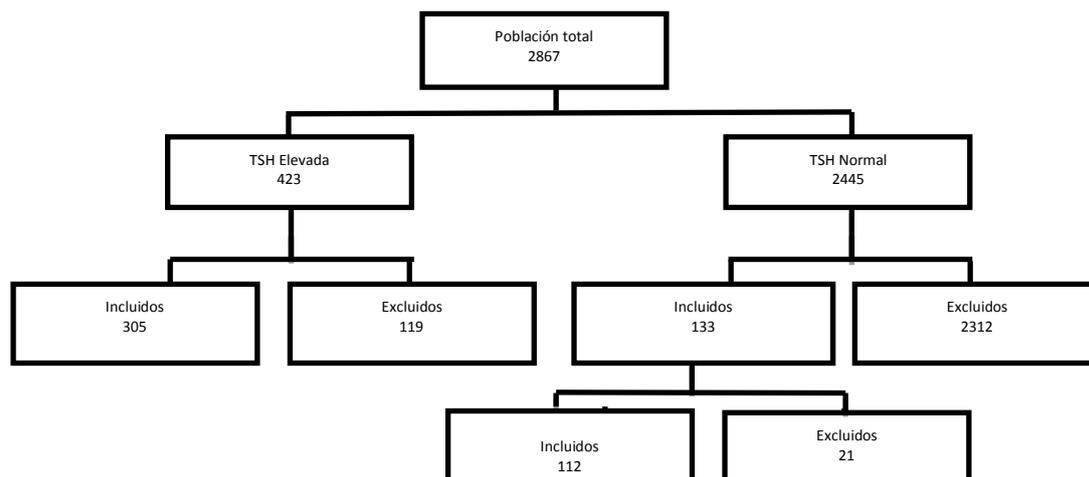
Con el fin de determinar el tamaño de muestra se estableció un porcentaje de error aceptado del 5%, un nivel de confianza del 95% y un tamaño de la población de 2867 recién nacidos, en el programa Epidat versión 4.0 arrojando una muestra de 339.

Para estimar la prevalencia de TSH anormal, se tomaron consecutivamente todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de selección, durante 1 marzo y 31 de diciembre de 2012, Se establecieron dos grupos de estudio, para evaluar las variables. La primera muestra tomó la totalidad de recién nacidos con TSH de cordón elevada (423), a la cual se le aplicaron los criterios de selección obteniendo un total de 305 recién nacidos. Adicionalmente se tomó en forma aleatoria una segunda muestra de recién nacidos con TSH normal(133),a la cual también se le aplicaron los criterios de selección obteniendo un total de 112 recién nacidos.

Grupo 1: Recién nacidos con valores de TSH de cordón elevada

Grupo 2: Recién nacidos con valores de TSH de cordón normal

**Figura 1. Selección de la población a estudio.**



### 5.3 Variables de estudio

Tabla 1. Definición operativa de variables:

Variable	Definición	Unidades	Escala de Medición	Tipo de Variable
Grupo según niveles de TSH	Niveles en sangre de TSH de cordón	uUI/ml	De razón	Cuantitativa
Sexo del RN	Sexo biológico	1. Mujer 2. Hombre 3. Indeterminado 4. No hay dato	Nominal	Cualitativa
Tipo de parto	Vía del parto	1. Vaginal Eutócico 2. Instrumentado 3. Cesárea 4. 4. No información	Nominal	Cualitativa
Monitoria fetal	Método diagnóstico para determinar la frecuencia cardíaca fetal y contracciones uterinas	1. Reactiva 2. No reactiva 3. Negativa 4. Positiva 5. No hay dato	Ordinal	Cualitativa
Perfil biofísico	Método ecográfico para medir bienestar fetal	1. Normal 2. Anormal 3. No hay dato	Nominal	Cualitativa
Adaptación	Tipo de Adaptación	1. Espontánea 2. Conducida 3. Inducida 4. No hay dato	Nominal	Cualitativa
Procedimiento	Tipos de maniobras de reanimación durante la adaptación neonatal	1. Ninguno 2. Oxígeno suplementario 3. Oxígeno suplementario + Ventilación Bolsa máscara 4. Oxígeno suplementario + Ventilación Bolsa máscara + intubación oro traqueal 5. Oxígeno suplementario +	Nominal	Cualitativa

