

ARTICULO ORIGINAL

Influencia de algunos factores asociados con el embarazo y el parto en la concentración de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en suero del cordón umbilical

Amarilys Frómata ¹, Magdalena Barrios ¹, Odalis Hernández ²,
Elena Lugo ¹, Arlenys Baloy ¹

¹ Laboratorio de Tamizaje Neonatal, Centro de Inmunoensayo, Ciudad de La Habana, Cuba.

² Laboratorio SUMA, Hospital Gineco-obstétrico Ramón González Coro, Ciudad de La Habana, Cuba.

Con el objetivo de evaluar el efecto de diferentes factores asociados con el embarazo y el parto sobre los niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH) en suero del cordón umbilical, se evaluaron 369 muestras de suero de cordón umbilical de recién nacidos de ambos sexos. De la población de recién nacidos evaluados, 235 nacieron de partos eutócicos, 105 de partos distócicos y 29 por cesárea.

La concentración de TSH en suero del cordón se midió con UMELISA TSH[®], producido por el Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba. No se encontraron diferencias significativas (prueba t de Student, $p < 0,05$) entre los valores promedios de TSH para los 3 grupos de niños estudiados. Se comprobó que los niveles de TSH en suero del cordón umbilical de los recién nacidos de parto normal no están influidos por el peso al nacer, el sexo ni por otros factores como la edad gestacional, la duración de la labor del parto y los diferentes tipos de razas.

En los neonatos con concentraciones de TSH elevadas fue más frecuente la presencia de meconio y la rotura prematura de membranas mayor de 12 horas, lo cual indica que estos factores adversos pueden influir en la elevación de la TSH al nacer.

Palabras clave: sangre de cordón umbilical, TSH, tamizaje neonatal.

Influence of some factors associated with pregnancy and delivery on thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations in umbilical cord sera

Neonate measurements and delivery method were correlated with levels of thyroid stimulating hormone (TSH) in umbilical cord blood. Concentrations of serum TSH were measured in 360 healthy term neonates from both sexes. Two hundred and thirty five infants were born by normal vaginal deliveries, 105 were born by distotic delivery and 29 by cesarean section. Serum concentrations were measured by using the UMELISA TSH[®] produced at the Centro de Inmunoensayo, Havana, Cuba. No significant differences (Student's t tests $p < 0.05$) in TSH concentrations were detected among the three infant groups. Other factors such as birth weight, sex, gestational age, duration of labour and race were not significantly correlated with TSH levels. Neonates with meconium and prolonged (more than 12 hours) rupture of membranes were more frequently associated with high values of TSH serum concentrations.

Key words: umbilical cord blood, thyroid stimulating hormone, neonatal screening.

El diagnóstico del hipotiroidismo congénito (HC) en el recién nacido se realiza mediante mediciones de la concentración en sangre de la tiroxina (T4)

o de la hormona estimulante del tiroides (TSH) por técnicas de inmunoensayo. La disponibilidad de sistemas de ensayo para la determinación de ambas hormonas ha permitido que varios países establezcan programas de tamizaje para detectar los recién nacidos con esta patología y, mediante el tratamiento temprano, erradicar el retraso mental por esta causa. En la actualidad, mediante

Correspondencia:

Amarilys Frómata

Calle 134 y Ave.25, Apartado Postal 6653,
Cubanacán, Playa, La Habana, Cuba.

Recibido: 18/04/01; aceptado: 6/07/01

los programas de tamizaje neonatal se estudian, aproximadamente, 24'000.000 de niños a nivel mundial y se detectan entre 6.000 y 8.000 niños hipotiroideos cada año (1). A pesar del evidente beneficio que implican para el niño, la familia y la sociedad, la disponibilidad de tales programas ha sido un privilegio de países con alto grado de desarrollo económico debido, en parte, al alto costo de los reactivos necesarios para ejecutarlos. Sin embargo, la organización de programas con carácter masivo en países en vías de desarrollo se ha dificultado no sólo por las condiciones económicas y las enfermedades de origen infeccioso que enfrentan las autoridades de salud en estos países, sino por la carencia de tecnologías sustentables, de bajo costo y complejidad aceptable (2).

