



UNIVERSIDAD PRIVADA NORBERT WIENER
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE
TECNOLOGÍA MÉDICA

**“INTERVALO DEL VALOR DE REFERENCIA DE LA HORMONA
TIROTROPINA – TSH EN NEONATOS EN UN LABORATORIO
CLINICO EN LIMA - 2016”**

**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO DE LICENCIATURA EN
TECNOLOGIA MEDICA LABORATORIO CLINICO Y ANATOMIA
PATOLOGICA**

Presentado por:

**AUTORES: MONROY QUISPE, HERMELINDA, ROSA
INCA GÓMEZ, CARMEN NELLY**

ASESOR: Mg. SANDOVAL VEGAS, MIGUEL HERNAN

LIMA – PERÚ

2017

**“INTERVALO DEL VALOR DE REFERENCIA DE LA HORMONA
TIROTROPINA –TSH EN NEONATOS EN UN LABORATORIO
CLINICO EN LIMA - 2016”**

DEDICATORIA

A mi madre ROSARIO.

Que ahora me guía desde el cielo, por sus consejos y valores inculcados, por su apoyo y confianza.

A mis hijos Abraham y Josué.

A mis hermanos,

A mí padre por brindarme su ayuda.

Hermelinda Monroy Quispe

AGRADECIMIENTO

A Dios, Por haberme permitido cumplir con esta meta.

Al Mg Miguel Hernán Sandoval Vegas, nuestro asesor, que por su experiencia, consejos y apoyo brindado nos guio durante esta tesis.

A los todas las personas que conocí durante este tiempo por sus enseñanzas, palabras de aliento para seguir adelante y no dejarme vencer por las adversidades que se presentaron en todo este tiempo.

Muchas gracias.

Hermelinda Monroy Quispe

DEDICATORIA y AGRADECIMIENTO

Mi más profundo agradecimiento a:

Dios, dueño de mi vida,

A mi madre,

A mi asesor.

Carmen Inca Gómez

**“INTERVALO DEL VALOR DE REFERENCIA DE LA HORMONA
TIROTROPINA –TSH EN NEONATOS EN UN LABORATORIO
CLINICO EN LIMA - 2016”**

ASESOR DE TESIS:

Mg Sandoval Vegas, Miguel Hernán

JURADOS

PRESIDENTE: Mg. Benites Azabache, Juan Carlos

SECRETARIO: Lic. Plasencia Vega, Cesar Augusto

VOCAL: Lic. Sotelo Tasayco, Víctor Enrique

INDICE

CAPITULO I: EL PROBLEMA

1.1. Planteamiento del problema.....	18
1.2. Formulación del problema.....	19
1.3. Justificación.....	20
1.4. Objetivo.....	22

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1. Antecedentes.....	24
2.2. Base teórica.....	33
2.3. Terminología básica.....	75
2.4. Hipótesis.....	78
2.5 Variables e indicadores.....	78

CAPITULO III: DISEÑO Y MÉTODO

3.1. Tipo y nivel de investigación.....	81
3.2. Población y muestra.....	81
3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	83
3.4. Procesamiento de datos y análisis estadísticos.....	83
3.5. Aspectos éticos.....	89

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION

4.1. Resultado.....	91
4.2. Discusión.....	100

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1. Conclusiones.....	107
5.2. Recomendaciones.....	108

INDICE DE TABLAS/GRAFICOS/FOTOS

ANEXO FIGURAS:

FIGURA 1: El eje hipotálamo-hipofisario y su relación con diversas partes de nuestro organismo.

FIGURA 2: vista lateral y posterior del hipotálamo y de la hipófisis.

FIGURA 3: Partes del sistema hipotálamo – hipófisis y sus relaciones nerviosas y Vasculares.

FIGURA 4: Esquema de la división de la hipófisis.

FIGURA 5: Diferencia celular de la hipófisis.

FIGURA 6: Riego sanguíneo del sistema hipofisario.

FIGURA 7: Vinculación entre el hipotálamo y la hipófisis a través de la secreción de las hormonas.

FIGURA 8: La glándula tiroides y sus partes.