			Ventilación Bolsa máscara + intubación oro traqueal + compresiones torácicas		
			6. Oxígeno suplementario + Ventilación Bolsa máscara + intubación oro traqueal + compresiones torácicas + medicamentos		
			7. No hay dato		
Edad gestacional por FUR o ECO temprana	Edad por fecha de última menstruación confiable o ecografía del primer trimestre embarazo	Semanas		De razón	Cuantitativa
Edad gestacional por Ballard	Edad gestacional calculada por la escala de Ballard	Semanas		De razón	Cuantitativa
Peso al nacer	Peso registrado al nacer	Gramos		De razón	Cuantitativa
APGAR minuto 1	Test para evaluación de estado general del neonato	De 0 a 10		Ordinal	Cualitativa
APGAR minuto 5	Test para evaluación de estado general del neonato	De 0 a 10		Ordinal	Cualitativa
APGAR minuto 10	Test para evaluación de estado general del neonato	De 0 a 10		Ordinal	Cualitativa
Gases de sangre de cordón	Análisis de gases en sangre de cordón umbilical	1. Normales 2. Compatibles con asfixia 3. Anormales no compatibles con asfixia 4. No tomados 5. No hay dato		Nominal	Cualitativa
Líquido amniótico	Características del líquido amniótico	1. Claro 2. Meconiado 3. Sanguinolento 4. Anhidramnios 5. No hay dato		Nominal	Cualitativa

Pruebas de asfixia	de	Resultado de pruebas bioquímicas en sangre a las 24 horas de vida para evaluar afectación de órgano blanco: corazón, riñón e hígado	de	1. Normales 2. Positivas 3. No tomadas 4. No hay dato	Nominal	Cualitativa
Hospitalización del recién nacido	Necesidad de hospitalización del recién nacido	de	1. No 2. Si 3. No hay dato	Nominal	Cualitativa	
TSH de cordón	Valor de TSH en sangre	de	uUI/ml	De razón	Cuantitativa	
TSH de control numérico	Valor de TSH en sangre	de	uUI/ml	De razón	Cuantitativa	
T4 de control numérico	Valor de TSH en sangre	de	uUI/ml	De razón	Cuantitativa	

## 5.4 Hipótesis

*5.4.1 Hipótesis Nula:* No existe relación entre los niveles de TSH neonatal elevada y algunos factores perinatales asociados a asfixia en recién nacidos atendidos en la IPS de estudio.

*5.4.2 Hipótesis Alternativa:* Existe relación entre los niveles de TSH neonatal elevada y algunos factores perinatales asociados a asfixia en recién nacidos atendidos en la IPS de estudio

## 5.5. Sesgos del Estudio

Con el propósito de controlar los posibles sesgos de selección, información y confusión, los grupos de estudio fueron escogidos así: el grupo 1 correspondió a la totalidad de los recién nacidos con TSH de cordón elevada atendidos en la clínica durante el periodo de estudio y el grupo 2 fue seleccionado aleatoriamente de la población de recién nacidos con TSH de cordón normal. Así mismo, se excluyeron los recién nacidos que presentaron factores perinatales documentados en la literatura médica como asociados a la alteración de hormonas tiroideas.

Para el control del sesgo de información, los datos fueron recolectados en una hoja de Excel por los dos investigadores de manera independiente y posteriormente comparados verificando concordancia en la información. Los datos incongruentes e incompletos fueron nuevamente revisados garantizando la calidad de los mismos.

Para controlar el sesgo de confusión, se incluyeron en el análisis otros posibles factores perinatales que no han sido documentados pero que pudieran tener relación con la elevación de la TSH de cordón.

Una limitación de estudio deriva de su mismo diseño metodológico. Al ser un estudio descriptivo no será posible establecer la relación temporal entre los elementos que configuran la relación en estudio; tampoco podrá indagarse con certeza la relación causal entre los factores estudiados ni realizarse cálculo de incidencia.

#### Técnica de Recolección de la Información

Se identificó la población de recién nacidos atendidos en la clínica a estudio durante el año 2012 encontrando información completa en el periodo comprendido entre el 1 marzo 2012 al 31 diciembre de 2012. Teniendo en cuenta la base de datos obtenida de los registros del laboratorio clínico de la unidad neonatal de la IPS de estudio, se identificaron los recién nacidos con reportes de TSH de cordón normal y anormal, posteriormente se procedió a realizar una prueba piloto con 92 historias seleccionadas aleatorias, evaluando las variables a trabajar. Posteriormente se revisaron todas las historias clínicas de los recién nacidos con TSH neonatal elevada y un subgrupo con TSH de cordón normal, ingresando los datos en el formato de registro de la información (anexo número 1) y se verificó la información, evaluando datos perdidos y confiabilidad, se adicionaron las variables de estudio a la base de datos con las características socio demográficas y clínicas, estos datos obtenidos se consignaron por parte de los investigadores en un archivo del programa Excel versión 2010 para WINDOWS, conformándose la base de datos.

Posteriormente se realizó una depuración de la base de datos mediante un análisis de consistencia interna para valores mínimos y máximos en el cual se identificaron las casillas vacías (identificadas con un 999) y datos ilógicos que pudieran alterar los resultados del estudio.