En los programas de tamizaje de HC, se utilizan dos tipos de muestras para el diagnóstico, según la estructura establecida para los mismos (3,4). En la mayoría de los países, se emplean las muestras de sangre seca sobre papel de filtro, obtenidas por punción del talón del recién nacido entre el tercero y el séptimo día de vida. Sin embargo, en algunas regiones, las muestras de sangre de los neonatos son difíciles de obtener por múltiples causas, tales como: recién nacidos que viven en zonas de difícil acceso, egresos tempranos de la maternidad y desconocimiento de los padres acerca de la existencia de la prueba. Con el propósito de mejorar la cobertura de dichos programas, en otros países se utiliza la sangre del cordón umbilical para medir los niveles de TSH y su efectividad ha sido reconocida (5-7); sin embargo, otros autores como Larsson y colaboradores (8) consideran que la determinación de TSH en sangre del cordón no ofrece ventajas sobre la determinación de TSH en sangre del talón al quinto día del nacimiento, debido a la superposición entre la población de niños normales e hipotiroideos; situación que se incrementa cuando hay complicaciones perinatales (9).

Durante el período fetal y neonatal ocurren profundos cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas (10), originados en su mayoría por la TSH como regulador del estado morfológico y funcional de la glándula tiroidea. El objetivo de

Cuadro 1. Edad gestacional, peso al nacer y sexo en los grupos estudiados.

Grupos	N	Sexo	Edad gestacional (semanas)	Peso al nacer (g)
1	235	F: 111	39,7±1,7	3296,1±501,4
		M: 124		
2	105	F: 44	39,8±2,0	3339,2±634,7
		M: 61		
3	29	F: 10	39,4±1,0	3438,1±483,5
		M: 19		

Datos expresados: (\bar{X} ±DE)

este trabajo fue evaluar el efecto de varios factores perinatales y del embarazo sobre la concentración de TSH en el suero del cordón umbilical.

Materiales y métodos

Para nuestro estudio, se utilizaron 369 muestras de suero de cordón umbilical procedentes del Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro las cuales se recolectaron entre enero de 1999 y mayo del 2000.

Varios autores (11-13) han reportado la relación que existe entre neonatos con malformaciones congénitas, sepsis, asfisia al nacer, síndrome de distrés respiratorio e inmadurez con la elevación transitoria de la concentración de TSH, debido al estrés perinatal que sufre el niño. Por ello, se excluyeron de nuestro análisis los recién nacidos con malformaciones congénitas debidas a síndromes dismórficos asociados o no a problemas de origen cardiovascular, asfisia o sepsis y procedentes de madres a quienes se les suministró propiltiuracilo durante el embarazo, mientras que no se excluyeron los neonatos con ictericia fisiológica, crecimiento intrauterino retardado, hipoglicemia, ruptura prematura de membrana y meconio.

La población de recién nacidos se dividió en tres grupos, según el tipo de parto (cuadro 1). El grupo 1 para aquéllos que nacieron de partos eutócicos; el grupo 2 para los que nacieron de partos distócicos con instrumental (fórceps y paletas), y el grupo 3 para neonatos nacidos por cesárea.

La sangre de cordón fue recolectada inmediatamente después del parto; el procedimiento consistió en despinzar suavemente el extremo del cordón umbilical próximo a la placenta. La sangre se drenó espontáneamente en un tubo de ensayo hasta obtener un volumen aproximado de 5 ml. El suero se separó por centrifugación y se conservó a 4 °C entre 24 y 48 horas hasta medir los niveles de TSH.

