

**ELEVACIÓN TRANSITORIA DE TSH NEONATAL ASOCIADA A  
FACTORES DE RIESGO DE PARTO PRETÉRMINO**

**Zaida Elizabeth Gómez Ortegate**

**Silvia Juliana Olarte Camargo**

Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Pediatría

**Asesor temático**

Dairo Cera

José María Solano

**Asesor metodológico**

José Antonio de la Hoz

Mariana Villaveces

COLEGIO MAYOR UNIVERSIDAD DEL ROSARIO  
DIVISIÓN DE POSTGRADOS – FACULTAD DE MEDICINA  
Especialización en Pediatría  
Bogotá, Julio de 2016

### **Autoras**

#### **Zaida Elizabeth Gómez Ortegate**

Médico Universidad Colegio Mayor del Rosario

Estudiante Especialización en Pediatría

Email: [zaidagomez@gmail.com](mailto:zaidagomez@gmail.com)

#### **Silvia Juliana Olarte Camargo**

Médico Universidad Autónoma de Bucaramanga

Estudiante Especialización en Pediatría

Email: [solarte15@gmail.com](mailto:solarte15@gmail.com)

### **Instituciones Participantes**

Clínica Materno Infantil Colsubsidio

Colegio Mayor Universidad del Rosario

Centro de Investigación en Salud de Colsubsidio

### **Nota de responsabilidad institucional**

“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”.

*A todos mis mentores quienes me inculcaron la inspiración por lo desconocido y la  
confianza para desarrollar este proyecto.  
Gracias a mi familia por su apoyo incondicional, en especial a aquel que sembró en mí el  
amor por la medicina y me enseñó el valor de la vida con la suya misma.*

*Zaida Gómez*

*A mi familia por su constante apoyo y motivación para alcanzar cada meta que me  
propongo.  
A mis profesores por compartir su sabiduría y sembrar en mí el interés por el desarrollo de  
proyectos que mejoren la calidad de vida de nuestros niños, el futuro de un país  
emprendedor.  
Silvia Olarte*

## **Agradecimientos**

La sabiduría y experiencia de nuestros asesores temáticos y metodológicos fue indispensable para guiar nuestra investigación, documentarla, planearla y presentarla al honorable Comité de Bioética de la Clínica Infantil Colsubsidio y Centro de Investigación en Salud de Colsubsidio, quienes finalmente aprueban el inicio de este proyecto.

Una multitud de personas maravillosas contribuyeron generosamente en el proceso de este trabajo con su valioso tiempo y compromiso.

Agradecemos a los pacientes y sus familiares, a todo el personal de la Clínica Materno Infantil de Colsubsidio y a la Universidad del Rosario por abrir las puertas al desarrollo del conocimiento y promover la investigación.

**Tabla de contenido**

	<b>pág.</b>
1. Introducción	13
2. Planteamiento del problema	16
3. Justificación	17
4. Marco teórico	19
4.1 Generalidades	19
4.2 Tamizaje neonatal en hipotiroidismo	19
4.3 Hipotiroidismo congénito	23
4.4 Embriología	23
4.5 Hormona estimulante de tiroides	24
4.6 Prematurez como factor de riesgo para hipotiroidismo	24
4.7 Cuadro clínico	26
4.8 Diagnóstico	27
4.9 Manejo médico	27
4.10 Seguimiento clínico	28
4.11 Factores de riesgo de parto pretérmino	29
4.12 Estado del arte	32
5. Objetivos	35
5.1 Objetivo General	35
5.2 Objetivos específicos	35
6. Metodología	36
6.1 Diseño del estudio	36
6.2 Planteamiento de hipótesis	36
6.3 Población y muestreo	37
6.4 Fuentes de obtención de datos	38
6.5 Criterios de elegibilidad	38
6.6 Definición de las variables	38
6.7 Control de sesgo y errores	50

6.8	Plan de análisis	51
6.9	Aspectos éticos	51
7.	Consideraciones administrativas	52
7.1	Cronograma	52
7.2	Presupuesto	53
7.3	Organigrama	55
8.	Resultados	56
9.	Discusión	65
10.	Conclusiones	68
11.	Recomendaciones	69
12.	Bibliografía	70

## Lista de tablas

	<b>pág.</b>
<b>Tabla 1</b> <i>Datos clínicos de pacientes con hipotiroidismo en México</i>	26
<b>Tabla 2</b> <i>Matriz de variables</i>	38
<b>Tabla 3</b> <i>Características sociodemográficas y clínicas</i>	58
<b>Tabla 4</b> <i>Asociaciones análisis bivariado mediante Chi cuadrado</i>	60
<b>Tabla 5</b> <i>Resultados regresión logística</i>	61
<b>Tabla 6</b> <i>Modelo regresión logística</i>	63

## Lista de figuras

	<b>pág</b>
<b>Figura 1</b> <i>Ilustración para presentar adecuadamente TSH neonatal</i>	21
<b>Figura 2</b> <i>Técnica adecuada para la toma de muestra en cordón y en talón</i>	22
<b>Figura 3</b> <i>Flujograma de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con hipotiroidismo</i>	27

### Lista de siglas

ASBOG	Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología
dl	Decilitros
HTC	Hipotiroidismo congénito
Min	Minutos
mUI	Miliunidades
ng	Nanogramos
T <sub>4</sub>	Tiroxina
TBG	Proteína transportadora de tiroxina
TRH	Hormona liberadora de tiotropina
TSH	Hormona estimulante de tiroides
OMS	Organización Mundial de la Salud
PB	Probable
RN	Recién nacido
RNT	Recién nacido a término
RNPT	Recién nacido pretérmino
VE	Vida extrauterina

**Introducción:** La hipotiroxinemia es una alteración transitoria frecuente en el prematuro que resuelve sin medicación, es importante conocer los factores que se asocian con esta alteración para disminuir el tratamiento inoportuno y el aumento de costos en atención en salud que puede implicar un diagnóstico errado de hipotiroidismo congénito. Por medio de este estudio se evaluó la asociación entre elevación transitoria de la TSH neonatal y algunas variables asociadas a parto pretérmino en pacientes atendidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio nacidos entre Enero 2014 a Abril de 2015.

**Metodología:** Se realizó un estudio de casos y controles, analítico, retrospectivo. Los casos fueron prematuros con elevación de TSH sin hipotiroidismo congénito, los controles fueron prematuros con TSH normal, seleccionados de manera aleatoria 70 casos, 140 controles con una relación 1:2. Se realizaron asociaciones mediante prueba de chí cuadrado y análisis multivariado para controlar factores de confusión.

**Resultados:** La edad gestacional promedio para casos fue  $34.6 \pm 1.8$ , para controles  $34.2 \pm 2.4$ . Ambas poblaciones fueron comparables. Los factores con resultados estadísticamente significativos fueron: Pielonefritis (p 0.04), hipertensión inducida por el embarazo (p 0.00), presencia de anemia (p 0.02) y embarazo múltiple (p0.03). Los resultados de regresión logística establecieron que la pielonefritis, hipertensión y anemia son factores de riesgo con resultados estadísticamente significativos.

**Discusión:** Los resultados permitieron documentar que existen factores de riesgo para prematurez, como la pielonefritis, anemia materna e hipertensión inducida por el embarazo, que influyen en los valores de TSH de cordón umbilical que no necesariamente conllevan al desarrollo de hipotiroidismo congénito.

**Palabras clave:** Tamizaje neonatal, hormona estimulante de tiroides, recién nacido pretérmino, hipotiroidismo transitorio.

*Background:* Hypothyroxinaemia is a frequent transient alteration in premature solved without medication, it is important to know the factors that are associated with this alteration to reduce inopportune treatment and increased costs in health care that may involve misdiagnosis of congenital hypothyroidism. Through this study we evaluated the association between neonatal transient elevation of TSH and some variables associated with preterm delivery in patients treated at the Clínica Materno Infantil Colsubsidio born between January 2014 to April 2015.

*Methods:* A case-control study with a ratio of 1:2 was performed. Cases were infants with elevated TSH with normal TSH premature controls, randomly selected 70 cases, 140 controls

*Results:* The mean gestational age was  $34.6 \pm 1.8$  for the cases and  $34.2 \pm 2.4$  for controls. Both populations were comparable. Factors with statistically significant results were: pyelonephritis (p 0.04), pregnancy-induced hypertension (p 0.00), presence of anemia (p 0.02) and multiple pregnancy (p0.03). The results of logistic regression established that pyelonephritis, hypertension and anemia are risk factors with statistically significant results.

*Discussion:* The results allowed to document that there are risk factors for prematurity, such as pyelonephritis, maternal anemia and pregnancy-induced hypertension, which influence TSH values cord that does not necessarily lead to the development of congenital hypothyroidism.

**Keywords:** neonatal screening, thyroid stimulating hormone, preterm newborn, transient hypothyroidism

## 1. Introducción

La elevación de la hormona estimulante del tiroides (TSH) neonatal es un marcador imperioso para detectar la alteración de la función tiroidea, existen diferentes factores intrínsecos y extrínsecos que pueden verse relacionados con su elevación(1). Se ha documentado que los recién nacidos prematuros tienen más riesgo de generar alteraciones de la glándula tiroides y fisiológicamente algunos cursan con hipotiroxinemia transitoria del prematuro, siendo esta la alteración más frecuente en este grupo de pacientes; esto tiene relación con el grado de prematurez siendo más prevalente en pacientes con prematurez extrema (1).

Un diagnóstico errado de hipotiroidismo congénito en pacientes con hipotiroxinemia transitoria es altamente probable. En los dos grupos se inicia suplencia hormonal oportuna, ya que el impacto que puede haber sobre el desarrollo cognitivo y neuromotor, así como en el comportamiento puede ser irreversible. Es necesario diferenciar los pacientes con alteración transitoria de los que presentan un compromiso persistente; aquellos que requieren tratamiento por más de 3 años para mantener las hormonas tiroideas dentro de rangos normales pertenecen al último grupo (2).

El hipotiroidismo congénito es una de las causas más comunes de discapacidad cognitiva prevenible. En Colombia, el tamizaje neonatal por medio de la medición de TSH en sangre de cordón umbilical para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito fue aprobado por el Ministerio de Salud mediante la Resolución 412, Decreto 1544 del 2000 y la Resolución 3384 del 2000, para obligatorio cumplimiento en todos los recién nacidos vivos. Esta medida permite el diagnóstico y tratamiento oportuno de la enfermedad generando un impacto significativo en los desenlaces a largo plazo de los pacientes afectados. En Colombia la tasa de elevación de TSH neonatal es del 1% del total de pacientes a quien se les realiza tamizaje neonatal. En la búsqueda realizada de literatura Colombiana no se encontraron datos de prevalencia de TSH neonatal elevada en recién nacidos pretérmino (3).

La función tiroidea postnatal en los recién nacidos pretérmino se encuentra reducida, los niveles de T4 y T3 son menores comparados con los de recién nacidos a término, y en respuesta a esta hipotiroxinemia se puede encontrar una elevación de los niveles de TSH

como medida fisiológica para incrementar la síntesis hormonal lo cual resulta en una prueba de tamizaje positiva(4).

Este fenómeno se debe a factores como supresión abrupta de transferencia hormonal materno-fetal, inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, alteraciones en el metabolismo hormonal periférico, deficiencia de yodo (5). Así como se ha descrito previamente que eventos anteparto como preeclampsia, diabetes gestacional y comorbilidades maternas y situaciones intraparto como duración prolongada del trabajo de parto, presencia de cordón alrededor del cuello, aspiración de meconio, Apgar bajo; conllevan a un aumento transitorio de la secreción de TSH que resulta en pruebas falsamente positivas(6), motivo por el cual en caso de obtener un resultado positivo se debe realizar una prueba confirmatoria que permita detectar elevación del valor secundaria a circunstancias temporales (7).

Para este estudio tomamos como grupo poblacional a los recién nacidos prematuros, teniendo en cuenta la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud, en la cual se establece el parto pretérmino como aquel que se presenta antes de la semana 37 de gestación; y representa el 5-18% de los partos en todo el mundo, variando según los factores de riesgo presentes en los diferentes grupos poblacionales. El riesgo relativo de prematuridad en mujeres adolescentes, comparado con mujeres adultas es de 1,4 a 2,0 veces más; de esta forma la prematurez se ha convertido en la principal causa de morbilidad y mortalidad perinatal a nivel mundial. (8)

En Colombia, la tasa de parto pretérmino por cada 100 nacimientos para el año 2010 fue de 8.8; la más alta a nivel mundial fue en Malawi con una tasa de 18.1.(9)

En nuestro país existen pocos estudios publicados que caracterizan las condiciones predominantes en las pacientes con parto pretérmino; entre estos se encuentra un estudio de casos y controles llevado a cabo entre 2004 – 2005 en un Hospital de tercer nivel de atención en salud en Manizales, Caldas en el que se identificaron como principales factores asociados a parto pretérmino el antecedente de parto pretérmino, controles prenatales inadecuados y la asociación de gestación con ruptura prematura de membranas, preeclampsia y/o gestación múltiple.(10)

Esto pone en contexto que algunos factores de riesgo para parto pretérmino y para elevación transitoria de los niveles de TSH pueden ser comunes para ambas situaciones.