Por último se realizó un procesamiento de la información siendo tabulada en el programa Microsoft Excel versión 2010 para Windows y migrada al programa SPSS versión 20.0 Paquete Estadístico para Ciencias Sociales en donde se realizó la aplicación de pruebas de tendencia central y dispersión para cada grupo en forma comparativa, teniendo en cuenta el tipo de distribución de los datos.

### 5.7 Plan de Análisis Estadístico

Se realizó un control de la información, para identificar datos faltantes y posibles inconsistencias.

El análisis descriptivo y exploratorio de la información, en las variables cuantitativas (edad gestacional, peso al nacer, edad materna, niveles de TSH de cordón, control de niveles de TSH y T4L después del tercer día de vida) se realizó con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (rango y desviación estándar).

En las variables cualitativas se realizó análisis de distribución de frecuencias y porcentuales. Se evaluó la normalidad de la distribución de los valores de TSH con la prueba de Kolmogorov-Smirnov y ShapiroWilk y se clasificó valores de TSH anormal a partir de 14,6 uUI/ml rango de corte estimado por el laboratorio clínico, sin embargo el punto de corte a nivel nacional esta en 15 uUI/ml.

Se elaboraron tablas de contingencia con cruces de variables para el cálculo de las razones de prevalencia y sus respectivos intervalos de confianza al 95%.

## **6. Consideraciones Éticas**

Este protocolo de investigación se realizó teniendo en cuenta lo establecido en la Resolución 8430 de 1993 que reglamenta la investigación en salud en Colombia y se sometió a una evaluación por parte del comité de ética del centro de investigaciones de la IPS de estudio. En todo momento se protegió la privacidad de los individuos objeto de estudio y los datos serán utilizados exclusivamente con fines académicos.

Según dicha resolución se considera que el presente estudio es una investigación sin riesgo ya que se cumplieron métodos de investigación documental, en los que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas o psicológicas de los individuos que participaron en el estudio.

Se respetó la Declaración de Helsinki sobre los principios éticos que guían la investigación sobre seres humanos. La investigación fue llevada a cabo teniendo en cuenta los principios de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía del paciente.

### 6.1 Riesgos físicos, legales y sociales a los que puede verse sometido el paciente

Dado que se trató de un estudio donde la fuente de información es secundaria (base de datos) se consideró que no existen riesgos físicos, legales o sociales que pudieran derivarse de las actividades relacionadas con esta investigación.

### 6.2 Métodos utilizados para minimizar los riesgos principales

Se garantiza la confidencialidad y reserva de la información de los pacientes. Los investigadores tendrán a su cargo la custodia de la información. La información impresa será guardada bajo llave y archivada por un periodo de 10 años. La información electrónica es protegida mediante una contraseña que filtre su acceso.

### 6.3 Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes en el estudio

Los resultados arrojados en este estudio podrían contribuir a mejorar la atención de los recién nacidos con sospecha de asfixia perinatal.

## 7. CRONOGRAMA

<b>N</b>	<b>ACTIVIDAD 2012</b>	<b>Mes</b>	<b>Mes 4</b>	<b>Mes</b>	<b>Mes</b>	<b>Mes</b>	<b>Mes</b>	<b>Mes</b>
----------	-----------------------	------------	--------------	------------	------------	------------	------------	------------

		<b>1-3</b>		<b>5</b>	<b>5-9</b>	<b>10</b>	<b>11-12</b>	<b>13</b>
1	Planteamiento del tema de investigación	X						
2	Elaboración protocolo de investigación	X						
3	Justificación	X						
4	Marco teórico	X						
5	Revisión metodológica	X	X					
6	Diseño instrumento	X	X					
7	Presentación a comité de ética		X	X				
8	Presentación a centro de investigación		X	X				
9	Recolección de información				X			
10	Plan de análisis					X		
11	Análisis de resultados					X	X	
12	Presentación de resultados							X

## **8. PRESUPUESTO**

**Recurso humano**

Investigadores (autores) \$50.000/hora-protocolo (40 horas).....	\$2.000.000
Investigadores (autores) \$50.000/hora-informe (84 horas).....	\$4.200.000
Asesor estadística \$50.000/hora (15 horas).....	\$ 750.000

**Equipos e insumos**

Computador.....	\$1.200.000
Impresora.....	\$ 170.000
Papel.....	\$ 32.000
Tinta-cartuchos.....	\$ 80.000

**Material bibliográfico**

Adquisición de artículos.....	\$ 750.000
Imprevistos.....	\$ 500.000

**Publicación y divulgación**

Publicación.....	\$300.000
Presentación en congreso.....	\$500.000

**Presupuesto total** .....\$10.482.000

Los gastos de esta revisión fueron asumidos en su totalidad por los autores.