La concentración de TSH en suero del cordón fue medida en el UMELISA TSH® (14), producido en el Centro de Inmunoensayo, La Habana, Cuba. Esta prueba se caracteriza por ser un ensayo inmunoenzimático heterogéneo tipo sándwich, en el cual se utiliza como fase sólida tiras de ultramicroelisa (10 µl por pozo) revestidas previamente con anticuerpos anti-cadena b de la TSH. En ellas, se depositan, en primer lugar, las muestras de suero diluidas en solución tampón tris-carnero y, en un paso posterior, se añade el conjugado anti-a TSH/fosfatasa alcalina. Al final de cada etapa, se realizan cuatro ciclos de lavado y, finalmente, se añade el sustrato fluorogénico (4-metilumbeliferilfosfato) para el revelado de la reacción. La curva estándar se validó contra el segundo patrón de referencia 80 558 de la OMS, que abarca un rango útil de 3-48 mUI/l de suero, con un límite de detección de 1 mUI/l. La evaluación analítica mostró una precisión intra e interensayo de 5,1 y 8,9 %, respectivamente. El porcentaje de recuperación obtenido al añadir la hormona fue de 98,34±4,5% y no se evidenciaron interferencias con otras hormonas hipofisarias. El nivel de corte seleccionado para este ensayo fue de 30 mUI/l.

El análisis estadístico de los datos y la prueba t de Student se realizaron con las funciones para análisis estadístico contenidas en la hoja de cálculo de Microsoft Excel® 2000. Los datos se expresaron como la media ± error estándar de la media (EEM).

Resultados

En la figura 1 se muestra la distribución de valores de la concentración de TSH para cada grupo estudiado. El cálculo de la concentración promedio de esta hormona fue de 11,1 mUI/l (EEM±0,6) para el grupo 1 (parto eutócico); 7,7 mUI/l (EEM±0,8) para el grupo 2 (parto distócico), y 8,0 mUI/l

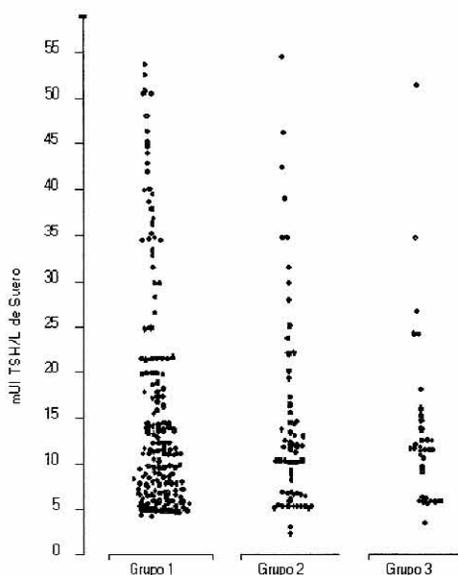


Figura 1. Distribución de las concentraciones de TSH (n=369) en suero del cordón umbilical en los diferentes grupos estudiados.

(EEM±1,5) para el grupo 3 (cesárea). El valor medio de TSH obtenido para el grupo 1 fue relativamente mayor que en el resto de los grupos; sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas para un nivel de significación de $p < 0,05$ al realizar la prueba t de Student entre los grupos 1 y 2 ($t=0,09$) y los grupos 1 y 3 ($t=0,2$).

Del total de niños estudiados, la concentración promedio de TSH para la raza negra (n=50) fue de 8,0 mUI/l; para la raza blanca (n=268) de 10,3 mUI/l y para la mestiza (n=51) fue 10,0 mUI/l. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre las razas. Al realizar la prueba t de Student, el valor de t al comparar la raza negra y blanca fue de 0,06; entre la blanca y la mestiza de 0,44, y entre la mestiza y la negra de 0,14.

En el cuadro 2 se muestra la influencia de diferentes factores perinatales y asociados con el embarazo sobre la concentración de TSH en el suero del cordón para los tres grupos estudiados. Los valores promedios de TSH para los niños que nacieron con meconio son elevados en los tres grupos de datos; en el grupo 1, se observa que la concentración promedio de TSH de neonatos con

Cuadro 2. Concentración de TSH en suero del cordón umbilical en los 3 grupos de neonatos estudiados.