Con este estudio buscamos determinar cuáles condiciones relacionadas con parto pretérmino se asocian a elevación transitoria de los niveles de TSH.

## **2. Problema de estudio**

Los niveles elevados de TSH de muestra de cordón umbilical no son una prueba confirmatoria de hipotiroidismo congénito, conocer la existencia de factores de riesgo que pueden elevar la TSH de forma transitoria en especial en los recién nacidos prematuros, ayudará a entender esta alteración tiroidea fisiológica.

En nuestra población no se dispone de datos epidemiológicos suficientes que estimen la prevalencia de elevación de la TSH neonatal en recién nacidos prematuros. En la literatura hacen falta estudios detallados que evalúen si los factores de riesgo desencadenantes de parto pretérmino se asocian con la elevación transitoria de TSH neonatal.

La sospecha errónea de hipotiroidismo congénito resulta en el sobrediagnóstico de esta patología, inicio de tratamiento y seguimiento médico especializado innecesario, ansiedad de los padres y del personal de salud e incremento en la utilización de los recursos del sistema de salud.

Al evaluar esta problemática planteamos realizar un estudio de casos y controles que responda la siguiente pregunta de investigación:

¿Los factores de riesgo asociados al parto pretérmino hacen que se presente una elevación transitoria de la TSH de muestra de cordón umbilical en niños atendidos en la Clínica Materno Infantil de Colsubsidio?

### **3. Justificación o relevancia del proyecto**

La TSH neonatal, estimula la producción de hormonas tiroideas de forma variable en recién nacidos prematuros. Es conocida la variación que existe de la TSH determinada por la edad postnatal al momento de su medición, también se ha documentado un aumento de la elevación de TSH neonatal hasta 8 veces en pacientes prematuros de muy bajo peso al nacer. Además de la disminución gradual y en menor proporción de los niveles de TSH en pacientes pretérmino comparado con pacientes a término (11).

Durante los últimos años, los informes de los programas de cribado neonatal de todo el mundo han descrito un aumento en la incidencia de hipotiroidismo congénito. En comparación con la tasa de 1:3000-1:4000 cuando se introdujo el tamizaje, se han reportado recientemente tasas que oscilan entre 1:1400 y 1:2800 por los programas de cribado de muchos países incluyendo los EE.UU. Un factor que contribuye a este cambio es el hecho del aumento en la detección de pacientes con mayor riesgo de hipotiroidismo congénito, incluyendo a recién nacidos prematuros; y que en el tamizaje neonatal se ha disminuido el punto de corte para TSH, lo cual lleva a la detección de un mayor número de casos (12).

Con este estudio se pretende evaluar la asociación entre los niveles elevados de TSH neonatal y factores desencadenantes de parto pretérmino (factores maternos y ambientales). Ya que aunque existen estudios sobre las asociaciones entre los factores maternos de parto pretérmino y los niveles de TSH en general, no hay una comprensión de la variabilidad de TSH en recién nacidos prematuros en relación a estas variables y tampoco en el contexto de los programas de tamizaje neonatal.

Identificar cuáles factores de parto pretérmino influyen en la variabilidad de TSH en recién nacidos prematuros, puede ser útil, no sólo para mejorar los programas de tamizaje neonatal en pacientes prematuros, sino para proporcionar una mejor comprensión de cuales factores en particular contribuyen a la elevación de TSH neonatal al nacimiento y de esta forma, ser más cuidadosos a la hora de emitir un diagnóstico de hipotiroidismo congénito en este grupo poblacional, ya que como vemos se registra un aumento en su incidencia en los últimos años que puede ser atribuida al sobrediagnóstico de esta patología aun cuando se trate solamente de una elevación transitoria de la TSH asociada a la condición de

prematurez.

Conocer estos factores permitiría alertar a los servicios de ginecología-obstetricia y neonatología para asumir conductas de prevención y control. Así mismo, permite generar conocimiento dirigido a los profesionales de la salud, familiares y cuidadores sobre los hallazgos paraclínicos esperados ante la exposición a alguno de los factores identificados.

## 4. Marco teórico

### 4.1. Generalidades

Durante los últimos años, los informes de los programas de tamizaje neonatal de todo el mundo han descrito un aumento en la incidencia de hipotiroidismo congénito. En comparación con la tasa de 1:3000 - 4000, cuando se introdujo el cribado, se han reportado recientemente tasas que oscilan entre 1:1400 - 2800 por los programas de cribado en muchos países incluyendo los EE.UU. Un factor que contribuye a este cambio es el hecho que la detección de pacientes con mayor riesgo de hipotiroidismo congénito ha aumentado, incluyendo a recién nacidos prematuros y que en el tamizaje neonatal se ha disminuido el punto de corte de TSH, lo cual lleva a la detección de un mayor número de casos (12).

La TSH neonatal presenta una variación considerable dependiendo de la raza y las diferentes regiones. Es una de las causas tratables más comunes de discapacidad intelectual. Aunque la mayoría de recién nacidos con este trastorno tienen pocas manifestaciones clínicas o ninguna, como causa de la deficiencia tiroidea. Desde mediados de la década de 1970 se desarrollaron programas de tamizaje neonatal, como ayuda para predecir qué niños son propensos a ser afectados, midiendo tiroxina ( T4 ) o tirotropina en las muestras de sangre del talón o cordón para detectar y tratar esta condición tan pronto como sea posible (13).

En Colombia, en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio se realizó durante el año 2012 un estudio descriptivo retrospectivo el cual evaluó la prevalencia de TSH neonatal y su relación con factores perinatales asociados a asfíxia, encontrando una prevalencia TSH neonatal elevada de 14,7% en los recién nacidos estudiados (14).

### 4.2. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito

El término *tamizaje* o cribado se refiere a la identificación de individuos con riesgo de sufrir una enfermedad o desorden metabólico, entre un grupo de individuos aparentemente sanos; lo cual justifica la aplicación de una prueba diagnóstica con la finalidad de tomar medidas de acción preventivas (15). El objetivo fundamental del tamizaje neonatal con TSH, es la detección temprana de pacientes con enfermedad tiroidea para brindar un

tratamiento oportuno encaminado a la prevención de posibles alteraciones neurológicas (7)(16).

Los pacientes con hipotiroidismo congénito son inicialmente asintomáticos y solo hacia los 3 meses o más de edad es posible realizar un diagnóstico clínico, sin embargo, a esta edad los efectos sobre el sistema nervioso central ya son irreversibles (7).

Al nacer, los niveles de la TSH aumentan fisiológicamente durante las primeras horas de vida en todos los neonatos, con un pico máximo hacia los 30 minutos, y luego estos presentan un descenso gradual en las primeras 48 horas, a su vez dichos niveles iniciales están influenciados por la edad gestacional, la etnia, consumo materno de yodo, entre otros. Debido a lo mencionado, el punto de corte para el valor de TSH de muestra de cordón umbilical es mayor comparado con el corte para pacientes fuera de la etapa neonatal (15mU/ml), evitando de esta forma los resultados falsos positivos para hipotiroidismo congénito (7)(16).

La alta morbilidad del hipotiroidismo congénito llevó a la Organización Mundial de la Salud ha estandarizar un método de tamizaje neonatal. La O.M.S. recomienda tomar muestra de sangre de talón dentro del tercer a séptimo día de vida, la Academia Americana de Pediatría lo recomienda en el momento del alta. En Colombia, por medio de la Resolución 0412 Decreto 1544 de 2000 y Resolución 03384 de 29 de Diciembre de 2000 del Ministerio de Salud, se reglamentó la obligatoriedad del tamizaje para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito, en todos los recién nacidos vivos a través de la medición de TSH neonatal cuantitativo en sangre de cordón (15).

De acuerdo al último análisis de información contemplado en el taller anual de evaluación externa de desempeño que se realiza en el Instituto Nacional de Salud desde el año 2008, se estableció en Colombia un punto de corte para TSH de muestra de cordón umbilical un valor 15mUI/L y para muestra de talón 10mUI/L. realizando la cuantificación de TSH mediante técnica de inmunoensayo.

Aquellos pacientes con niveles límites o elevados de TSH en muestra de cordón umbilical requieren una confirmación del diagnóstico con un control paraclínico de TSH y T4 libre después de la primera semana de vida momento en el cual se normaliza su valor representando una maduración del eje hipotálamo – hipófisis - tiroides (17).

#### 4.2.1 Técnica

La toma de muestras se puede realizar de sangre de cordón o en talón, variando la forma de recolección de la muestra (15).

Algunas de las recomendaciones que tienen en común la toma de estas muestras se describen a continuación: Como primera medida se debe marcar la muestra con la identificación del paciente, tener el material debidamente limpio y calibrado según sea el caso, la cantidad de muestra a recolectar debe ser equivalente a una gota de sangre, la cual debe caer por dentro de cada uno de los círculos demarcados en la tarjeta, la muestra se debe tomar en los primeros 20 minutos luego del nacimiento, se debe asegurar que la sangre se encuentre sin coagular; posteriormente tener aproximadamente 3 horas de secado, no exponer al calor ni a la luz solar, posteriormente se debe refrigerar y transportar al laboratorio, siguiendo siempre las instrucciones del fabricante para realizar el montaje de la prueba, en la figura número 1 se ilustra la forma correcta de recolectar la muestra (17).

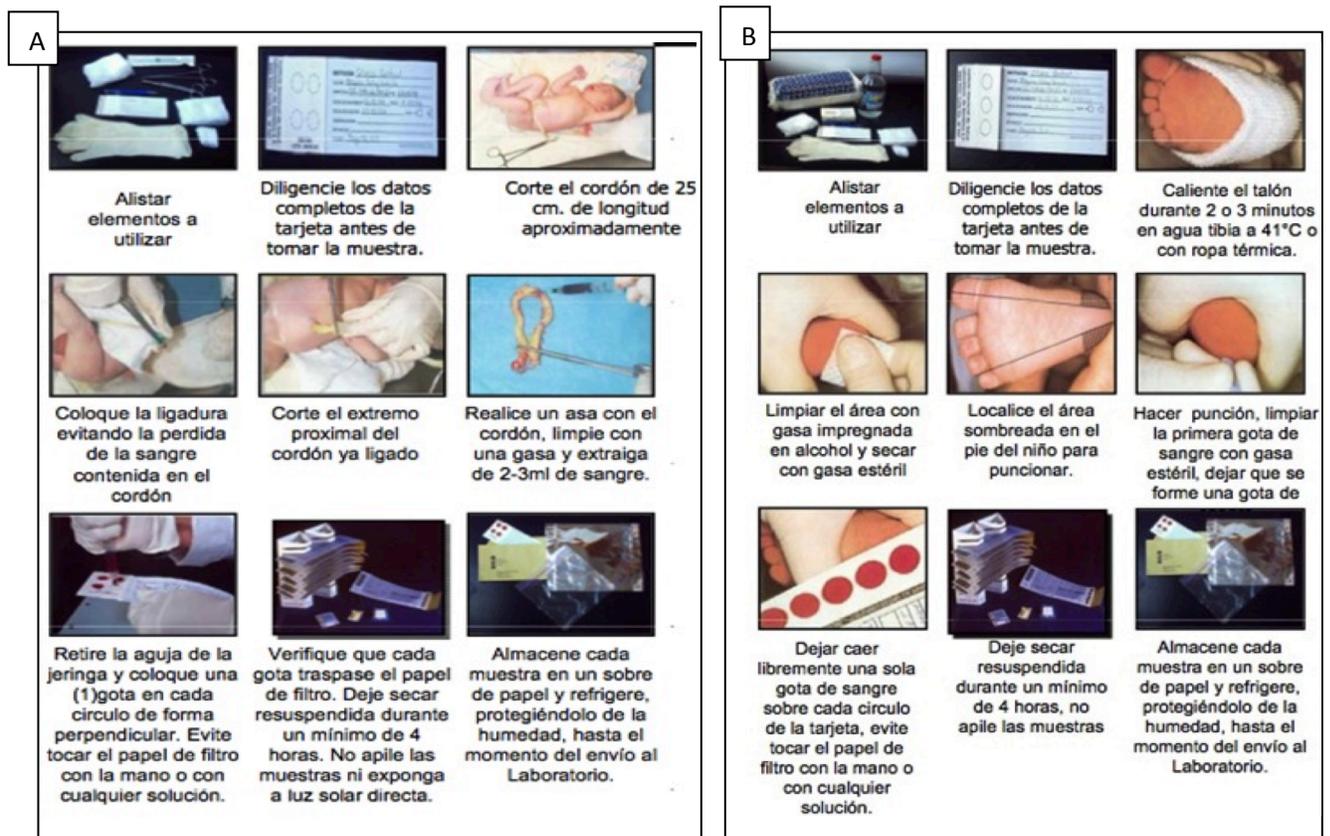
**Figura 1.** Ilustración sobre técnica adecuada para la recolección de muestra de TSH neonatal(15).