## 9. Resultados

### 9.1 Características Generales

En la Clínica Colsubsidio sede Orquídeas de la ciudad de Bogotá, entre marzo 1 y diciembre 31 de 2012 fueron atendidos 2867 neonatos, de los cuales 423 presentaron TSH de cordón elevada (caso probable de hipotiroidismo congénito) mostrando una prevalencia de 14,75%. En estos recién nacidos, posterior a la toma de laboratorios de control entre el tercer y séptimo día de vida según protocolo nacional para tamizaje de hipotiroidismo congénito, un caso fue confirmado recibiendo manejo médico adecuado ( $1/2867=3.5 \times 100000\text{NV}$ ).

De los 423 neonatos con TSH de cordón elevada, 305 (grupo 1 de estudio) cumplieron con los criterios de selección. Así mismo, de los 133 recién nacidos seleccionados aleatoriamente con TSH de cordón normal, solo 112 (grupo 2 de estudio) cumplieron con los criterios de selección; la exclusión de los pacientes se debió a diferentes razones como: malformación o enfermedad congénita mayor, hipotiroidismo congénito confirmado o subclínico, hijos de madre en tratamiento con suplencia hormonal o tratamiento con antitiroideos, pacientes en cuya historia clínica no existieran reportes completos de TSH de cordón, puntaje de APGAR y TSH-T4L de control, este último solo para el grupo 1.

### 9.2 Características demográficas y clínicas de los grupos

Los valores promedio de TSH de cordón para el grupo 1 fueron de 22,0 uUI/ml y para el grupo 2 de 8,0 uUI/ml.

Se encontró diferencias significativas entre los grupos por género, encontrándose en el grupo de TSH anormal mayor número de RN masculinos.

Existen diferencias en la proporción de anomalías en las pruebas de bienestar fetal como alteraciones en la monitoria fetal y el líquido amniótico, en eventos como circular de cordón, abrupcio de placenta, ruptura uterina, infección materna y parto distócico; al igual que en el recién nacido la presencia de acidemia en gases de cordón, dificultad respiratoria y el puntaje de APGAR bajo, demostraron diferencias estadísticamente significativas, siendo más frecuentes en el grupo de TSH elevada  $p < 0,05$ .

De igual manera, se presentaron diferencias en los grupos según tipo de parto, monitoria fetal, características del líquido amniótico, puntaje de APGAR y presencia de dificultad respiratoria. Es más frecuente la presencia de líquido amniótico meconiado en los recién nacidos con TSH de cordón elevada.

La edad gestacional estimada por FUR y BALLARD, el peso en gramos, la adaptación neonatal, la edad materna, los diagnósticos no son diferentes en los grupos.

Al correlacionar los puntajes de APGAR con los niveles de TSH de cordón, existe una correlación negativa, indicando que a menor APGAR mayores son los niveles de TSH de cordón tanto para las mediciones al minuto, a los 5 y 10 minutos de vida.

**Tabla 1. Comparación de las variables perinatales del RN y de la madre con los niveles de TSH de cordón**

	<b>TSH Elevada Grupo 1</b>	<b>TSH Normal Grupo 2</b>	<b>Significancia</b>
<b>Total de recién nacidos por grupo</b>	305	112	

<b>Edad Materna</b>	26,4 (±6,8)med=26,0 años	26,4 (±6,8) med=26,0 años	0,29 *
<b>Tipo De Parto</b>			
Vaginal Eutócico	170 (56%)	50 (45%)	0.001
Vaginal Instrumentado	40 (13%)	6 (5%)	
Cesárea	94 (31%)	56 (50%)	
<b>Edad Gestacional</b>			
Por BALLARD	37,3± 2,3sem	37,5 sem (± 2,3)	0,413
Por FUR	37,2 ± 2,6sem	37,3 sem (± 2,4)	0,787
Pretérmino	74 (24%)	22 (20%)	0,321
A Término	231 (76%)	90 (80%)	0,321
<b>Monitoría FetalAnteparto</b>			0,003
Normal	202 (72%)	81 (83%)	
Anormal	78 (28%)	17 (417%)	
<b>Líquido Amniótico</b>			0,019
Claro	277 (91%)	111 (99%)	
Meconiado	23 (8%)	1 (1%)	
Anhidramnios	13 (1%)	0 (0%)	