FIGURA 9: Tipos de células de la tiroides

FIGURA 10: Sistema venoso, venas superiores y venas inferiores.

FIGURA 11: La TSH promueve la liberación de hormona tiroidea (T3 y T4).

FIGURA 12: Estructura química de los principales compuestos yodados de la Glándula tiroides.

FIGURA 13: Mecanismo de las células tiroideas para el transporte de yodo, la formación de tiroxina y de Triyodotironina y la liberación de estas hacia la sangre. DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina.

FIGURA 14: Tiroides: diferencia celular durante la embriogénesis.

FIGURA 15: El complejo de rutenio.

FIGURA 16: Detección de un complejo inmune marcado con rutenio

FIGURA 17: Principio de tipo sándwich.

FIGURA 18: Formula para hallar la mediana.

FIGURA 19: Distribución de cuartiles.

FIGURA 20: Concepto de VR recomendado por la IFCC.

ANEXO TABLAS:

TABLA 1: Recién nacidos atendidos en el laboratorio clínico, clasificados según edad gestacional y sexo. Lima 2016.

TABLA 2: Valores de TSH sérico de Recién Nacidos pre término atendidos en el laboratorio clínico. Lima – 2016.

TABLA 3: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

TABLA 4: Detección de valores extremos de TSH sérico de Recién Nacidos Pre término, atendidos en el Laboratorio Clínico Lima – 2016.

TABLA 5: Intervalo de valores de referencia calculados para la TSH sérico en Recién Nacidos pre término a las 48 horas de vida, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

TABLA 6: Valores de TSH sérico de Recién Nacidos a término atendidos en un laboratorio clínico. Lima-2016.

TABLA 7: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico de Recién Nacidos a término, atendidos en el laboratorio clínico. Lima – 2016.

TABLA 8: Detección de valores extremos de TSH sérico de Recién Nacidos a término, atendidos en el laboratorio clínico. Lima – 2016.

TABLA 9: Intervalo de valores de referencia calculados para la TSH sérico en Recién Nacidos a término a las 48 horas de vida, atendidos en el laboratorio. Lima – 2016.

ANEXOS GRAFICOS:

MODELO 1: Modelo de Ficha de recolección de datos.

GRAFICO 1: Recién nacidos atendidos en el laboratorio clínico, clasificación según edad gestacional y sexo. Lima 2016

GRAFICO 2: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 3: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con la talla de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico, Lima - 2016

GRAFICO 4: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con la edad gestacional de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 5: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 6: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la talla del Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 7: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la edad gestacional de Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

GRAFICO 8: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 9: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la talla del Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRAFICO 10: Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la edad gestacional de Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016.

GRÁFICO 11: Valores de THS sérico de los recién nacidos pre término a 48 horas del NACIMIENTO, atendidos en un laboratorio clínico. Lima 2016

GRÁFICO 12: Valores de THS sérico de los recién nacidos a término a 48 horas del nacimiento según sexo, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016.

ANEXO FOTOS:

FOTO 1: Modulo de recepción de muestras.

FOTO 2: Paciente entregando boleta de pago para solicitar prueba de TSH sérico.

FOTO 3: Muestra centrifugada lista para llevar al equipo.

FOTO 4: colocación de muestra dentro de los rack del equipo para procesar las Muestras.

RESUMEN: Los valores de referencia son valores o magnitudes que sirven para la interpretación de los resultados clínico, de esto la importancia de ser establecidos de acuerdo a las edades. La Hormona Tirotropina (TSH) en suero para la evaluación de Hipotiroidismo Congénito en recién nacidos es importante para interpretar los resultados, siendo identificada la enfermedad para su tratamiento oportuno.

Objetivo: Definir el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica en neonatos en un laboratorio clínico en Lima - 2016

Materiales y Métodos: Diseño: retrospectivo, descriptivo, observacional y aplicativo. Se analizaron 516 resultados de TSH séricas de recién nacidos de ambos sexos, estas muestras fueron procesadas en el periodo de enero a junio del 2016, se agrupo a los RN a término y pre termino; se aplicaron las pruebas estadísticas media, mediana, desviación estándar, asimetría, método r de Pearson para la distribución Gaussiana, detección de valores extremos con la técnica Tukey.