Tomado de: <http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-de-calidad/TSH%20Neonatal/Tamizaje%20Neonatal%20de%20Hipotiroidismo%20Cong%E9nito.pdf>

Toma de muestra de sangre de cordón umbilical: Se debe cortar el cordón umbilical a una distancia aproximada de 2.5 cm de distancia del bebé, posteriormente se debe ligar el cordón en la parte proximal, una vez ligado se cortará el extremo proximal del cordón ya ligado, luego formar un asa con el cordón y limpiar con una gasa estéril sin soluciones yodadas, para luego extraer entre 2 – 3 ml de sangre, durante los primeros 20 minutos posterior al parto. Posteriormente se deja caer una gota de sangre en cada círculo del papel, dejar secar durante 3 horas en un lugar fresco, guardar un una bolsa de papel y refrigerar (15) . Ver figura N.2

**Figura 2.** Técnica adecuada para la toma de TSH neonatal de cordón (A) y de talón (B)(15)



Tomado de: [http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-](http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-decalidad/TSH%20Neonatal/Tamizaje%20Neonatal%20de%20Hipotiroidismo%20Cong%20E9nito.pdf)

[decalidad/TSH%20Neonatal/Tamizaje%20Neonatal%20de%20Hipotiroidismo%20Cong%20E9nito.pdf](http://www.ins.gov.co/tramites-y-servicios/programas-decalidad/TSH%20Neonatal/Tamizaje%20Neonatal%20de%20Hipotiroidismo%20Cong%20E9nito.pdf)

Toma de sangre en muestra de talón El talón debe estar caliente, se puede sumergir en

agua tibia a 41 ° entre 2 o 3 minutos, utilizar ropa térmica o masaje. Posteriormente se debe limpiar el área con gasa impregnada en alcohol y luego secar con gasa estéril, seguidamente puncionar y cada gota de sangre debe caer libremente sobre cada círculo de la tarjeta; procure no tocar el papel de filtro. La muestra se debe dejar secar en un lugar fresco, de superficie plana, evitando cualquier contacto durante un mínimo de 3 horas. Finalmente las muestras se deben remitir al laboratorio, cada muestra debe ir guardada en un sobre de papel, protegida de la humedad y refrigerada hasta el momento del procesamiento (15).

Todo caso confirmado de hipotiroidismo congénito debe ser notificado de forma obligatoria al laboratorio de Salud Pública de cada departamento y al Instituto Nacional de Salud. El laboratorio de Salud pública, indicará tomar una muestra adicional de sangre recogida en tubo tapa verde y remitir de manera inmediata a temperatura ambiente (15-25°C) junto con la ficha de notificación. Se espera que la muestra tomada llegue dentro de las siguientes 24 horas al Instituto Nacional de Salud, específicamente al grupo Genética Crónicas para realizar cariotipo; este análisis se realizará de manera gratuita (17).

#### *4.3. Hipotiroidismo congénito*

El hipotiroidismo es la patología endocrinológica congénita más frecuente y la causa prevenible más común de discapacidad cognitiva, este puede ser transitorio o permanente. La insuficiencia tiroidea presente desde el nacimiento está dada por diferentes mecanismos, clasificándose en tres grandes grupos, secundario a ausencia de la glándula, la falta de acción de la misma o resistencia a la acción de las hormonas tiroideas.

La incidencia estimada es alrededor de 1:2000 – 4000 nacidos vivos. El 80% de las causas de hipotiroidismo permanente se debe a disgenesias tiroideas por atireosis o ectopia tiroidea con tejido hipoplásico.

En el caso del hipotiroidismo transitorio las principales causas incluyen anticuerpos anti-tiroideos (18).

#### *4.4. Embriología*

La glándula tiroidea se desarrolla hacia la semana 10 - 12 de gestación, a partir de estas semanas la tiroidea fetal adquiere la capacidad de concentrar yodo y sintetizar

yodotironinas, sin embargo, su actividad permanece reducida durante toda la gestación (16).

Los niveles fetales de hormonas tiroideas dependen predominantemente de la permeabilidad de la barrera feto-placentaria; se ha documentado que dicha barrera es impermeable a la TSH y T3, sin embargo existe una permeabilidad relativa a T4 (12).

#### *4.5. Hormona estimulante de tiroides*

La TSH es una hormona sintetizada en la hipófisis que regula la función de la glándula tiroidea, a su vez un adecuado nivel de hormonas tiroideas es fundamental para el desarrollo cerebral (15). La tiroides es una glándula ubicada en el área anterior del cuello, y por medio del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides se mantiene un equilibrio hormonal mediante un sistema de retroalimentación positiva o negativa determinado por los niveles de hormonas tiroideas, generando un aumento o reducción de la síntesis y secreción de la TSH (18).

El adecuado funcionamiento tiroideo permite un apropiado desarrollo del sistema nervioso central; participa en la arborización dendrítica, vascularización, migración neuronal y maduración de conexiones interneuronales. Las hormonas tiroideas también cumplen un papel fundamental en la maduración ósea postnatal. La disfunción tiroidea puede llegar a generar lesiones nerviosas irreversibles y baja talla si no se inicia un manejo oportuno (18).

#### *4.6. Prematurez como factor de riesgo para hipotiroidismo*

Un recién nacido prematuro, según la O.M.S. se define como aquel que nace antes de la semana 37 de gestación, y a su vez estos se clasifican según la edad gestacional de la siguiente manera (19):

- Prematuro tardío: Recién nacido con edad gestacional entre 32 – 37 semanas. Este grupo representa el 84% del total de los recién nacidos pretérmino.
- Muy prematuros: Recién nacido con edad gestacional entre 28 – 32 semanas.
- Prematuros extremos: Recién nacido con edad gestacional menor de 28 semanas.

A su vez, estos pacientes se pueden clasificar según la causa de la prematurez, como trabajo de parto prematuro espontáneo por inicio precoz de trabajo de parto o ruptura prematura de membranas, y trabajo de parto inducido por condición patológica de madre o feto (19).

Para la disfunción tiroidea de los recién nacidos prematuros se han postulado las siguientes condiciones: una disminución en la producción y secreción de TRH, una inmadurez glandular para la respuesta a TSH, una disminución de la capacidad de las células foliculares para yodar residuos tirosil de la tiroglobulina, un descenso en los valores plasmáticos de la proteína transportadora de tiroxina (TBG) y finalmente una disminución en la conversión periférica de T4 en T3 (1).

Los recién nacidos prematuros presentan una inmadurez del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides, y es por esto que tienen una mayor susceptibilidad de desarrollar hipotiroidismo congénito. Sin embargo, se ha documentado que este grupo poblacional puede tener niveles de TSH elevados en quienes las pruebas diagnósticas confirmatorias descartan el hipotiroidismo congénito. Es por esto, que un reporte de TSH de cordón por encima del punto de corte debe ser confirmado con un perfil tiroideo completo (TSH, T3 y T4L) a los 7 días de vida (12).

Los recién nacidos prematuros (<37 semanas de gestación) representan aproximadamente el 12 por ciento de los nacimientos, y se ha documentado que este grupo de pacientes son más propensos a tener niveles bajos de T4 en el tamizaje neonatal. En primer lugar, comienzan con una menor concentración de T4 al nacimiento y en segundo lugar, su inmadurez y / o la asociación de enfermedades no tiroideas causa un retraso en el aumento de los niveles de estas en la etapa postnatal. Sin embargo algunos recién nacidos prematuros con hipotiroidismo congénito primario son más propensos a tener una evolución atípica de anomalías bioquímicas que se caracterizan por un retraso en el aumento en los valores de TSH, creando el potencial para un resultado falso negativo en los programas de detección empleando una prueba de TSH primaria única (13).

El número de resultados anormales de las pruebas de tamizaje neonatal para hipotiroidismo congénito es desproporcionadamente alta en los recién nacidos prematuros, especialmente cuando la prueba principal es la medición de T4 en las muestras de sangre del talón.

Inicialmente, los niveles de TSH no están elevados. Sin embargo, cuando los recién nacidos prematuros se recuperan de la hipotiroxinemia, pueden presentar una elevación leve y transitoria de los niveles séricos de TSH antes de alcanzar un nuevo equilibrio. Se ha documentado además que la incidencia de detección de concentraciones altas de TSH se correlaciona inversamente con el peso al nacer. Con el paso del tiempo, las concentraciones de TSH en suero vuelven a la normalidad. Por lo tanto, este modelo puede considerarse una respuesta normal a la hipotiroxinemia fisiológica visto en algunos recién nacidos prematuros sanos. Otros mecanismos pueden ser responsables de algunos de los casos de TSH elevada en esta población; en algunos recién nacidos prematuros una elevación transitoria de TSH puede ser causada por la exposición al yodo tópica utilizado durante la colocación de vías intravenosas centrales y procedimientos quirúrgicos menores, y por tratamiento materno con antitiroideos durante la gestación (13).

#### *4.7. Cuadro clínico*

Las principales manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito incluyen parto postérmino, macrosomía, letargia, fontanela posterior amplia (mayor a 1 cm), bradicardia, hipotermia, dificultad respiratoria, cianosis periférica, ictericia prolongada, macroglosia, dificultad para la alimentación, vómitos, distensión abdominal, estreñimiento, presencia de hernia umbilical, edemas y retardo en el crecimiento óseo postnatal. Sin embargo, es común que estos pacientes sean asintomáticos en las primeras fases de la enfermedad (20).

#### **Tabla 1.** *Datos clínicos en pacientes con hipotiroidismo congénito en México (20)*

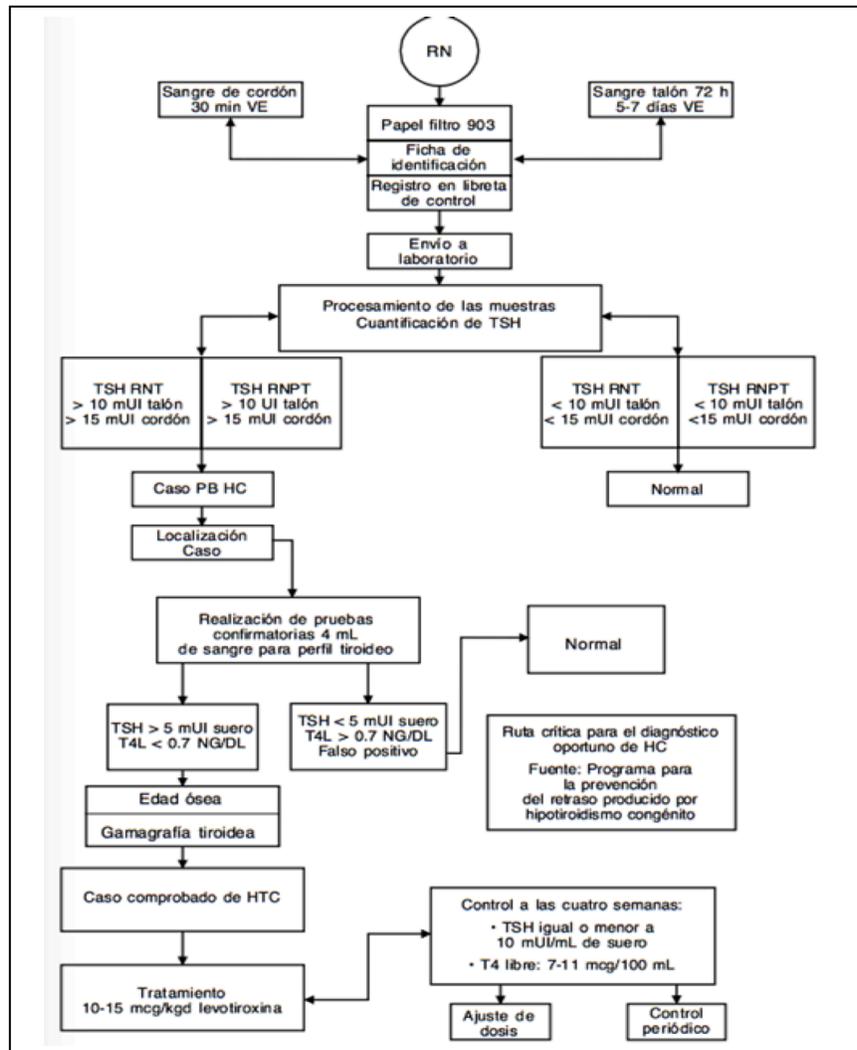
Fuente: Alberto J, Martínez H, Argelia L, Bonilla I, Jáuregui JP, De M, y cols. Hipotiroidismo congénito. 2009;16(3):143-9.