\*Prueba no-paramétrica de Mann Whitney

**Tabla 2. Comparación de las variables del RN con los niveles de TSH de cordón**

	<b>TSH Elevada Grupo 1</b>	<b>TSH Normal Grupo 2</b>	<b>Significancia</b>
<b>Total de recién nacidos por grupo</b>	305	112	
<b>Género</b>			
Femenino	119 (39%)	60 (54%)	0.008
Masculino	185 (61%)	52 (46%)	
<b>Niveles promedio de TSH de cordón</b>	22,0±10,3 med= (19,0)uUI/MI	8,3±10,34 med= (8,0) uUI/mL	<0.001 *
<b>Peso</b>			0,684
Menor A 1000 Grs	5 (2%)	1 (1%)	
1000-1499 Grs	13 (4%)	3 (3%)	
1500-2499 Grs	44 (14%)	20 (18%)	
Mayor A 2500	243 (80%)	88 (78%)	
<b>Puntaje APGAR</b>			
A1 Minuto	7,71 ±1,19 med= (8,00)	7,95 ±1,05 med= (8,00)	0,013 *
A Los 5 Minutos	8,88 ±0,85 med= (9,00)	9,04 ±0,74 med= (9,00)	0,029 *
A Los 10 Minutos	9,73 ±0,64 med= (10,00)	9,88 ±0,35 med= (10,00)	0,017 *
<b>Dificultad respiratoria al nacer</b>			0,042 *
Sin Dificultad	**		
Dificultad Respiratoria	**		
<b>Tipo de adaptación</b>			
Espontanea	212 (70%)	87 (78%)	0,259
Conducida	86 (28%)	23 (20%)	
Inducida	7 (2%)	2 (2%)	

**Tabla 3. Comparación de diagnósticos del RN con los niveles de TSH de cordón**

<b>Diagnóstico del recién nacido</b>	<b>TSH elevada Grupo 1</b>	<b>TSH normal Grupo 2</b>
Sano	85 (27,9%)	55 (49,5%)
Dificultad respiratoria	63 (20,7%)	14 (12,6%)
Potencialmente infectado	39 (12,8%)	6 (5,4%)
Riesgo de asfixia	34 (11,1%)	7 (6,3%)

Circular de cordón	18 (5,9%)	0 (0%)
Pretérmino	12 (3,9%)	11 (9,9%)
Riesgo metabólico	13 (4,3%)	6 (5,4%)
Retardo del crecimiento intrauterino	11 (3,6%)	1 (0,9%)
Bajo peso al nacer	5 (1,6%)	6 (5,4%)
Malformación congénita menor	8 (2,6%)	4 (3,6%)
Otros alteraciones del recién nacido	5 (1,6%)	0 (0%)
Otros trastornos del embarazo	4 (1,3%)	1 (0,9%)

Chi cuadrado  $p < 0,001$

**Tabla 4 . Comparación de diagnósticos de la madre con los niveles de TSH de cordón**

	<b>TSH Elevada Grupo 1</b>	<b>TSH Normal Grupo 2</b>
<b>Trastornos hipertensivos del embarazo</b>	65 (74,7%)	22 (25,3%)
<b>Otras alteraciones del embarazo</b>	45 (59,2%)	31 (40,8%)
<b>Parto normal</b>	36 (67,9%)	17 (32,1%)
<b>Estado fetal insatisfactorio</b>	35 (83,3%)	7 (16,7%)
<b>Parto distócico</b>	28 (70%)	12 (30%)
<b>Alteraciones del líquido amniótico</b>	26 (89,7%)	3 (10,3%)
<b>Infecciones maternas</b>	25 (86,2%)	4 (13,8%)
<b>Parto pretérmino</b>	15 (62,5%)	9 (37,5%)
<b>Trastorno del metabolismo de los carbohidratos</b>	8 (66,7%)	4 (33,3%)
<b>Retardo del crecimiento intrauterino</b>	14 (82,4%)	3 (17,6%)
<b>Alteraciones placentarias</b>	4 (100%)	0 (0%)
<b>Alteraciones del cordón</b>	2 (100%)	0 (0%)
<b>Alteraciones uterinas</b>	1 (100%)	0 (0%)
<b>Total de recién nacidos por grupo</b>	304	112

Chi cuadrado  $p < 0,05$

## 10. Discusión

De la población de 2867 recién nacidos durante el periodo a estudio, 423 tuvieron un nivel de TSH elevado de forma transitoria, con valores entre 14,6 y 75  $\mu$ UI/ml, con una prevalencia de 14,7%, mayor a lo encontrado en estudios como el de Cassio y colaboradores (24) que encontró una prevalencia del 2%, a pesar de tomar un corte menor que el nuestro. Se detectó solo un caso de hipotiroidismo congénito que refleja una tasa de (3.5 x10000), similar a los otros estudios(24) y mayor a lo encontrado a nivel internacional (Lao y cols).(29)

En este trabajo, la agrupación en cohortes permitió que se reunieran dos grupos con similares características clínicas y socio demográficas, en las que la diferencia mayor entre los recién nacidos era los niveles de TSH de cordón, lo que permitió disminuir la probabilidad de vicios de confusión al anular la influencia de diversos factores como sexo, edad gestacional, peso, tipo de parto sobre los niveles hormonales.