Resultados: se determinó los valores de referencia de los RN en el caso de pre termino para ambos sexo es 1.50 a 9.58 μ U/mL; para los RN a término sexo masculino es 1.32 a 11.40 μ U/mL y para femenino: 0.97 a 9.80 μ U/mL.

Discusión: Se trabajó con las recomendaciones de la Federación Internacional de Química Clínica y Laboratorio Clínico (IFCC). Los resultados demostraron que hay una diferencia entre los resultados obtenidos en la población estudiada y los VR proporcionados por el inserto del reactivo.

Conclusiones: Los valores de TSH en RN de ambos grupos no tuvieron significancia clínica de acuerdo a las variables peso, talla y edad gestacional; con respecto a los VR de RN pre término de acuerdo al sexo, no hubo diferencia

significativa, hallándose solo un valor referencial para ambos sexos; a diferencia de los RN a término, en donde si hubo diferencia significativa por lo que se determinó VR para cada sexo.

Summary: The reference values are values or magnitudes that serve for the interpretation of the clinical results, of this the importance of being established according to the ages. Serum thyrotropin hormone (TSH) for the evaluation of congenital hypothyroidism in newborns is important to interpret the results, and the disease is identified for its timely treatment.

Objective: To define the reference value range of serum thyrotropin hormone TSH in neonates in one Clinical laboratory in Lima – 2016.

Materials and Methods: Design: retrospective, descriptive, observational and application. We analyzed 516 serum TSH results of neonates of both sexes, these samples were processed in the period from January to June of 2016, were grouped to the infants term and pre term; Mean, standard deviation, asymmetry, Pearson's r method for the Gaussian distribution, and the detection of extreme values with the Tukey technique were applied.

Results: we determined the reference values of the RN in the case of pre-term for both sexes is 1.50 to 9.58 μ U/mL; For the male-infants RN is 1.32 to 11.40 μ U/mL and for female: 0.97 to 9.80 μ U/mL.

Discussion: We worked with the recommendations of the International Federation of Clinical Chemistry and Clinical Laboratory (IFCC). The results showed that there is a difference between the results obtained in the studied population and the RVs provided by the reagent insert.

Conclusions: The values of TSH in NB of both groups had no clinical significance according to the variables weight, height and gestational age; With respect to pre-term RNs according to sex, there was no significant difference, being only a reference value for both sexes; Unlike the term NB, where there was a significant difference, whereby VR was determined for each sex.

CAPITULO I:

EL PROBLEMA

1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) proveniente de la hipófisis, regula la secreción de las hormonas Tiroxina (T4) y Triyodotironina (T3), las cuales tienen un papel determinante en el proceso del desarrollo de la mayoría de los órganos, especialmente del cerebro. La ausencia de estas hormonas en el recién nacido, trae como consecuencia la aparición de un cuadro clínico conocido como hipotiroidismo congénito, siendo el déficit del desarrollo intelectual una de las alteraciones más importantes. (1)

El hipotiroidismo congénito es resultado de la ausencia o falta de desarrollo de la glándula tiroides, trae como consecuencia una disminución de la actividad biológica. La falta de un tratamiento oportuno causa retardo mental irreversible, retardo del crecimiento y desarrollo psicomotor, entre otros. (2)

Debido a que los niveles de las hormonas tiroideas varían con la edad, es necesario disponer de valores de referencia propios para los recién nacidos debido a que los niveles de estas hormonas son variables de acuerdo a la edad y sexo, su aplicación en pediatría no es la apropiada. El número de estudios realizados para determinar los valores de referencia de las hormonas tiroideas en recién nacidos es limitado. (3)

La determinación de los intervalos de referencia haciendo uso de los métodos recomendados por Clínica and Laboratory Standards Institute (CLSI). Donde recomienda la partición en grupos etarios para poder establecer intervalos más confiables, con los resultados obtenidos se determina los Valores o

intervalos de Referencia como valor de referencia inferior y superior. Estos valores se obtienen siguiendo las pautas y recomendaciones de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry). (4)

El presente trabajo fue diseñado para determinar en los recién nacidos los valores de referencia del TSH en suero a las 48 horas de nacido, para confrontar los actuales valores de referencia que se utilizan y conocer si hay diferencia significativa entre los valores actuales.