Datos clínicos	n	%
Hernia umbilical	244	43.73
Ictericia	232	41.58
Piel seca	206	36.92
Estreñimiento	205	36.74
Facies tosca	202	36.20
Llanto ronco	190	34.05
Fontanela amplia	189	33.87
Edema	179	32.08
Macroglosia	163	29.21
Somnolencia	148	26.52
Hipoactividad	134	24.01
Hipotonía	131	23.40
Lentitud de ingesta	109	19.53
Hipotermia	72	12.90
Sin registro de datos	159	28.49

Dentro de las manifestaciones en la etapa posnatal, en caso de no detectarlos a tiempo, estos pacientes a largo plazo pueden presentar discapacidad cognitiva, alteraciones en la coordinación, el tono muscular, disminución en la capacidad de atención, trastornos del lenguaje, sordera neurosensorial y talla baja. Con respecto a este último, se ha documentado un sinergismo entre la síntesis de hormona de crecimiento con la de las hormonas tiroideas (20).

#### 4.8. Diagnóstico

**Figura 3.** Protocolo de diagnóstico, tratamiento y seguimiento del HC con hipotiroidismo congénito (20).



Fuente: Alberto J, Martínez H, Argelia L, Bonilla I, Jáuregui JP, De M, y cols. Hipotiroidismo congénito. 2009;16(3):143-9.

#### 4.9 Manejo médico

El inicio oportuno del tratamiento del hipotiroidismo congénito es fundamental para el desenlace neurológico de estos pacientes, su manejo se basa en la suplencia de hormonas tiroideas, con la administración diaria de levotiroxina, una tiroxina sintética ( $T_4$ ) que se activa posteriormente en el organismo al transformarse en triyodotironina ( $T_3$ ). Estudios han demostrado que una dosis inicial de 10 – 15 mcg/kg/día tiene un mayor impacto en el coeficiente intelectual comparado con dosis inferiores (21).

Ante un hallazgo de hipertirotrópinemia las recomendaciones iniciales son realizar una prueba confirmatoria de TSH lo más pronto posible, investigar los factores que podrían

causar hipertirotropinemia según el contexto del paciente, e iniciar el tratamiento si la TSH se mantiene persistentemente elevada. Las pautas de la Academia Americana de Pediatría sobre el tamizaje del recién nacido y el tratamiento de hipotiroidismo congénito definen como afectados por hipotiroidismo congénito a todos los recién nacidos que presentan niveles séricos de TSH persistentemente superiores a 10 mU/L como afectados y con indicación de tratamiento (21).

La levotiroxina está disponible para su administración en tabletas, no existe suspensión que facilite la administración a pacientes en edad pediátrica por la dificultad en la solubilidad y menor estabilidad del medicamento (22).

En cuanto a la hipotiroxinemia transitoria que puede existir en recién nacidos prematuros, se están desarrollando estudios teniendo en cuenta que las condiciones propias de la prematurez se manifiesta con síntomas inespecíficos y signos de hipotiroidismo, como la hipotermia, ictericia, una función pulmonar inmadura, apnea, bradicardia, alimentación oral lenta, motilidad intestinal lento, hipotonía, crecimiento y desarrollo lento. Se han realizado esfuerzos por determinar si algunas de estas anomalías que se producen en el contexto de la hipotiroxinemia en pacientes prematuros podría responder a la terapia de reemplazo con hormona tiroidea hasta la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (13).

#### *4.10 Seguimiento clínico*

Es importante tener en cuenta que incluso posterior al inicio de la medicación los niveles de TSH pueden permanecer elevados hasta un año después debido a la inmadurez del sistema de retroalimentación del eje hipotálamo – hipófisis – tiroides. Ya descrito esto, se infiere que no es conveniente un control y seguimiento para evaluar la respuesta al tratamiento con mediciones de esta hormona y en caso de hacerlo establecer puntos de corte elevados para evitar ajustes innecesarios (los primeros 3 meses: 20mUI/ml y en lactantes: 10mUI/ml) (21)(23).

#### *4.11 Factores de Riesgo de Parto Pretérmino*

El parto prematuro es el resultado de cambios locales a nivel uterino que prematuramente estimulan una cascada de eventos que resultan en trabajo de parto espontáneo. Existen

factores genéticos, ambientales e inmunológicos múltiples que contribuyen a este evento. Las cuatro principales vías patogénicas implicadas son la infección intrauterina, hemorragia decidual, la distensión uterina excesiva y el estrés materno o fetal. Cualquiera de estas condiciones generan una defensa inmunológica disfuncional dentro de los tejidos del útero y esta disfunción es la causa fundamental del trabajo de parto prematuro (24).

La guía de manejo de trabajo de parto pretérmino de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (ASBOG) propone los siguientes factores de riesgo del trabajo de parto pretérmino (25):

**Tabla 2.** Factores de riesgo del trabajo de parto pretérmino

<p>Generales</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedente de parto pretérmino.</li><li>• Nivel socioeconómico bajo.</li><li>• Raza no blanca.</li><li>• Edad materna menor de 18 o mayor de 40 años.</li><li>• Ruptura prematura de membranas.</li><li>• Gestación múltiple.</li><li>• Historia materna de 1 o más abortos espontáneos en segundo trimestre.</li><li>• Sangrado de primer o segundo trimestre.</li></ul> <p>Comportamientos maternos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Cigarrillo.</li><li>• Drogas adictivas o psicofármacos.</li><li>• Alcohol.</li><li>• Falta de control prenatal.</li><li>• Actividad física excesiva. vs Estrés materno. vs Desnutrición.</li></ul> <p>Causas uterinas:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Miomas.</li><li>• Septos uterinos.</li><li>• Útero bicorne.</li></ul>
---

- Incompetencia cervical.

Causas infecciosas:

- Corioamnionitis.
- Vaginosis bacteriana.
- Bacteriuria asintomática.
- Pielonefritis
- Colonización cervical o vaginal.

Causas fetales:

- Muerte fetal.
- RCIU.
- Anomalías congénitas.
- Polihidramnios.

Placentación anormal.

Presencia de DIU retenido

Fuente: Bash E. Guía de manejo de trabajo de parto pretérmino. Secr Dist Salud Bogotá, D C. 2013;Guía N.5(Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog)):7.

Entre los factores de riesgo de parto prematuro, encontramos factores reproductivos entre ellos el antecedente de un parto prematuro previo es el más importante, entre otros se encuentra el antecedente de aborto, periodo intergenésico corto y la fecundación asistida (24).

La gestación múltiple se presenta en el 2 a 3 % de todos los nacimientos, pero representa el 17% de los nacimientos antes de la semana 37 de gestación y el 23 % de los nacimientos antes de la semana 32 de gestación. El mecanismo de trabajo de parto prematuro en gestaciones múltiples, puede estar relacionado con la distensión uterina, aumento del volumen intrauterino o complicaciones relacionadas, tales como la incompetencia cervical (24).

La hemorragia decidual se manifiesta como sangrado vaginal en el primer y/o segundo trimestre; y al final del embarazo, la placenta previa y desprendimiento de la placenta se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro y ruptura prematura de membranas (24).

Infecciones como la coriamnionitis, bacteriuria asintomática, vaginosis bacteriana, enfermedad periodontal se han asociado con trabajo de parto prematuro. Los microorganismos característicos de estas patologías son capaces de aumentar la producción de prostaglandinas, las cuales tienen propiedades uterotónicas y contribuyen a la maduración cervical lo cual explica el mecanismo de parto pretérmino (24)(26).

Factores demográficos como la raza y la edad materna tiene un impacto en el desarrollo de parto pretérmino. Siendo más frecuente en raza negra y en extremos de la edad materna, entre otros encontramos estrato socioeconómico al que pertenecen y la falta de atención prenatal (24).

Estilos de vida materno como tabaquismo, abuso de sustancias ilícitas, la dieta; así como pobre ganancia de peso materno y/o sobrepeso durante la gestación ó extremos de peso antes del embarazo también se han asociado con mayores tasas de partos prematuros (24)(27).

Dentro de los factores uterinos, un cuello uterino corto diagnosticado por ecografía realizada a las 16 a 28 semanas de gestación es predictivo de parto prematuro. Los procedimientos ablativos y de escisión para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical se han asociado con un aumento de riesgo de parto pretérmino. Y otros factores como las malformaciones uterinas, aunque menos frecuentes, también están relacionadas (24)(28).

Los trastornos crónicos pueden estar asociados con complicaciones maternas o fetales, como es el caso de mujeres con hipertensión, insuficiencia renal o diabetes mellitus tipo 1 las cuales tienen un mayor riesgo de desarrollar preeclampsia, que a su vez pueden condicionar una indicación para parto prematuro. La enfermedad tiroidea autoinmune se asocia con mayor riesgo de parto prematuro espontáneo (24). Un estudio de cohorte retrospectivo de 173.031 maternas demostró que las mujeres con anemia de moderada a grave considerada con un valor de hemoglobina  $< 9,5$  g/dl a las 12 semanas de gestación tenían un mayor riesgo de parto prematuro (29).

Finalmente, condiciones propias del feto entre ellas las malformaciones fetales, la restricción del crecimiento fetal y, en menor medida, el crecimiento fetal excesivo se asocia con un mayor riesgo de parto prematuro espontáneo e inducido (24).

Teniendo en cuenta esto, es importante determinar si los factores involucrados con la prematuridad se relacionan con los niveles elevados de TSH. Dentro de los más importantes factores identificados encontramos historia previa de nacimiento prematuro, bajo peso u obesidad materna, diabetes pre o gestacional, preeclampsia, tabaquismo materno, infecciones gestacionales, edad materna extrema, componente genético, embarazo múltiple y corto periodo intergenésico.

#### *4.12 Estado del arte*

Los recién nacidos pretérmino pueden presentar fisiológicamente al nacimiento niveles bajos de tiroxina asociado a un aumento sérico de concentración de TSH, esta hipotiroxinemia es transitoria y recibe el nombre de hipotiroxinemia del prematuro. Los niveles de T4 aumentan espontáneamente con la maduración del recién nacido. Su manejo en cuanto a la necesidad de suplencia hormonal en estos casos es muy controvertido (21).

En los casos de hipotiroidismo primario transitorio la terapia de reemplazo hormonal se considera necesaria incluso si esta condición es transitoria; los recién nacidos pretérmino presentan igualmente hipotiroxinemia y marcada elevación de TSH, y se ha descrito ocho veces más riesgo para desarrollar esta condición en los prematuros de muy bajo peso al nacer (22).

Niwa et al (22), realizaron un estudio en prematuros buscando la importancia de la elevación tardía de la TSH para el diagnóstico de hipotiroxinemia transitoria del prematuro e hipotiroidismo primario transitorio, y así mismo determinar quienes requieren ser tratados. Se realizaron pruebas con la TRH hacia la segunda semana de edad en 31 recién nacidos pretérmino con edad gestacional de 30 semanas o menos. Los niveles de TSH basal del 68% de los niños (21 de 31) mostró valores normales (TSH <10 mU/l) y el 32% de los lactantes (10 de 31) mostraron valores más altos (cuatro pacientes: TSH 10-15 mU/l, seis pacientes: TSH > 15 mU/l). Todos los niños mostraron una respuesta significativa a las pruebas de estimulación con TRH. Sólo (dos de 21) con valores de TSH basal normales mostró una hiperrespuesta (pico de TSH > 45 mU/l), mientras que el 80% de los niños que tenían valores de TSH basal elevada mostraron una mayor hiperrespuesta (23).

Este estudio demostró que la hipertirotropinemia (TSH > 10 mU/L) es un marcador de la disfunción de la tiroides en los bebés prematuros, y que una hiperrespuesta en las pruebas

de estimulación de TRH (pico de TSH > 45 mU/l) sugiere disfunción tiroidea subclínica. Así mismo, nos muestra como los valores de TSH en suero a las 2 semanas de edad podrían ser útiles para la predicción de la elevación tardía de TSH; lo cual nos aumenta la posibilidad de identificar los paciente con hipotiroidismo primario transitorio que requieren tratamiento de suplencia hormonal, que serian pasados por alto si solo se tuviera en cuenta el valor de TSH basal (22).

Otro punto importante es el aumento en las tasas de incidencia de hipotiroidismo congénito debido a que se viene realizando una evaluación errónea de los casos de hipotiroidismo transitorio, los cuales son manejados como hipotiroidismo congénito persistente; teniendo consecuencias económicas al aumentar los gastos del sistema de salud, así como en la salud del paciente ya que la terapia innecesaria a largo plazo genera un hipertiroidismo iatrogénico que puede manifestarse como signos de tirotoxicosis (mirada fija, taquicardia, arritmias cardiacas, temblores finos, piel húmeda y caliente). Teniendo en cuenta lo anterior, debemos ser más críticos a la hora de enfrentarnos a los paciente con hipertirotropinemia, al realizar el diagnóstico y establecer su tratamiento (30).