Al analizar los datos se debe tener en cuenta que la población estudiada son recién nacidos de alto riesgo atendidos en una institución de 3 nivel de complejidad, por lo tanto estos resultados no se pueden extrapolar a la población general. El tamizaje de hipotiroidismo congénito tomado de sangre de cordón umbilical puede estar asociada con una alta tasa de falsos positivos.

No se encontraron diferencias significativas en los grupos con niveles de TSH elevada al nacer y TSH normal en relación a la edad gestacional y el peso al nacer. Al igual que el estudio de Maceira y colaboradores. (26)

En relación con el sexo se encontró un mayor porcentaje de neonatos masculinos, a diferencia de lo reportado por Lao y cols(29).

A diferencia de otros estudios arriba señalados, al comparar los grupos 1 y 2 no se encontraron diferencias significativas en la distribución por edad gestacional estimada por FUR y BALLARD, el peso en gramos, la adaptación neonatal y la edad materna, sin embargo hay que tener en cuenta que los otros estudios analizaban el pool completo de hormonas TSH, T4, T4L, T3, T3r al nacimiento y los controles eran realizados a las 24 hrs de vida, metodología diferente a la realizada en este estudio. (3)

Al valorar la relación existente entre los niveles de TSH neonatal elevado y los puntajes de APGAR se evidenció que el grupo de TSH elevada presenta un puntaje mas bajo al minuto, cinco y diez minutos, sin ser esta diferencia desde el punto de vista clínico relevante; encontrando que el mayor número de niños con TSH elevada se presentó en los que tenían algún factor de estrés perinatal o indicio de alteración del bienestar fetal (35 niños, con un 17,5% con estado fetal insatisfactorio vs 8,4 de los niños del grupo control TSH normal), así como lo demuestran revisiones sistemáticas como la de Maceira y colaboradores en donde el incremento en el nivel de TSH en sangre de cordón eran un reflejo del estrés intraparto. (24)

Se encontró que los eventos que causaron depresión neonatal elevaban los niveles de TSH neonatal, similar a lo encontrado en otros estudios como el de Lao y cols. Esto podría ser debido a que diversos elementos interfieren en la función de la tiroides, actuando en varias etapas de su metabolismo, como el efecto de la hipoxia sobre las hormonas tiroideas; en estudios de animales, la hipoxia disminuye la función tiroidea y el metabolismo extra tiroideo del T4 (24). Estudios han encontrado que en los pacientes crónicamente hipoxémicos hay niveles de T3 disminuidos, además de niveles de T3r elevados, reflejando alteraciones en el metabolismo extra tiroideo.

Los resultados muestran que el porcentaje de los niveles elevados de TSH en niños nacidos por parto vaginal fue de 69% vs el 50% en el grupo con TSH normal, de estos la TSH fue significativamente más alta después de parto vaginal instrumentado (13 vs 5%). Con concentraciones de TSH en sangre por encima de 14,6  $\mu$ UI/ml; y se evidencio mayor proporción de pacientes con TSH normal en aquellos con cesárea. Estos hallazgos se encontraron similar a estudios como el de Miyamoto et al, (24) donde la elevación de la TSH guardaba relación con el

tipo de parto; es probable que esto sea una manifestación más de la respuesta hipotálamo- hipófisis a la tensión de parto vaginal, además de la respuesta del feto a la exposición al medio ambiente extrauterino. Esta respuesta se ha encontrado también en otras publicaciones, pudiendo ser mediada por la liberación de sustancias relacionadas con el estrés fetal como la noradrenalina que se ha relacionado con la elevación de la concentración de TSH encontrada en estos estudios. (24)

Adicionalmente los niveles de TSH elevados se elevaron más en los partos vaginales distócicos, sugiriendo que la distocia estaba relacionada con el estrés al paso por el canal vaginal; sin tener en cuenta el peso al nacer, en donde fue similar el valor del TSH al grupo de comparación.

En aquellos recién nacidos con sospecha de alteración en el bienestar fetal (estado fetal insatisfactorio, alteraciones placentarias como abrupcio de placenta, placenta previa sangrante, meconio en líquido amniótico, alteraciones en el cordón umbilical como circular de cordón, sospecha o asfixia al nacer confirmada y dificultad respiratoria del recién nacido) los niveles de TSH de cordón fueron significativamente más elevados en comparación con el grupo con TSH normal, reflejando una respuesta primaria al estrés; similar a lo encontrado en otros estudios como Lao y cols. (29).

Adicionalmente se encontró un aumento de la concentración de la hormona tirotrópica TSH, en algunas enfermedades como la infección materna-fetal: corioamnionitis-sepsis neonatal; la cual pudiera desempeñar un papel importante en la génesis de la asfixia y de la hipoxia neonatal; García y cols describen la existencia de estudios experimentales donde la endotoxina bacteriana hace más vulnerable el cerebro inmaduro a un episodio hipóxico y en estudios clínicos la infección materna parece aumentar el efecto de la asfixia. (8)

La presencia de otras alteraciones maternas (obesidad, diabetes materna o intolerancia a los carbohidratos) no afectó los resultados de la TSH de cordón en este estudio; sobre este punto los resultados reportados en la literatura médica son variables.