Factores perinatales evaluados	TSH (mUI/l)		
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Hembras	11,0±0,6	7,2±0,9	7,1±0,2
Varones	11,2±0,7	8,2±2,7	8,8±1,4
Diabetes gestacional	5,9±0,8 (n=9)	5,2±0,3 (n=7)	3,2±0,4 (n=5)
Meconio	25,9±0,8 (n=44)	16,1±9,8 (n=18)	20,0±7,7 (n=4)
Asma bronquial materna	10,1±1,7 (n=18)	9,5±5,8 (n=7)	-
Hipertensión gestacional	12,0±0,3 (n=8)	10,3±1,6 (n=10)	9,5±0,2 (n=2)
Ruptura prematura de membranas	22,3±6,7 (n=5)	3,7 (n=1)	-

Datos expresados: media±EEM

(-): no se encontró ningún caso

ruptura prematura de membrana es también elevada con relación al grupo 2.

En el grupo de neonatos que nació de parto normal (grupo 1), no se observó relación lineal entre la concentración de TSH y el peso al nacer ($r=-0,12$); la edad gestacional ($r=-0,01$) y la duración del trabajo de parto ($r=0,02$). Los grupos 2 y 3 se excluyeron de este análisis ya que los niños que sufren estrés perinatal tienden a tener valores de TSH elevados que causan falsos positivos en los ensayos diseñados para medir los niveles de dicha hormona (15). Por otra parte, se ha observado hipertirotropinemia transitoria asociada con neonatos nacidos por cesárea cuya causa puede deberse al modo de parto o por el uso de anestésicos u otros medicamentos (9).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas (t de Student, $p<0,05$) para el sexo de los neonatos en los 3 grupos (grupo 1, $t=0,6$; grupo 2, $t=0,4$; grupo 3, $t=0,5$).

Discusión

En la literatura médica se reportan varios trabajos (16,17) acerca del efecto de diferentes factores perinatales sobre la concentración de las hormonas tiroideas y la TSH en sangre del cordón umbilical. En 1991, Fuse y colaboradores (18) al

estudiar la influencia de factores perinatales sobre la concentración de TSH en la sangre del cordón, impregnada en papel de filtro, de neonatos que nacieron de parto normal, parto con extracción por vacío y por cesárea obtuvo valores promedio de concentración de TSH de 11,4, 14,7 y 7,3 mUI de TSH/ml, respectivamente. Estos valores son muy similares a los obtenidos en nuestro estudio, pese a que las formas en que se recolectaron las muestras fueron diferentes. La aplicación de una u otra metodología de toma de muestra no interfiere en la interpretación de los resultados y es una alternativa para aquellos programas que utilizan la determinación primaria de TSH en el tamizaje de HC.

Es conocido que la variación de la frecuencia del HC se debe a factores de predisposición genética (19), pero la frecuencia entre los diferentes grupos raciales también varía; por ejemplo, la frecuencia en la población blanca es de 1:4.000, en niños hispanos es de 1:2.000 y en niños negros es de 1:32.000 (20). Los resultados obtenidos al evaluar la concentración promedio de TSH en las razas blanca, negra y mestiza coinciden con el trabajo realizado por Robaina y colaboradores en nuestro país (21), en donde se encontró que no existe asociación marcada entre el HC y diferentes grupos étnicos debido a la heterogeneidad de la

población cubana como consecuencia del entrecruzamiento de las razas.

Como se observa en el cuadro 2, los niveles de TSH en suero del cordón umbilical de los neonatos que nacieron de parto normal (grupo 1), no están influidos ni por el peso al nacer, ni por la edad gestacional ni por la duración del trabajo de parto, ya que existe una pobre correlación entre estos factores y la concentración de TSH.