Tolga y colaboradores (30), evaluaron los registros de alteración en el TSH en pacientes con sospecha de hipotiroidismo congénito en el periodo neonatal e infancia temprana y los analizaron en forma retrospectiva en los últimos diez años, se tomaron 37 pacientes (Masculino/Femenino: 20/17) con hipertirotropinemia diagnosticados a una edad media de 3,2 meses. Los criterios de inclusión fueron: niveles normales de T<sub>4</sub>L y niveles de TSH entre 10-20 mUI/ml durante el cribado neonatal inicial.

Los casos con hipotiroidismo permanente (Grupo 1) se compararon con aquellos con hipertirotropinemia transitorio (Grupo 2) en relación con la edad en el momento del diagnóstico, el sexo, la edad gestacional, peso al nacer, los síntomas, los hallazgos ecográficos y gamagráficos de la glándula tiroidea, las pruebas iniciales de la función tiroidea, y el estado de desarrollo mental y motor. Se obtuvo como único parámetro capaz de distinguir entre hipotiroidismo transitorio vs. hipotiroidismo congénito persistente, la dosis de T<sub>4</sub> necesaria para mantener un estado eutiroideo. Del total, 20 pacientes (54%) fueron finalmente diagnosticados como hipotiroidismo congénito permanente, en este grupo el requerimiento de dosis de T<sub>4</sub> necesarias para mantener pruebas normales de la función tiroidea fueron mayores al final del primer y segundo año de vida. Los pacientes

del grupo de hipotiroidismo transitorio requirió dosis más bajas para mantener un nivel de hormona tiroidea normal (30).

Con estos resultados se sugiere interrumpir el tratamiento en el primer año o al final del segundo año y definitivamente antes del tercer año. Se recomienda volver a medir los niveles de TSH sérica y T4 libre al final del primer mes de vida en pacientes con hipertirotropinemia, con el fin de evitar el tratamiento innecesario y disminuir el riesgo de hipotiroidismo iatrogénico. En caso de tratarse de hipotiroidismo persistente se espera que los niveles de TSH sean más altos después de un mes de la interrupción del tratamiento. En el caso de pacientes con sospecha de hipertirotropinemia transitoria, en el cual se presente un aumento de los niveles de TSH después de la interrupción del tratamiento indicará que fue mal diagnosticado, y la conducta deberá ser reiniciar el tratamiento (30).

## 5. Objetivos

### 5.1 *Objetivo General*

Evaluar la asociación entre elevación transitoria de la TSH neonatal y los factores de riesgo para parto pretérmino en pacientes atendidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio nacidos entre Enero 2014 a Abril de 2015.

### 5.2 *Objetivos específicos:*

- Describir las variables sociodemográficas y clínicas de la población estudiada.
- Estimar la prevalencia de la elevación transitoria del valor de TSH de cordón en pacientes pretérmino de la Clínica Orquídeas Colsubsidio en el tiempo de seguimiento.
- Identificar la relación entre las variables descritas como factores de riesgo para parto pretérmino y los factores asociados a elevación transitoria de TSH neonatal.
- Explorar si la edad gestacional influye en los niveles de TSH neonatal al momento del nacimiento.

## 6 Metodología

### 6.1 Tipo de estudio

Se realizará un estudio de casos y controles, analítico, retrospectivo, en el cual se evaluará el riesgo que tienen los recién nacidos pretérmino, expuestos a factores desencadenantes de parto pretérmino, de cursar con elevación de TSH neonatal sin tener un diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Se incluirán todos los recién nacidos pretérmino vivos nacidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio; entidad de tercer nivel de complejidad para alto riesgo obstétrico y neonatal, de la ciudad de Bogotá en el periodo de 1 de Enero 2014 a 30 de Abril de 2015.

Se tomará como punto de corte para los niveles de TSH de muestra de cordón umbilical el valor de 15mUI/ml, consideraremos todos los pacientes con TSH por encima de este valor como casos, y aquellos pacientes con valores inferiores a éste se agruparán como controles. En pro de mejorar la potencia del estudio, el número de controles será el doble del número de casos; es decir, se mantendrá una relación casos:controles de 1:2. El grupo de casos, estará conformado por la totalidad de neonatos pretérmino con TSH de cordón elevada, que nacieron dentro del rango de fechas estipulado. Y el grupo control será elegido de forma aleatorizada, entre los recién nacidos pretérmino con valores de TSH de cordón normal. Finalmente, cada grupo será relacionado con las variables que desencadenan parto pretérmino descritas más adelante.

Dentro de la revisión de la historia clínica de los pacientes categorizados como casos se tendrá en cuenta el reporte del control posterior de TSH que se realiza de forma rutinaria en estos pacientes. En el contexto de persistencia de niveles elevados de TSH se confirmaría el diagnóstico de hipotiroidismo congénito y serán excluidos del estudio.

Los datos demográficos y clínicos de los pacientes se reportarán con frecuencias absolutas o porcentajes, medidas de tendencia central y de dispersión, según el tipo de variable. Se tabularán en gráficas. Adicionalmente, se crearán tablas basadas en las variables determinadas como factores de riesgo para trabajo de parto pretérmino en ambos grupos. Estas herramientas incluirán como medida de asociación el Odds Ratio, lo cual precisará la equivalencia de ambos grupos y permitirá evaluar la magnitud de la asociación.

## 6.2 Formulación de hipótesis

Hipótesis nula: Los factores de riesgo para parto pretérmino se asocian con elevación transitoria de los niveles de TSH neonatal.

Hipótesis alterna: Los factores de riesgo para parto pretérmino no se asocian con elevación transitoria de los niveles de TSH neonatal .

## 6.3 Población y muestreo

Universo: Neonatos pretérmino nacidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio.

Población accesible: Neonatos pretérmino nacidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio entre el periodo de Enero 2014 a Abril de 2015.

Población objeto: Neonatos pretérmino nacidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio entre el periodo de Enero 2014 a Abril de 2015 con muestras de TSH de muestra de cordón tomadas en la institución.

Tipo de muestreo: Muestreo aleatorio simple. Se generará una lista de números aleatorios vía web, para la escogencia tanto de los casos (70) como de los controles (140). Previa validación de la base de datos definitiva.

Cálculo de la muestra: Con el fin de determinar el tamaño de muestra se estimó la prevalencia de TSH neonatal elevada por medio de literatura internacional y nacional.

En la revisión de literatura se encuentra una prevalencia de TSH elevada del 2% del total de pacientes a quien se les realiza tamizaje neonatal. Según la literatura, la TSH se eleva en un 12-15.09% sin diagnóstico de hipotiroidismo según un estudio internacional(31), hasta un 14.7% según estudios nacionales(14). Según estos datos el cálculo de muestra, según la fórmula de Fleiss para estudios de casos y controles, es de 210 pacientes en total, 70 casos y 140 controles.

## 6.4 Fuente de obtención de datos

- Historia clínica materna y del recién nacido pretérmino.
- Registros médicos especiales: Atención de recién nacido pretérmino, atención de parto pretérmino, registros de sistemas de vigilancia epidemiológica. Estadísticas de nacimiento pretérmino en Clínica Materno Infantil Colsubsidio.

### 6.5 Criterios de selección o elegibilidad

#### Criterios de inclusión:

- Estar clasificado como recién nacido pretérmino, es decir con menos de 37 semanas de gestación y haber nacido en el período entre 1 Enero de 2014 y 30 Abril de 2015 en Clínica Materno Infantil Colsubsidio.
- Selección de Casos: Recién nacidos pretérmino con niveles de TSH de cordón umbilical elevada con niveles normales de TSH en el control, nacidos entre el período del 1 Enero de 2014 y 30 de Abril de 2015 en Clínica Materno Infantil Colsubsidio

#### Criterios de exclusión

- Hijos de madre en tratamiento con suplenencia hormonal o tratamiento con antitiroideos.
- Pacientes con historia clínica incompleta o sin reporte de TSH de cordón, ni TSH, ni T4 libre de control.
- Parto extrahospitalario, refiriéndose a cualquier parto que se produzca fuera de la Clínica Materno Infantil Colsubsidio, ya sea domiciliario o aquel que se atienda en una institución de salud diferente.
- Trastornos genéticos diagnosticados en el recién nacido.

### 6.6 Definición de las variables

**Tabla 2** Matriz de variables

<b>Factor</b>	<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Codificación</b>	<b>Tipo y naturaleza</b>
Caso/ Control		Caso en caso de elevación transitoria de TSH/ Control en caso de TSH de cordón normal	1.Caso 2.Control	Cualitativa nominal
Socio-demográfico	Edad materna	Edad en años de la madre del paciente en el momento del nacimiento del menor	1. Adolescente (10-19 años) 2. Adulta joven (20-35 años) 3. Adulta madura	Cualitativa ordinal

			(35-59 años)	
	Estratificación socioeconómica DANE	Clasificación en estratos de los inmuebles residenciales que deben recibir servicios públicos	1. Bajo (1-2) 2. Medio (3-4) 3. Alto (5-6)	Cualitativa ordinal
Recién nacido	Edad recién nacido	Edad gestacional del recién nacido establecida por escala Ballard al momento del nacimiento	1. Menor de 28 semanas 2. Entre 28 – 32 semanas 3. Entre 32 – 36 semanas	Cualitativa ordinal
	Peso RN	Gramos del recién nacido al momento del nacimiento	1. Menos de 1000 gr 2. 1000-2000 gr 3. 2000-3000gr 4. Más de 3000 gr	Cualitativa ordinal
	Talla RN	Centímetros de longitud al nacer	1. 30 – 40 cm 2. Mayor a 40 cm	Cualitativa ordinal
Clínicos	Número de controles prenatales	Control prenatal se define como el conjunto de acciones y actividades que se realizan en la mujer embarazada con el objetivo de lograr una buena salud materna, el desarrollo normal del feto y la obtención de un recién nacido en óptimas condiciones desde el punto de vista físico, mental y emocional.	1. Menor de 4 2. 4-8 3. Mayor de 8	Cuantitativa razón

	Antecedentes maternos gineco-obstétricos	<p>Historial de la madre de complicaciones en embarazos previos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Aborto: Definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS ) como la expulsión o extracción de un embrión o feto <math>\leq</math> 10 semanas de gestación que pesa 500 gramos o menos.</li> <li>- Periodo intergenésico corto: espacio entre un nacido vivo y el comienzo de la siguiente gestación, y se define como corto si es menor de 3 , 6 , 9 , 12 o 18 meses .</li> <li>-Período intergenésico prolongado: espacio entre un nacido vivo y el comienzo de la siguiente gestación mayor o igual a 49 meses</li> <li>- Antecedente de parto pretérmino (&lt;37 semanas)</li> <li>- Óbito fetal: Muerte intrauterina después de la 20 semana de gestación</li> <li>- Ruptura prematura de membranas: salida de líquido amniótico antes del inicio de las contracciones uterinas.</li> </ul>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aborto</li> <li>2. Periodo intergenésico corto</li> <li>3. Óbito</li> <li>4. Ruptura prematura de membranas</li> <li>5. Ninguno</li> </ol>	Cualitativa nominal
	Cantidad de	Fluido que se encuentra dentro	1. Polihidramnios	Cualitativa

	líquido amniótico	de la cavidad amniótica que rodea el feto durante el desarrollo proporcionando un ambiente propicio para el desarrollo fetal. La medición se hace por medio del índice de líquido por ecografía (suma de la medición en centímetros de diámetro vertical mayor de cada cuadrante), valor normal 5-25 cm.	(ILA > 25 cm) 2.Oligohidramnio (ILA <5 cm) 3. Normal (ILA 5-25 cm) 4. Anhidramnios (ILA < 1 cm)	nominal
Infecciones	Vaginosis/vaginitis	Proceso infeccioso vaginal durante la gestación del neonato incluido en el estudio, se evaluará con los diagnósticos incluidos en los controles prenatales u hospitalizaciones registradas en la historia clínica	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
	Bacteriuria asintomática	Presencia de mas 100.000 UFC/ml en ausencia de signos y síntomas de infección urinaria	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
	Coriamnionitis	Inflamación o infección de la placenta y de las membranas fetales; corion y amnios. Esto se acompaña de la infección del contenido amniótico: feto, cordón umbilical y líquido amniótico. Los criterios	1.Si 2. No	Cualitativa nominal

		clínicos utilizados para establecer el diagnóstico de corioamnionitis aguda se establecieron en 1982 por Gibbs y colaboradores		
	Infección urinaria sintomática	Presencia de mas de 100.000 UFC/ml de orina asociado a síntomas de compromiso de tracto urinario alto o bajo.	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
	Pielonefritis	Infección tracto urinario superior y los riñones. Fiebre (> 38 ° C o 100.4°F), dolor en el flanco, náuseas, vómitos y/o sensibilidad ángulo costovertebral. Los síntomas de la cistitis (por ejemplo, disuria) no siempre están presentes. Piuria es un hallazgo típico.		
Patologías maternas	Preeclampsia	Síndrome caracterizado por la aparición de la hipertensión y la proteinuria ya sea o disfunción de órgano final después de 20 semanas de gestación.	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
	Hipertensión arterial	Hipertensión: tensión arterial sistólica $\geq 140$ , o tensión arterial diastólica $\geq 90$  Hipertensión que aparece después de la semana 20 de	1.Si 2.No	Cualitativa nominal