Por lo que respecta a los efectos de los trastornos hipertensivos del embarazo sobre la función tiroidea de los neonatos a estudio, tampoco se detectaron alteraciones en los niveles hormonales en sangre de cordón.

La revisión de la literatura médica evidencia que existen pocos estudios demostrando el efecto de la asfixia perinatal sobre las hormonas tiroideas, y los estudios disponibles demuestran resultados conflictivos, probablemente relacionados a diferencias en la metodología empleada. (24)

Por lo tanto este estudio arroja resultados muy interesantes para continuar la investigación en cuanto a la relación existente entre el compromiso del bienestar fetal y la función tiroidea.

El riesgo en el feto es el de una potencial agresión al cerebro, morbilidad neurológica precoz y tardía y daño a otros órganos, por lo que se deben continuar estudios en búsqueda de marcadores de asfixia perinatal.

## 11. Conclusiones

- La elevación de TSH neonatal de forma transitoria representa una respuesta fetal al estrés, evidencia de esto es una mayor proporción de TSH neonatal elevada en los recién nacidos con alteración del bienestar fetal.
- La prevalencia de TSH neonatal elevada es del 14,7% en los recién nacidos estudiados, siendo mayor a la prevalencia reportada en la literatura médica, debido posiblemente a que se trata de recién nacidos hijos de madres con altos riesgos obstétricos y expuestos a antisépticos yodados durante el periodo perinatal.
- Las anomalías transitorias de la función tiroidea deben ser interpretadas con precaución en neonatos, pudiendo ser una respuesta del eje hipotálamo hipofisiario al estrés fetal.
- Faltan estudios para tratar de dilucidar si la TSH neonatal puede ser un marcador de asfixia perinatal, ya que existen múltiples factores relacionados con su aumento.

## 12. Recomendaciones

- Durante el periodo perinatal utilizar antisépticos no yodados con la misma eficacia antibacteriana, para disminuir el efecto sobre la función tiroidea del recién nacido.
- Retamizar los recién nacidos de alto riesgo para enfermedad tiroidea no detectados con el tamizaje al nacer: madre con tratamiento antitiroideo, recién nacidos pretérminos menores de 32 sem, RCIU severo, exposición importante a compuestos yodados: medios de contraste, antisépticos.
- Explicar claramente a la familia la alta probabilidad de falsos positivos en el tamizaje neonatal para hipotiroidismo ya que esto disminuye la carga emocional generada con la sospecha diagnóstica.
- Mantener conceptos unificados y actualizados en cuanto a las guías de manejo para diagnóstico y tratamiento de hipotiroidismo congénito y asfixia perinatal con el fin de disminuir el número de intervenciones y hospitalizaciones innecesarias, al igual que para optimizar los recursos en salud.

### 13. Referencias Bibliográficas

1. Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, Mahanani WR, Gore FM, Cousens S, et al. Neonatal Mortality Levels for 193 Countries in 2009 with Trends since 1990: A Systematic Analysis of Progress, Projections, and Priorities. *PLoS Med.* 2011;8(8):e1001080.
2. Franklin RC, Carpenter LM, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Archives of disease in childhood.* 1985;60(2):141-4.
3. Pereira DN, Procianoy RS. [Effect of perinatal asphyxia on thyroid hormones]. *Jornal de pediatria.* 2001;77(3):175-8.
4. Protocolo de Vigilancia y Tamizaje para Hipotiroidismo Congénito, Vigilancia por Laboratorio. Bogotá, Colombia. : Instituto Nacional de Salud; 2008.
5. Guía de práctica clínica del recién nacido con asfixia perinatal. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias; 2013.
6. Hübner M. Asfixia perinatal. Edición servicio neonatología hospital clínico Universidad de Chile. 2001.
7. Jasso G. Neonatología. México, Asociación Mexicana de Pediatría AC: Interamericana; 1996. p. 191 - 209.
8. Garcia-Alix Perez A. Non-reassuring fetal status, perinatal asphyxia and neonatal encephalopathy. *Anales de pediatria (Barcelona, Spain : 2003).* 2005;63(1):1-4.
9. Bennet L, Booth L, Gunn AJ. Potential biomarkers for hypoxic-ischemic encephalopathy. *Seminars in fetal & neonatal medicine.* 2010;15(5):253-60.
10. Lai MC, Yang SN. Perinatal hypoxic-ischemic encephalopathy. *Journal of biomedicine & biotechnology.* 2011;2011:609813.
11. Gazzolo D, Abella R, Marinoni E, di Iorio R, Li Volti G, Galvano F, et al. New markers of neonatal neurology. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet.* 2009;22 Suppl 3:57-61.
12. Ortiz T, Laverde G. Hipotiroidismo congénito, una responsabilidad de todos. *PRECOP Sociedad Colombiana de Pediatría.*7(2).