Estos resultados coinciden en su mayoría con los reportes de Franklin y colaboradores (22) en los cuales se analizaron los efectos de factores perinatales sobre la función tiroidea en neonatos sanos a término, durante los primeros 15 días de edad. Los factores analizados fueron diabetes mellitus materna, toxemia, tipo de parto, raza, sexo, peso al nacer, aumento del perímetro cefálico y modo de alimentación. En otro trabajo (23), este mismo autor reporta la influencia de enfermedades no tiroideas tales como asfixia al nacer, hipoglicemia, aspiración de meconio, ruptura prematura de membrana y sepsis sobre los niveles de TSH, T4 y T4 libre en suero de cordón. Dentro de los factores estudiados en el grupo 1, se observa que el valor medio (25,9 mUI/l) de la concentración de TSH en niños que nacieron con meconio es elevado en relación con el resto de las variables analizadas, debido a que existe una tendencia a aumentar los niveles de TSH a causa del estrés fetal y este mismo resultado se refleja en los grupos 2 y 3 cuyos valores promedios fueron de 16,1 y 20,0 mUI/l. Por otra parte, en los neonatos con ruptura prematura de membranas con un tiempo mayor de 12 horas se encontraron valores elevados de TSH debido a la misma causa. Resultados similares obtuvieron Guell y colaboradores (24) al observar que la ruptura prematura de membranas con tiempo mayor de 10 de horas fue más frecuente en los niños con valores elevados de TSH.

Durante las primeras horas de vida del recién nacido, ocurren cambios drásticos en el metabolismo de las hormonas tiroideas, la concentración de TSH en suero alcanza un valor máximo a los 30 minutos después del nacimiento, decrece rápidamente durante las primeras 24 horas de vida y más lentamente en los próximos

2 o 3 días (25). Es por esta razón que el criterio de selección del nivel de corte y el conocimiento de la influencia de diferentes factores perinatales sobre la concentración de TSH en sangre del cordón permiten hacer un diagnóstico correcto y disminuir el número de casos por referir para consulta médica, garantizando amplia cobertura y efectividad en los programas de tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito que emplean la TSH como primera determinación. Este estudio demuestra que las condiciones adversas en el parto, como la ruptura prematura de membrana y la aspiración de meconio, influyen en la elevación de la TSH al nacer por encima de los valores normales.

Referencias

1. **Lloyd-Puryear MA.** Report on proceedings from U.S. Advisory Panel on newborn screening programs. En: Stockholm Convention Bureau, editors. Book of Abstracts, 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. June 13-16, 1999. p.20.
2. **Fernández JL.** Pesquisa neonatal en países en desarrollo. En: Cornejo V, Raimann E, Colombo M, editores. Libro de resúmenes, II Congreso Latinoamericano de errores innatos del metabolismo y pesquisa neonatal, 24-27 de octubre. Santiago de Chile: Caupolicán servicios gráficos; 1999. p.29.
3. **American Academy of Pediatrics.** Newborn screening for congenital hypothyroidism: recommended guidelines. *Pediatrics* 1993;91:1203-9.
4. **Pass KA.** Early hospital discharge: impact on newborn screening statement of the conference. En: Second Draft Standard for final review at the Twelfth National Neonatal Screening Symposium, Boston, Oct. 21-24, 1996. Report of Joint Astphld and Corn Committee on Neonatal Screening Standardization and Recommendations, Sept 30; 1996. p.18-22.
5. **Sajous C, Goto M, Fitzgerald M, Anderson CL, Craft W, Hurley RM et al.** Cord blood thyrotropin screening for CH. Three years' experience on the Island of Saint Lucia. *Ann Clin Lab Science* 1991;21:426-9.
6. **Carvajal F, Alvarez MA, Robaina R, Frómeta A, Fernández Yero JL, Guell R.** Cuba: programa nacional de diagnóstico precoz de hipotiroidismo congénito, 1988-99. En: Cornejo V, Raimann E, Colombo M, editoras. Libro de resúmenes, II congreso latinoamericano de errores innatos del metabolismo y pesquisa neonatal, 24-27 de octubre. Santiago de Chile: Caupolicán servicios gráficos; 1999. p.61-62.
7. **Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bergadá C.** Screening for congenital hypothyroidism (CH): experience in cord blood. En: Levy HL, Hermos