	<p>Hipertensión inducida por el embarazo</p> <p>Hipertensión crónica</p>	<p>gestación no asociada a alteraciones multisistémicas como: proteinuria, insuficiencia renal, enfermedad hepática, alteraciones neurológicas, hematológicas o feto placentarias.</p> <p>Presencia de hipertensión arterial detectada antes de la gestación o antes de la semana 20 o que persiste después de la semana 12 postparto.</p>		
	Diabetes tipo I	<p>Enfermedad de base autoinmune en la que se produce la destrucción de los islotes pancreáticos con el consiguiente déficit de insulina, de manera que el organismo no es capaz de mantener la glucemia y en consecuencia la normalidad metabólica.</p> <p>Alteración en la tolerancia de los carbohidratos de severidad variable que es diagnosticada</p>	<p>1.Si</p> <p>2.No</p>	Cualitativa nominal

	Diabetes gestacional	por primera vez durante un embarazo en curso.		
	Anemia	Concentración de hemoglobina < 11 g/dl, conforme a los criterios de la OMS	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Factores placentarios	Placenta previa	Placenta previa se refiere a la presencia de tejido de la placenta que se extiende sobre el orificio cervical interno	1.Si 2. No	Cualitativa nominal
	Abruptio de placenta	El desprendimiento de placenta (también llamado desprendimiento prematuro de placenta) se refiere a la hemorragia en la interface decidua placentaria que causa el desprendimiento placentario parcial o total antes del parto.	1.Si 2. No	Cualitativa nominal
	Vasa previa	El cordón umbilical no alcanza en su inserción dejando vasos solo protegidos por el amnios entre dicho cordón y la torta placentaria.	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
	Placenta circunvalada	Placenta marginal: El repliegue amniocorial se encuentra por dentro del límite placentario a distinto nivel de su extremo.	1.Si 2. No	Cualitativa nominal
Embarazo múltiple		Un embarazo múltiple es el desarrollo simultáneo en el	1.Si 2. No	Cualitativa ordinal

		útero de dos o más fetos.		
Anomalías útero - cervicales	Cuello cervical corto	Longitud cervical en la ecografía transvaginal ( TVU) a los 16 a 28 semanas de gestación es <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\leq 20</math> mm en mujeres sin parto prematuro previo</li> <li>• <math>&lt; 25</math> mm en las mujeres con un parto prematuro previo</li> </ul>	1. Si 2. No	Cualitativa nominal
	Cirugía cervical	Procedimientos ablación y escisión para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial cervical como la conización cervical.	1.Si 2. No	Cualitativa nominal
	Malformación uterina	Defectos de desarrollo comunes del sistema de Müller entre ellos: Agenesia, defectos de fusión laterales, defectos de fusión verticales.	1.Si 2.No	Cualitativa nominal
Peso materno	Ganancia de peso durante la gestación	Ganancia de peso recomendada durante el embarazo depende del peso materno previo al embarazo:  IMC adecuado 18-5 – 24.9: 35-25 libras Sobrepeso: 24.9- 29.9: 15-25 libras Obesidad 30 -35: 11- 20 libras	1.Mayor de la recomendada 2.Menor de la recomendada 3.Adecuada 4.Desconocido	Cualitativa nominal

Tóxicos	Tabaquismo	Práctica de fumar o consumir tabaco en sus diferentes formas y posibilidades.	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa nominal
	Consumo de alcohol	Consumo durante la gestación actual.	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa nominal
Consumo de drogas ilícitas	Cocaína	Consumo durante la gestación de este estimulante adictivo que afecta directamente al cerebro	1.Si 2. No 3. Desconocido	Cualitativa nominal
	Anfetaminas	Consumo durante la gestación de este grupo sustancias estimulantes del Sistema Nervioso Central.	1.Si 2.No 3.Desconocido	Cualitativa nominal
	Marihuana	Consumo durante la gestación de esta sustancia. Es una mezcla de hojas secas, flores, tallos y semillas del cáñamo, <i>Cannabis sativa</i> .	1.Si 2. No 3.Desconocido	Cualitativa nominal
	Antidepresivos tricíclicos	I Consumo durante la gestación de esta sustancia que inhiben la recaptación de norepinefrina, serotonina y, en menor medida, dopamina. Bloquean receptores colinérgicos muscarínicos, receptores histamínicos H1 y receptores alfa 1 adrenérgicos.	1.Si 2. No 3.Desconocido	Cualitativa nominal
Fetales	Restricción de crecimiento intrauterino	Discrepancias entre las mediciones biométricas ecográficas esperados para una edad gestacional determinada.	1.Si 2. No	Cualitativa nominal

	Bajo peso al nacer	Tradicionalmente, se define como < percentil 10 de peso para su edad gestacional.  Peso por debajo del percentil 10 para la edad gestacional según las curvas de Lubchenco.		
--	--------------------	---	--	--

### 6.7 Control de sesgos y errores

Con el propósito de garantizar que los resultados del estudio sean confiables se tomarán medidas para lograr un adecuado control de sesgos, la medida inicial para el control de sesgos se establecerá un muestreo aleatorio de los grupos, controlando de esta forma los sesgo de selección; el grupo de casos serán recién nacidos pretérmino con elevación transitoria de TSH de cordón y el grupo de control serán neonatos pretérmino con función tiroidea normal atendidos en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio en el periodo de estudio, en una relación de 2:1 con respecto al grupo de casos. De la misma manera, tanto los pacientes del grupo de casos, como los controles serán elegidos de forma simultánea en las mismas fechas.

En cuanto a control de sesgo de información, se verificarán los datos de los pacientes incluidos en el estudio, confirmando que se cumplan los criterios de inclusión y exclusión y así obtener resultados confiables y esperados según lo descrito en literatura previa.

Únicamente las dos autoras serán las responsables de la recolección de los datos, previo consenso en cuanto a la definición operativas de las variables, con el fin de controlar el sesgo de medición o evitar que ocurra una mala clasificación.

### 6.8 Plan de análisis

Inicialmente se realizará un análisis de normalidad de la población mediante la fórmula de Shapiro Wilk. Se hará un análisis descriptivo de cada una de las variables, las cualitativas se presentarán en términos de frecuencias y proporciones, las cuantitativas en términos de medidas de tendencia central y dispersión según la distribución de la población

normal o no normal.

Luego se hará un análisis bivariado con el fin de evaluar los posibles factores asociados a la elevación transitoria de TSH neonatal en pacientes pretérmino. Se establecerán tablas de contingencia de dos por dos para contraste de hipótesis mediante pruebas estadísticas específicas: Se usará la prueba de chi cuadrado cuando se evalúen variables cualitativas con variables cualitativas o prueba de Fisher (en caso de menos de 5 casos por casilla) con la construcción de su intervalo de confianza respectivo. Se realizarán cálculos de OR e intervalos de confianza al 95%. Se usará la prueba tipo T student para establecer la

diferencia entre las medias (variables cuantitativas) si la población es paramétrica; y se usará la prueba U de Mann Whitney si la población es no paramétrica. Posteriormente se realizará un análisis multivariado de regresión logística con las variables que muestren una asociación estadísticamente significativa para determinar el valor de R<sup>2</sup> que permite establecer la asociación entre la elevación transitoria de TSH neonatal y los diferentes factores independientes asociados a parto pretérmino.

### *6.9 Aspectos éticos*

Esta investigación se realizó cumpliendo lo especificado en el artículo 11, capítulo I, título II y párrafo primero, artículo 28, capítulo III, título II de la resolución 008430 de 1993 que reglamenta la investigación en salud en Colombia.

El protocolo de investigación fue expuesto al Comité de Bioética de la Clínica Infantil Colsubsidio el 17 de Mayo de 2016, fecha en la que fue aprobada su realización bajo el acta 181.

Se consideró una investigación sin riesgo, no se realizó ninguna intervención directa sobre pacientes y se respetó la identidad de los individuos que participaron en el estudio aplicando los principios éticos que guían la investigación sobre seres humanos (beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía) según la declaración de Helsinki.

Los investigadores son los únicos portadores de la información recolectada y los encargados de custodiarla y protegerla de forma segura, garantizando la confidencialidad de

la información obtenida de las bases de datos de la Clínica Materno Infantil Colsubsidio.

La información obtenida fue utilizada exclusivamente con fines académicos, para llevar a cabo los objetivos de la investigación.

## 7 Consideraciones administrativas

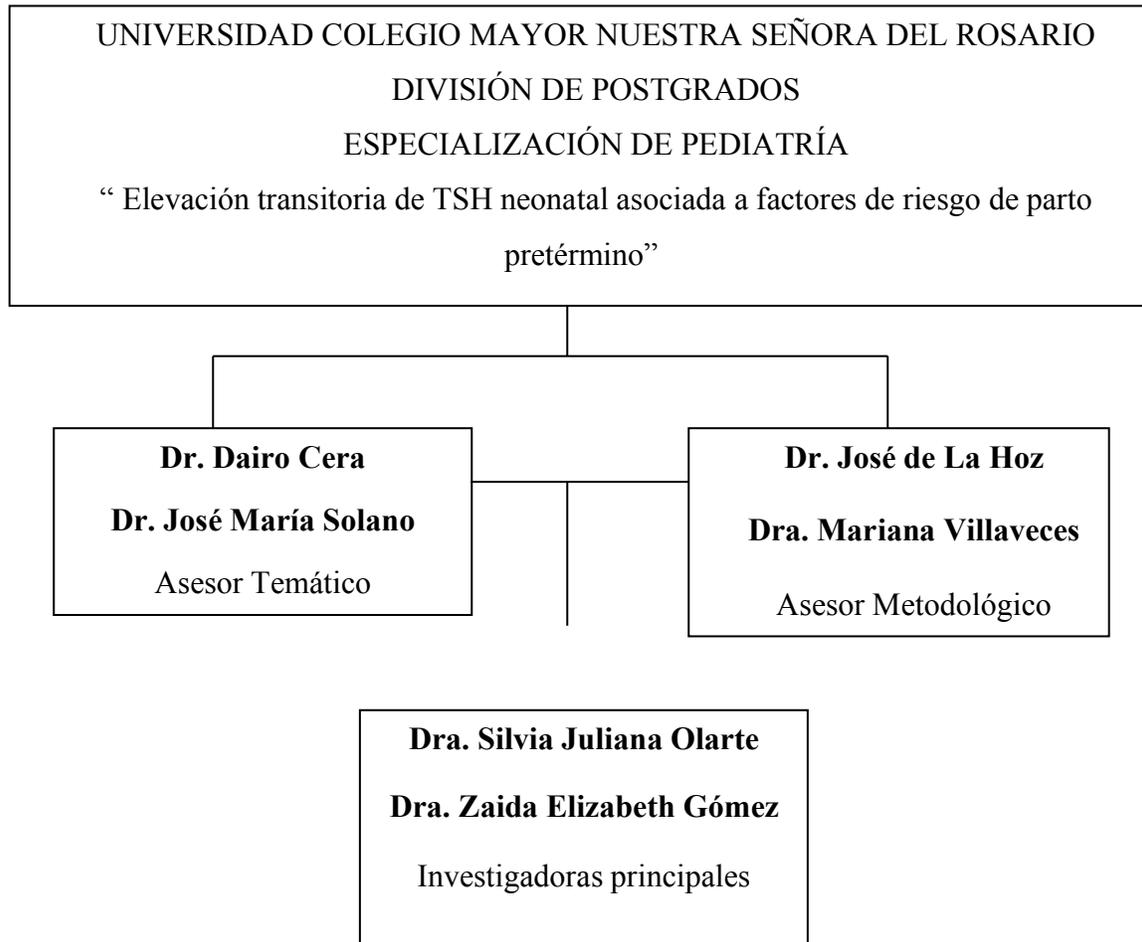
### 7.1 Cronograma

		Meses																										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	
Fase 1. Concepción	Revisión de la literatura y	■	■	■	■	■	■																					
	Concepción de idea preliminar				■	■	■																					
	Planteamiento de la pregunta y los objetivos				■	■	■																					
	Construcción del marco teórico					■	■	■	■	■	■																	
Fase 2. Planificación	Definición de la Hipótesis y las variables										■																	
	Selección del diseño										■																	
	Selección de la muestra										■	■																



Software		\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
<b>MATERIALES</b>	<b>JUSTIFICACION</b>	<b>Valor</b>	<b>SUBTOTAL</b>
Papelería	Informes	\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Cds	Informe de proyectos	\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
<b>BIBLIOGRAFIA</b>		<b>Valor</b>	<b>SUBTOTAL</b>
Búsqueda de base de datos		No financiable	
Total			
<b>SERVICIOS</b>			
Transporte		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
Internet		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
Celular		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
		<b>SUBTOTAL</b>	<b>1750000</b>
		<b>TOTAL</b>	<b>1750000</b>

### 7.3 Organigrama



## 8. Resultados

### *8.1 Características generales*

En la Clínica Materno Infantil de Colsubsidio de la ciudad de Bogotá nacieron 5663 niños en el período entre Enero de 2014 a Abril de 2015, de los cuales 883 fueron prematuros. Todos los recién nacidos pretérmino fueron tamizados para hipotiroidismo congénito. De los 883 nacidos prematuros, 140 presentaron TSH elevada, 9 pacientes presentaron pruebas confirmatorias de TSH Y T4 libre compatible con hipotiroidismo congénito, y la prevalencia de elevación transitoria de TSH neonatal fue de 14.8/1000 recién nacidos vivos pretérmino.