13. Gajardo M, A P. Asfixia Perinatal. Guías de diagnóstico y tratamiento en neonatología. 2006.
14. Roland EH, Hill A. Clinical aspects of perinatal hypoxic-ischemic brain injury. *Seminars in pediatric neurology*. 1995;2(1):57-71.
15. Herrera-Marschitz M, Morales P, Leyton L, Bustamante D, Klawitter V, Espina-Marchant P, et al. Perinatal asphyxia: current status and approaches towards neuroprotective strategies, with focus on sentinel proteins. *Neurotoxicity research*. 2011;19(4):603-27.
16. Perlman M, Shah PS. Hypoxic-ischemic encephalopathy: challenges in outcome and prediction. *The Journal of pediatrics*. 2011;158(2 Suppl):e51-4.
17. American College Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics. *Guidelines for Perinatal Care*. Gilstrap LC, Oh W editors 2002.
18. American Academy of Pediatrics-Committee on Fetus and Newborn, American College of Obstetricians and Gynecologists and Committee on Obstetric Practice. The Apgar score. *Pediatrics*. 2006;117(4):1444-7.
19. Franklin R, O'Grady C. Neonatal thyroid function: effects of nonthyroidal illness. *The Journal of pediatrics*. 1985;107(4):599-602.
20. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal endocrinology: common endocrine disorders in the sick and premature newborn. *Pediatric clinics of North America*. 2011;58(5):1083-98, ix.
21. Hyman SJ, Novoa Y, Holzman I. Perinatal Endocrinology: Common Endocrine Disorders in the Sick and Premature Newborn. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2009;38(3):509-24.
22. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, et al. Thyroid function in preterm infants 27-29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism : JPEM*. 2007;20(12):1269-80.
23. Bhavani N. Transient congenital hypothyroidism. *Indian journal of endocrinology and metabolism*. 2011;15(Suppl 2):S117-20.
24. Maceira Rozas MC, García Caeiro AL, MT. RL. Análisis de los factores que pueden influir en los niveles de TSH en el periodo neonatal. Santiago de Compostela: Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia; 2006.
25. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Seminars in perinatology*. 2008;32(6):413-8.
26. Wilson DM, Hopper AO, McDougall IR, Bayer MF, Hintz RL, Stevenson DK, et al. Serum free thyroxine values in term, premature, and sick infants. *The Journal of pediatrics*. 1982;101(1):113-7.

27. Protocolo del laboratorio para tamizaje de hipotiroidismo congénito. Clínica Colsubsidio; 2001.
28. Torres M, Cárdenas C, Pirela H PF, Torres M, . VO. Hormonas tiroideas en suero del cordón umbilical y síndrome de distress respiratorio idiopático. 1985:16-24.
29. Lao TT, Li CY, Panesar NS. Transient neonatal hyperthyrotropinaemia. Early Human Development. 1992;28(1):19-25.
30. Rovet J, Daneman D. Congenital hypothyroidism: a review of current diagnostic and treatment practices in relation to neuropsychologic outcome. Paediatric drugs. 2003;5(3):141-9.

## 14. Anexos

### Formato de recolección de la información:

1. Número del paciente (consecutivo).
2. Nombres y apellidos
3. Número de historia clínica o identificación
4. Fecha de nacimiento día-mes-año
5. Teléfono
6. Monitoría fetal: Reactiva ( ) No reactiva ( ) Positiva ( ) Negativa ( ) ND ( )
7. Perfil biofísico: Puntaje (0 a 10) ND ( )
8. Tipo de parto: Vaginal ( ) Instrumentado ( ) Cesárea ( ) ND ( )
9. Género: Masculino ( ) Femenino ( ) Indeterminado ( ) ND ( )
10. Edad gestacional en semanas: FUR ( ) Ballard ( )
11. Peso al nacer en: Gramos ( )
12. APGAR al minuto: Puntaje (0-10)
13. APGAR a los 5 minutos: Puntaje (0-10)
14. APGAR a los 10 minutos: Puntaje (0-10)
15. Gases de cordón pH ( ) pCO<sub>2</sub> ( ) HCO<sub>3</sub> ( ) BE ( ) ND ( )
16. TSH de cordón en uUI/mL: ( ).
17. TSH de control entre el 3 y 7 día de vida: en uUI/mL: ( ).
18. T4L de control entre el 3 y 7 día de vida en ng/dL: ( ).
19. Edad al momento del control en días: ( ).
20. Gemelar: No ( ) Si ( ) ND ( ).

**Oficio aval comité de ética:** (Hoja anexa)