1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1. PROBLEMA GENERAL:

¿Cuál es el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016?

1.2.2. PROBLEMA ESPECÍFICO

- 1) ¿Cuál es el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica según el sexo en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016?

- 2) ¿Cuál es el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica según el peso al nacer en neonatos en un Laboratorio clínico en Lima – 2016?

- 3) ¿Cuál es el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica de acuerdo a la edad gestacional en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016?

1.3. JUSTIFICACIÓN

La TSH o Tirotropina es una hormona secretada por la hipófisis: ejerce su acción sobre la glándula tiroides estimulando la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas T3 y T4 por parte de dicha glándula. La TSH estimula la fabricación de las hormonas tiroideas, pero también las hormonas tiroideas tienen una acción reguladora sobre la producción de TSH. En caso de detectar una elevación de los niveles de T3 y T4 en sangre se va a enviar un "mensaje" a la hipófisis para que disminuya su secreción de TSH con el fin de detener la estimulación de la tiroides: a este sistema lo llamamos retroalimentación negativa. Así, la medición de la cantidad de TSH en la sangre proporciona información sobre la cantidad de hormonas tiroideas. (5)

El hipotiroidismo congénito se debe a la ausencia congénita anatómica de la glándula tiroides o a un defecto del eje hipotálamo-hipófisis-órganos diana relacionado con la función de la glándula tiroides, lo que se traduce en deficiencia o disminución de la producción de las hormonas tiroideas, cuyo papel es clave para el desarrollo físico y del sistema nervioso central. El hipotiroidismo congénito es una de las urgencias endocrinológicas más comunes y representa la causa más frecuente del retraso mental prevenible en el infante. (6)

La determinación de la Tirotropina (TSH), es la prueba de elección para el estudio diagnóstico inicial, detección precoz y seguimiento del tratamiento de la disfunción tiroidea. Es el marcador más sensible y específico de la disfunción tiroidea. Cualquier modificación de las concentraciones hormonales tiroideas modifica notablemente los valores de la Tirotropina (relación logarítmica/lineal inversa), y constituyendo la prueba más sensible para el diagnóstico de las alteraciones subclínicas. (7)

El término de valores de referencia es un concepto ampliamente aceptado y aplicado internacionalmente y su uso de datos sirve para la interpretación de criterios médicos. La hormona estimulante de la tiroides (TSH), en una enfermedad congénita causando el retardo mental que se puede prevenir sus consecuencias en el neonato si es detectada a tiempo. Los valores de referencia utilizados en los laboratorios deben de ser establecidos según la recomendación de Clinica and Laboratory Standards Institute (CLSI), donde recomienda la partición en grupos etarios para poder establecer intervalos más confiables y evitar la variabilidad de los cambios fisiológicos normales en el transcurso de la vida. Los Valores o intervalos de Referencia se determinan como valor de referencia inferior y superior siguiendo las pautas y recomendaciones de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry), de esta manera se pueden distinguir o identificar a los recién nacidos sanos y los patológicos. (8,9)

1.4 OBJETIVO

1.4.1 OBJETIVO GENERAL

Establecer el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016.

1.4.2 OBJETIVO ESPECIFICO

1. Determinar el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica según el sexo en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016.
2. Determinar el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica de acuerdo al peso al nacer en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016.
3. Determinar el intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina TSH sérica de acuerdo a la edad gestacional en neonatos en un laboratorio clínico en Lima – 2016.