De los 883 recién nacidos pretérmino se excluyeron 49 pacientes, entre ellos los pacientes con hipotiroidismo congénito confirmado, recién nacidos fallecidos en las primeras horas de vida y los recién nacidos con TSH neonatal elevada, que no contaban con registro de TSH o T4 libre realizadas entre el tercer y séptimo día de vida según protocolo nacional para tamizaje de hipotiroidismo congénito. Hasta este punto cumplieron con los criterios de selección 734 pacientes, de los cuales 103 conformaron el grupo de casos y 731 el grupo de controles.

Se revisaron 276 historias clínicas seleccionadas de manera aleatoria, siendo excluidos 66 pacientes los cuales presentaban los siguientes criterios de exclusión: malformación congénita, síndrome dismórfico, sospecha de cromosomopatía, madre con diagnóstico de enfermedad tiroidea y/o suplencia hormonal o tratamiento con antitiroideos y pacientes con historia clínica incompleta. Finalmente previa validación de la historia clínica, se incluyeron para el análisis 210 pacientes, 70 casos y 140 controles pareados por edad gestacional en una relación de 1:2.

## 8.2 Características sociodemográfica y clínica de los grupos

**Tabla 3.** Características sociodemográficas y clínicas

Variable	Características	Casos n=70	Controles n=140	Valor de p*
Edad gestacional	Promedio	34.6±1.8	34.2±2.4	0.49
	Min-máx.	28-36	24 - 36	
TSH neonatal	Promedio	21.6±7.7	8.4±2.8	0.00
	Min-máx.	15 - 57	2.5 – 14.5	
TSH confirmatoria	Promedio	4.44 ± 2.40	0.03±0.44	0.00
	Min-máx.	0.55 – 13.7	0- 5.21	
T4 libre	Promedio	1.80 ± 0.46	0.01 ± 0.0	0.00
	Min-máx.	0.83 – 2.91	0.0-1.7	
Edad materna	Promedio	26.9±6.3	26.9±6.9	0.46
	Min-máx.	16-44	14-49	
Sexo RN	Femenino	33 (47.14)	72 (51.43 )	0.06
	Masculino	37 (52.86)	68 (48.57)	
Edad RN	Prematuros extremos (21- 27)	0 (0.0)	5 (3.57)	0.06
	Muy prematuros 28- 31)	4 (5.71)	13 (9.29)	
	Prematuro tardío (32- 36)	66 (94.29)	122 (87.14)	
Peso RN	Promedio	2.264± 526	2.163± 569	0.46
	Min-máx.	890 - 3245	435 - 3360	

\*Prueba de normalidad

TSH hormona estimulante de tiroides, RN recién nacido.

Los valores promedio de TSH neonatal en el grupo de casos fue de 21.6 mUI/L y para controles de 8.4 mUI/L.

Existe diferencia en la proporción de anomalía en los valores de TSH neonatal, TSH confirmatoria y T4 libre. Sin embargo cabe anotar que la diferencia en TSH confirmatoria y T4 libre es esperada, ya que la realización de estas pruebas sólo son obligatorias para el

grupo de casos.

No se encontraron diferencias entre los grupos de casos y controles respecto a la edad gestacional, estrato socioeconómico, edad materna, número de controles prenatales, sexo y peso del recién nacido.

**Tabla 4.** Asociaciones análisis bivariado mediante pruebas de chi cuadrado

	Casos	Controles	chi
Abortos	14 (20)	24 (17.1)	0.612
Periodo intergenésico corto	3 (4.3)	5 (3.6)	0.799
Periodo intergenésico prolongado	11 (15.7)	25 (17.9)	0.698
PPT	3 (4.3)	4 (2.9)	0.698
Antecedente de Óbito	2 (2.9)	1 (0.7)	0.217
RPM	12 (17.1)	27 (19.3)	0.707
LA anormal	5 (7.)	25 (17.9)	0.084
Polihidramnios	0 (0.0)	3 (2.1)	0.217
Oligoamnios	5 (7.1)	17 (12.1)	0.265
Anhidramnios	0 (0.0)	1 (0.7)	0.478
Infección genital madre	30 (42.9)	67 (47.9)	0.493
Vaginitis	16 (22.9)	26 (18.6)	0.464
Vaginosis	19 (27.1)	50 (35.7)	0.213
Bacteriuria asintomática	8 (11.4)	10 (7.1)	0.296
Corioamnionitis	5 (7.1)	6 (4.3)	0.381
Infección urinaria	18 (25.7)	24 (17.1)	0.143
Pielonefritis	2 (2.9)	0 (0.0)	0.04
Preeclampsia	18 (25.7)	35 (25.0)	0.911
Hipertensión arterial crónica	2 (2.9)	5 (3.6)	0.571
Hipertensión inducida por embarazo	29 (41.4)	22 (15.7)	0.00
Diabetes tipo 1	0 (0.00)	0 (0.00)	No aplica

Diabetes gestacional	4 (5.7)	4 (2.9)	0.255
Anemia	1 (1.4)	13 (9.13)	0.024
Amenaza de parto pretérmino	14 (20.0)	28 (20.0)	0.577
Abruptio de placenta	1 (1.4)	6 (4.3)	0.259
Embarazo múltiple	8 (11.4)	33 (23.6)	0.036
Cuello cervical corto	2 (2.9)	3 (2.1)	0.749
Cirugía cervical	1 (1.4)	0 (0.00)	0.333
Peso materno			0.05
Bajo peso	3 (4.3)	20 (14.3)	
Normal	46 (65.7)	74 (52.9)	
Sobrepeso	5 (7.1)	19 (13.9)	
Obesidad	16 (22.9)	27 (19.3)	
Consumo de tabaco	1 (1.4)	1 (0.7)	0.615
Consumo de alcohol durante embarazo	1 (1.4)	1 (0.7)	0.615
Consumo de marihuana durante gestación	1 (1.4)	1 (0.7)	0.615
RCIU	16 (22.9)	35 (25.0)	0.733
Bajo peso <p10	31 (44.3)	57 (40.7)	0.621
Otras infecciones			0.671
Hepatitis B	0 (0.00)	1 (0.7)	
VIH	0 (0.00)	1 (0.7)	

*PPT parto pretérmino, RPM ruptura prematura de membranas, LA líquido amniótico, RCIU restricción de crecimiento intrauterino, VIH virus de inmunodeficiencia humana.*

Con el fin de establecer los factores asociados a la elevación transitoria de TSH neonatal (cada uno por separado) se analizaron cada una de las variables.

Los factores con resultados estadísticamente significativos fueron: pielonefritis (p 0.04), hipertensión inducida por el embarazo (p 0.00), presencia de anemia (p 0.02) y embarazo múltiple (p 0.03).

En la población estudiada, los factores de riesgo predominantes fueron las variables: Hipertensión inducida por el embarazo 3.79 IC95% 1.96 – 7.32 (p 0.00) y embarazo múltiple 2.39 IC95% 1.03-5.49 (p 0.03). Los factores protectores determinados fueron las variables: Pielonefritis 0.01 IC95% 0.01-0.02 (p 0.04) y anemia 0.14 IC95%0.01-0.86 (p 0.02).

Otras características como antecedentes de aborto (p 0.61), trabajo de parto pretérmino (p 0,698), óbito (p 0.21), período intergenésico corto (p 0.79), período intergenésico prolongado (p 0.69), RPM (p 0.70), cantidad anormal de líquido amniótico (p 0,08), polihidramnios (p 0,21), oligohidramnios (p 0,26), anhidramnios (p 0,47), infección genital (p 0,49), vaginitis (p 0,46), vaginosis (p 0,21), bacteriuria asintomática (p 0,29), corioamnionitis (p 0,38), infección urinaria (p 0,14), preeclampsia (p 0,91), antecedente de hipertensión arterial crónica (p 0,57), diabetes gestacional ( p 0,25), amenaza de parto pretérmino (p 0,57), cuello cervical corto (p 0,74), cirugía cervical (p 0,33), peso materno (p 0,05), consumo de cigarrillo (p 0,61), consumo de alcohol (p 0,61), consumo de marihuana (p 0,61), RCIU (p 0,73), bajo peso del recién nacido (p 0,62) y otras infecciones maternas como hepatitis b y VIH (p 0,71), no mostraron asociación significativa con elevación transitoria de TSH neonatal.

Algunos factores no pudieron ser evaluados por falta de datos: Placenta previa, vasa previa, placenta circunvalada, diabetes tipo 1, anomalías uterocervicales, malformación uterina, consumo de cocaína, consumo de anfetaminas y consumo de antidepresivos tricíclicos.

Se muestran los resultados del modelo de regresión logística, con una prueba de bondad de ajuste p 0.98 (modelo homogéneo).

**Tabla 5.** *Resultados regresión logística*

La prueba de bondad de ajuste mostró un valor de Pearson de 0.950, lo que indica que el modelo es homogéneo.

**Contrastes de la razón de verosimilitud**

Efecto	Criterio de ajuste del modelo	Contrastes de la razón de verosimilitud		
	-2 log verosimilitud del modelo reducido	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Intersección	15,261 <sup>a</sup>	,000	0	.
Pielonefritis	25,977	10,716	1	,001
Hipertensión inducida por el embarazo	30,494	15,233	1	,000
Anemia	23,503	8,242	1	,004
Embarazo múltiple	17,524	2,263	1	,132

El estadístico de chi-cuadrado es la diferencia en las -2 log verosimilitudes entre el modelo final y el modelo reducido. El modelo reducido se forma omitiendo un efecto del modelo final. La hipótesis nula es que todos los parámetros de ese efecto son 0.

a. Este modelo reducido es equivalente al modelo final ya que la omisión del efecto no incrementa los grados de libertad.

**Tabla 6. Modelo de regresión logística**

caso /control (elevación transitoria de TSH?) <sup>a</sup>	B	Error típ.	Wald	Sig.	Exp(B)	Intervalo de confianza al 95% para Exp(B)	
						Límite inferior	Límite superior
1 Intersección	-,896	,199	20,194	,000			
[Pielonefritis =1]	37,794	,000	.	.	2,591E16	2,591E16	2,591E16
[Hipertensión inducida por el embarazo=1]	1,339	,348	14,813	,000	3,816	1,929	7,546

[Anemia=1]	-	3811,003	,000	,996	1,066E-8	,000	. <sup>c</sup>
	18,357						
[Embarazo múltiple=1]	-,681	,470	2,093	,148	,506	,201	1,273

Se encontró que la pielonefritis, hipertensión inducida por el embarazo y la anemia son factores de riesgo para elevación transitoria de TSH. No así el embarazo múltiple.

## 9. Discusión

La adecuada función de la glándula tiroides determina un adecuado desarrollo del SNC, la elevación transitoria de TSH neonatal es un patrón fisiológico que ocurre con frecuencia en los recién nacidos pretérmino, debido a condiciones como inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, inmadurez propia de las células de la glándula tiroides, actividad incompleta enzimática que reduce la conversión periférica de T4 en T3. Adicionalmente, la prevalencia del hipotiroidismo congénito es mayor en recién nacidos prematuros, (1). Es por esto que es necesario realizar pruebas confirmatorias en pacientes con valores elevados de TSH de cordón umbilical para determinar si se trata de hipotiroidismo congénito o de una elevación transitoria de TSH y realizar un adecuado enfoque del paciente con el fin de prevenir el desarrollo de discapacidad cognitiva en los pacientes afectados y evitar tratamientos innecesarios.