- RJ, Grady GF, editors. Proceedings of third meeting of the international society for neonatal screening. Oct. 20-23. Boston, Massachusetts: IKON/MAP; 1996. p.271-2.
8. **Larsson A, Ljunggren JG, Ekman K, Nilsson A, Olin P.** Screening for congenital hypothyroidism I. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:141-6.
 9. **Larsson A, Ljunggren JG, Ekman K, Nilsson A, Olin P.** Screening for congenital hypothyroidism II. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:147-53.
 10. **Fisher DA, Klein AH.** Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Eng J Med* 1981;304:702-12.
 11. **Siebner R, Merlob P, Kaiserman I, Sack J.** Congenital anomalies concomitant with persistent primary congenital hypothyroidism. *Am J Med Genet* 1992;44:57-60.
 12. **Stone DH, Dolk H.** High reported prevalence of congenital anomalies in a Scottish city. *Scott Med J* 1994; 39:170-2.
 13. **Oakley GA, Muir T, Ray M, Girdwood RWA, Kennedy R, Donaldson MDC.** Increased incidence of congenital malformations in children with transient thyroid-stimulating hormone elevation on neonatal screening. *J Pediatrics* 1998;132:726-30.
 14. **Robaina R, Guell R, Fernández JL, Lechuga MF, Amat M.** Thyrotropin ultramicroelisa for neonatal screening of congenital hypothyroidism. Neonatal Screening in the nineties. En: Webster D, Wilcken B, editors. Proceedings of the 8th International Neonatal Screening Symposium, Leura, New South Wales, Australia, 12th-15th November, 1991, and the Arthur Veale Memorial Meeting, Auckland, New Zealand, 5th-9th November, 1991. p.351.
 15. **Walfish PG, Ginsberg J, Rosenberg RA, Howard NJ.** Results of a regional cord blood screening program for detecting neonatal hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1979;54:171-7.
 16. **Erenberg A.** The effect of perinatal factors on cord thyroxine concentration. *Early Human Dev* 1978;2:283-289.
 17. **Klein AH, Foley TP, Bernard B, Fisher DA.** Cord blood reverse - T₃ in congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metabol* 1978;45:336-8.
 18. **Fese Y, Uae E, Amote Y, Uam N, Tanas M, Aeda M et al.** Influence of prenatal factors and sampling methods on TSH and thyroid hormone levels in cord blood. *Endocrinol Japan* 1991;38:297-302.
 19. **Macchia EP, De Felice M, Di Lauro R.** Molecular genetics of congenital hypothyroidism. *Genetics and Development* 1999;9:289-94.
 20. **Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics.** *Pediatrics* 1996;98:467-72.
 21. **Robaina R, Bencomo F, Barrios MM, Rosquete R, Díaz V, Fernández Yero JL.** Regional variations in the incidence of CH in Cuba. Any association to ethnic factors? En: Stockholm Convention Bureau, editors. Book of Abstracts, 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening, June 13-16; 1999. p.91.
 22. **Franklin RC, Carpenter LM, O'Grady CM.** Neonatal thyroid function in the newborn. *Arch Dis Child* 1985;60: 141-4.
 23. **Franklin RC, O'Grady CM.** Neonatal thyroid function: effects of nonthyroidal illness. *J Pediatr* 1985;107:599-602.
 24. **Guell R, Hernández C, González J, Márquez I, Seuc A.** TSH elevada en cordón (falsos positivos): factores perinatales y del embarazo. Estudio en Ciudad de La Habana. En: Centro de Inmunoensayo, editor. Libro de resúmenes de Inmunoensayo/97, septiembre 14-18; 1997. p.48.
 25. **Kaplan MM.** Metabolism of thyroid hormones. En: Dekker M, editor. Basic and clinical endocrinology. New York: Marcel Dekker Inc.; 1983.p.11-35.