CAPITULO II:

MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

Álvaro I. Blasco Barbero, 2008-2012: “Valores de TSH neonatal en recién nacidos pretérmino de la provincia de Alicante. Antecedentes: La concentración de TSH neonatal de los recién nacidos pretérmino (RNP) difiere de la de los recién nacido a término (RNT) debido a la inmadurez de su sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides. **Métodos:** Se realiza un estudio transversal de todos los recién nacidos prematuros en la provincia de Alicante en un periodo completo de cinco años (2008-2012) con las muestras de sangre desecada sobre papel obtenida a través del programa de cribado de metabopatías de la Generalitat Valenciana, analizándose la TSH de las muestras del doble cribado y recogiendo de forma anónima las variables: edad gestacional, peso al nacer, sexo, ser gemelo, edad de la madre, días de vida en la extracción y mes frío al nacer. **Resultados:** Se observa una incidencia mayor de HC en RNP que en RNT, una diferencia de concentración de TSH de 0,22 μ U/ml menor en los RNP y una distribución similar de TSH según días de vida en ambos grupos. No se observaron diferencias significativas de TSH según sexo, edad de la madre y ser gemelo. **Conclusiones:** Los IR de TSH en RNP calculados, podrán ser empleados en la práctica clínica, tras una validación adecuada, permitiendo adecuar unos límites de decisión específicos en RNP tras su uso y una mejor interpretación del cribado en RNP. (10)

Sánchez, R., Cabello, E., y otros. Niveles séricos de TSH, T4 Y T3 en cordón de recién nacidos a término, 24 Horas, cinco y 30 días de edad. Departamento de Pediatría-Unidad de Endocrinología Pediátrica –

Servicio de Medicina Nuclear UPCH-Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú. Resumen: El hipotiroidismo congénito (HC) constituye la causa más importante de retardo mental prevenible. Con la finalidad de establecer pautas para futuros programas de detección precoz, se determinaron los niveles séricos de TSH (IRMA), T3 y T4 (RIA) en 88 gestantes clínicamente eutiroides y sus respectivos productos, con muestras de sangre en cordón umbilical, 24 horas fueron significativamente mayores comparados a cordón, 5 y 30 días. Todos los recién nacidos mostraron niveles hormonales normales a los 30 días de vida. Tomando como referencia TSH en 20 uU/ml, al 5to. Día de vida en un solo caso se encontró en 22 uU/ml y en sangre de cordón en ningún caso fue mayor a 20 uU/ml., por lo cual concluimos que la determinación de TSH en sangre de cordón, constituye un parámetro confiable para la detección precoz de HC, y puede utilizarse en nuestro país, donde la alta precoz de los centros materno infantiles es una característica. (11)

Cueva Aponte, K; Huiracocha Piedra, J. 2013: Determinación de la hormona Tirotrópica (TSH), Tetrayodotironina Libre (T4Libre) en mujeres embarazadas que cursan el primer trimestre de gestación: Las alteraciones de la función tiroidea en el primer trimestre del embarazo pueden ocasionar alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central del feto. El objetivo de la investigación fue determinar el comportamiento de las hormonas Tirotrópica (TSH) y tiroxina libre (T4L) en pacientes que cursaban el primer trimestre de embarazo. Se desarrolló un estudio no experimental, descriptivo de corte transversal. La muestra estuvo constituida por 60 pacientes (50 gestantes y 10 no gestantes) que asistieron al

Laboratorio de la fundación Pablo Jaramillo durante el periodo marzo – abril del 2013. Se recopilaron los datos de las hormonas TSH y T4L en suero procedencia, edad semanas de embarazo y antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. Hubo una correlación negativa significativa ($r = - 0,297$) entre las hormonas TSH y T4L en el grupo de las pacientes embarazadas, relacionadas también con un comportamiento opuesto según los meses de embarazo. Se detectó alteración en la concentración de TSH en un 10% de las pacientes embarazadas. Mientras que la concentración de T4L solo estuvo disminuida en una de ellas. Es necesario el desarrollo de estudios más detallados que permitan establecer y validar los puntos de corte de estas hormonas para la población de embarazadas ecuatorianas y así estimar una aproximación más exacta al panorama sobre las alteraciones de la función tiroidea durante el embarazo. (12)