Por medio de este estudio, la expectativa fue demostrar la influencia de los factores de riesgo para parto pretérmino sobre la variabilidad de TSH neonatal y al identificarlos optimizar el uso de recursos destinados al diagnóstico, manejo y seguimiento de pacientes. Durante el periodo de estudio, nacieron 5663 pacientes en la Clínica Materno Infantil Colsubsidio, con una prevalencia de recién nacidos prematuros del 15%, resultado que coincide con la prevalencia mundial de partos pretérmino entre 5-18% (8) y una tasa de prevalencia de elevación transitoria de TSH neonatal de 14.8/1000 recién nacidos vivos pretérmino.

Los dos grupos estudiados no mostraron diferencias sociodemográficas ni clínicas, lo cual permite que los hallazgos descritos en cuanto a la variabilidad de la TSH neonatal en cada grupo sean comparables y permita obtener conclusiones. Dentro de las variables estudiadas, la pielonefritis, la hipertensión inducida por el embarazo, el embarazo múltiple y la anemia materna mostraron asociaciones estadísticamente significativas, y por lo tanto fueron analizadas por medio del modelo de regresión logística para evitar la presencia de variables confusoras. Finalmente y después de aplicar el análisis estadístico, solo la pielonefritis, la

hipertensión inducida por el embarazo y la anemia fueron los factores asociados a elevación transitoria de TSH neonatal en los pacientes pretérmino.

En el estudio realizado por Sánchez et al. (14), analizaron los niveles de TSH de cordón umbilical de 2867 recién nacidos entre Marzo y Diciembre de 2012, de los cuales 423 tenían elevación transitoria de TSH. Al igual que en nuestro estudio, no se encontró asociación entre la diabetes gestacional, el peso materno y la elevación transitoria de TSH de cordón umbilical. Sin embargo, en este estudio no se evidenció relación entre la hipertensión inducida por el embarazo y la hipertirotropinemia transitoria, variable que si mostró influencia en nuestros resultados.

En el estudio de Niwa et al. Publicado en el 2012 (22), describieron que la incidencia de hipertirotropinemia transitoria estaba indirectamente relacionada con el peso al nacer y el grado de prematurez. Sin embargo, en el estudio de Kadivar et al. Publicado en el 2010 (11), encontraron que ni la edad gestacional, ni el peso al nacer se relacionan con los niveles de hormonas tiroideas en la etapa neonatal. Este último trabajo coincide con los datos analizados en nuestro estudio, donde no encontramos relación estadísticamente significativa al comparar estas dos variables en los dos grupos.

Nuestro estudio se llevo a cabo a partir de registros médicos de pacientes que nacieron durante el periodo de tiempo establecido, en la Clínica materno infantil Colsubsidio de Bogotá, Colombia, entidad de tercer nivel de complejidad para alto riesgo obstétrico y neonatal, esto representa una población con mayor incidencia de prematurez que puede interpretarse como una fortaleza para la obtención de una adecuada muestra poblacional de casos que favorece la potencia estadística del estudio.

Para el análisis de las variables se utilizó un método de análisis de regresión logística multivariada, lo cual permitió establecer asociaciones de las variables de interés, evitando posibles intrusiones de variables confusoras.

Como limitación de nuestro estudio, la muestra poblacional elegida característicamente de alto riesgo obstétrico y neonatal, podría no ser representativa de la población general que considera neonatos producto de gestaciones de bajo y alto riesgo, lo que podría significar una dificultad en el momento de extrapolar los resultados y sugeriría la necesidad de trabajos adicionales en diferentes muestras poblacionales. Se requieren nuevos estudios que

involucren poblaciones más extensas y que permitan extrapolar los resultados del presente estudio a la población general.

Dentro de las demás variables encontradas en nuestros resultados, la pielonefritis y la anemia materna podrían asociarse a elevación de TSH neonatal por efectos relacionados con la respuesta fetal simpática secundaria al proceso materno instaurado al comportarse como situación de estrés fetal (6).

Debido a que la información fue recogida a partir de una base de datos previamente establecida por la institución elegida, algunas variables que han sido asociadas a hipertirotropinemia transitoria, no pudieron ser evaluadas por registros incompletos en las historias clínicas revisadas, entre estas placenta previa, vasa previa, placenta circunvalada, diabetes tipo 1, anomalías uterocervicales, malformación uterina, consumo de cocaína, consumo de anfetaminas y consumo de antidepresivos tricíclicos.

Por medio de los resultados de nuestro estudio, logramos documentar que existen factores de riesgo para prematuridad, ya descritos, que influyen en los valores de TSH de cordón umbilical que no necesariamente conllevan al desarrollo de hipotiroidismo congénito.

Debido a la frecuencia de elevación de TSH neonatal y su característica transitoria asociada a diversos factores prenatales, algunos estudios han descrito la suplencia hormonal para evitar consecuencias a corto y largo plazo, con principal hincapié en desarrollo neurológico y capacidad cognitiva. Sin embargo, no se ha evaluado adecuadamente cuales pueden ser las implicaciones clínicas que representan el inicio de suplencia hormonal en recién nacidos con elevación transitoria de TSH neonatal para lo cual se podrían plantear estudios adicionales.

## 10. Conclusiones

- La prevalencia de elevación transitoria de TSH neonatal en los recién nacidos pretérmino estudiados fue de 14.8/1000 nacidos vivos pretérmino.
- La edad gestacional al nacer evaluada individualmente según los diferentes grados de prematurez y el bajo peso al nacer interpretado como peso menor al percentil 10 según las curvas de Lubchenco, no presentaron una influencia estadísticamente significativa en la elevación transitoria de TSH neonatal.
- Los factores de riesgo de parto pretermino que se asociaron con la elevación transitoria de TSH en la población de recién nacidos pretérmino estudiada son pielonefritis, hipertensión arterial inducida por el embarazo y anemia.

## 11. Recomendaciones

- Identificar si las madres de los recién nacidos pretérmino con tamizaje de TSH neonatal positivo, cursaron con anemia, hipertensión inducida por el embarazo y/o pielonefritis, ayuda al médico tratante y a los familiares a entender que un resultado con niveles elevados de TSH neonatal puede ser esperable ante la exposición de alguna de las condiciones maternas descritas, y condicionar una elevación transitoria de la TSH. Esto permite reducir la ansiedad entorno al paciente ante la sospecha diagnóstica de hipotiroidismo congénito.
- Dirigir la intervención perinatal en la prevención y el manejo temprano de las condiciones maternas que se identificaron como factor de riesgo para cursar con elevación transitoria de TSH neonatal. Entre ellos el consumo de ácido fólico, sulfato ferroso durante el embarazo, ayuda a prevenir la anemia. Garantizar el tratamiento y seguimiento apropiado de las patologías urinarias del embarazo y hacer seguimiento y control de cifras de tensión arterial en todas las consultas.
- Conocer las características de los recién nacidos pretérmino y la susceptibilidad de cursar con elevación transitoria de TSH neonatal es indispensable para evitar el sobrediagnóstico de hipotiroidismo congénito, así como el inicio erróneo de tratamiento de suplencia hormonal y sus complicaciones subsecuentes. Además permitirá evaluar la competencia de pruebas de laboratorio de control y seguimiento médico especializado en estos pacientes.

## 12. Referencias bibliográficas

1. Rite Gracia S. Evaluación de los factores que influyen en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros. XVIII Congr Español Med Perinat. 39–41.
2. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2012;101(4): 79–82.
3. Mayayo E, Puga B, Labarta JI, Longás AF. Hipotiroidismo congénito. 8(17):19–27.
4. Van Wassenae AG, Kok JH. Hypothyroxinaemia and thyroid function after preterm birth. *Semin Neonatol.* 2004;9:3–11.
5. Williams FLR, Hume R. Perinatal factors affecting thyroid hormone status in extreme preterm infants. *Semin Perinatol.* Elsevier Inc.; 2008;32(6):398–402.
6. Leung WC, Chan KKL, Lao TT. Neonatal hyperthyrotropinemia in gestational diabetes mellitus and perinatal complications. *Neuroendocrinology.* 2004;80:124–8.
7. Valenzuela A, Ascurra M, Cabral M, Blanco F, Rodríguez S. Valor de referencia de la Hormona Estimulante de la Tiroides ( TSH ) por fluoroinmunoensayo. *Pediatr (Asuncion).* 2011;38:101–4.
8. Ugalde-valencia D, Hernández-juárez MG, Ruiz- MA, Villarreal-ríos E. Trabajos originales infecciones del tracto genital y urinario como factores de riesgo para parto pretérmino en adolescentes. 2012;77(5):338–41.
9. Lucia, Saint Hannah Blencowe, Simon Cousens, Mikkel Z. Oestergaard, Doris Chou, Ann-Beth Moller, Rajesh Narwal, Alma Adler C, Vera Garcia, Sarah S. Rohde, Lale Say JEL. Tasa de nacimientos prematuros por 100 Nacimientos. 2010;1–4.
10. Vif L, Aleaga A, Cerro CP, Varios A, Unidades EDECDE, Toro G, et al. Trabajos de revisión. *Medicina (B Aires).* 2006;12(1):6–15.
11. Murray JC. Maternal factors and complications of preterm birth asociated with neonatal thyroid stimulating hormone. *Journal of pediatric endocrinology and metabolism.* 2015;27(0):929–38.
12. Anjum A, Afzal MF, Iqbal SMJ, Sultan MA, Hanif A. Congenital hypothyroidism in neonates. *Indian journal of endocrinology and metabolism.* 2014. p. 213–6.
13. LaFranchi S. Thyroid physiology and screening in preterm infants. UpToDate.

- 2016;(Literature review current through: Jan 2016).
14. Moreno Sánchez EA, Rojas Ávila CE. Prevalencia de TSH neonatal elevada y factores perinatales relacionados con asfixia Bogotá, 2012. 2013;48.
  15. Barba J.R. Tamizaje neonatal: una estrategia en la medicina preventiva. Revista mexicana de patología clínica. 2004
  16. Ford G, Lafranchi SH. Screening for congenital hypothyroidism: A worldwide view of strategies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* Elsevier Ltd; 2014;28(2):175–87.
  17. Análisis de regresión para comparación de series de datos en la evaluación del desempeño indirecta de TSH neonatal. Programa de evaluación del desempeño. Laboratorio de genética. Instituto Nacional de Salud. 2015;1–28.
  18. A fernandez, J Barreiro, D Castiñeiras, T cerda, A Garcia, D Gonzalez, M Rey, R Vizoso RZ. Hipotiroidismo congénito. guía de Practic1. A fernandez, J Barreiro, D Castiñeiras, T cerda, A Garcia, D Gonzalez, M Rey, R Vizoso RZ. Hipotiroidismo congénito. guía Pract Clin. 2008;41(1):25-85. a Clinica. 2008. p. 25–85.
  19. Nacimientos prematuros. Organización Mundial de la Salud, OMS. 2013. p. 4.
  20. Alberto J, Martínez H, Argelia L, Bonilla I, Jáuregui JP, De M, et al. Hipotiroidismo congénito. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2009;16(3):143–9.
  21. Rose SR, Brown RS, Foley T, Kaplowitz PB, Kaye CI, Sundararajan S, et al. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290–303.
  22. Niwa F., Kawai M., Kanazawa H., Iwanaga K., Matsukura T., Hasegawa T., Heike T. Hyperthyrotropinemia at 2 weeks of age indicates thyroid dysfunction and predicts the occurrence of delayed elevation of thyrotropin in very low birth weight infants *Clin Endocrinol.* 2012.
  23. Cools F, van Wassenauer AG, Kok JH, de Vijlder JJM. Changes in plasma thyroid hormone levels after a single dose of triiodothyronine in premature infants of less than 30 weeks gestational age. *Eur J Endocrinol.* 2000;143:733–40.
  24. J, Robinson, E N. Risk factors for preterm labor and delivery. *UpToDate Lit Rev.* 53(9):1689–99.
  25. Bash E. Guia de manejo de trabajo de parto pretérmino. Secr Dist Salud Bogotá, D

- C. 2013;Guia N.5(Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog)):7.
26. Wen A, Srinivasan U, Goldberg D, Owen J, Marrs CF, Misra D, et al. Selected vaginal bacteria and risk of preterm birth: An ecological perspective. *J Infect Dis.* 2014;209(7):1087–94.
  27. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Knowledge Synthesis G. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *Bmj.* 2010;341:c3428.
  28. Newman R, Goldenber R, Meis P. Preterm Prediction Study. *Obstet Gynecol.* 2008;112(3):508–15.
  29. Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obs Gynecol.* 2000;96(5 Pt 1):741–8.
  30. Ünüvar T, Demir K, Abacı A, Büyükgebiz A, Böber E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2013;5(3):170–3.
  31. Análisis de los factores que pueden influir en los niveles de TSH en el periodo neonatal.