Garriga Gascón, J.P, López Sigüero, A., Ibáñez Moya y S. Perán Mesa. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares: **Introducción:** A pesar del gran número de trabajos publicados desde que, en la década de 1970, se implantaron los programas de cribado neonatal para el diagnóstico del hipotiroidismo congénito, no hay demasiados datos sobre resultados paradójicos o casos que pudieran escapar del cribado. **Pacientes y métodos:** Hasta marzo de 2005, en Málaga se ha estudiado la hormona tiroestimulante (TSH) en 360.651 recién nacidos detectándose 156 hipotiroidismos congénitos, de los que bajo se analiza, retrospectivamente, un grupo de 13 hipotiroidismos congénitos nacidos de parto gemelar, en los que solamente uno de los hermanos ha tenido la enfermedad. **Resultados:**

Los dos primeros fueron diagnosticados tarde y desconoce si se estudiaron en el cribado. En 7 casos de TSH dio un valor normal, cinco diagnosticados mediante una segunda muestra realizada a los 14 días, se trataron antes de un mes de vida; a dos no se repitió la prueba, iniciando tarde el tratamiento. Los cuatro restantes tuvieron desde la primera prueba un valor elevado de TSH, siendo significativamente inferior al obtenido para su confirmación.

Conclusiones: En la actualidad se acepta que la función tiroidea pueda estar compensada entre los gemelos, resultando un falso negativo en el caso de ser uno de ellos hipotiroideo congénito. De los datos que se presentan se deduce la necesidad de repetir la prueba a los 14 días en todos los nacimientos gemelares.(13)

Cortéz, E., Mayayo Dehesa, A., Ferrández Longás*, J.I. Labarta Aizpún*, R,Matinez-Lázaro. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotrípina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos.

Objetivo: Estimar los valores de referencia de las concentraciones séricas basales de T3 total (T3), T4 total (T4) libre (FT4), tirotrópina (TSH) y tiroglobulina (Tg) en niños sanos Zaragozanos. **Métodos:** Los niños sanos de 0-14 años, con peso y talla normales residentes en el área urbana de zaragonza han sido la población de referencia de este estudio transversal. Se han determinado las concentraciones séricas basales de T3, T4 y FT4 por radioinmunoensayo, y de TSH y Tg por ensayo inmunorradiométrico. Los valores e intervalos de referencia se han estimado siguiendo las recomendaciones de la federación Internacional de Química Clínica.

Resultados: Los valores de referencia se han expresado según edad, sexo y estadio puberal. Existen diferencias en las concentraciones prepuberales

de T3, T4, FT4, TSH y Tg en relación a la edad, pero no al sexo, y entre prepubertad y pubertad. El sexo y el estadio Tanner influyen en las concentraciones puberales de T3 y T4. **Conclusiones:** Dado que existen diferencias en los valores de referencia de T3,T4, FT4, TSH y Tg según edad, sexo, estadio puberal e inmunoensayos, es necesario establecer valores propios para cada población y laboratorio en función de dichos parámetros. (14)

Adriana Valenzuela, Marta Ascurra, Margarita Cabral, Fabiola Blanco, Stella Rodríguez, I dalina Dalles. Valor de Referencia de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) por Fluoroinmunoensayo en neonatos del paraguay. RESUMEN: El término de valores de referencia es un concepto ampliamente aceptado y aplicado internacionalmente y puede ser expresado como el establecimiento y uso de datos relevantes para la interpretación de observaciones médicas. La Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH), juega un papel determinante en la detección temprana de una de las pocas causas prevenibles de retardo mental, el hipotiroidismo congénito. Los valores de referencia utilizados en el PPFQ RM han sido establecidos según la recomendación del valor dado por la prueba comercial utilizada (<9 Normal, 9-18 bordenline, >18uU/ml), en muestras de sangre en papel de filtro de recién nacidos entre 2 a 6 días de vida. Se realizó un estudio observacional de corte transversal con 20.168 muestras de sangre seca de recién nacidos de 1 a 7 días de vida, a término, para determinar el valor de referencia de la TSH de la población de RN en el paraguay, utilizándose las medidas de tendencia central y de dispersión: media,

mediana, percentiles y la distribución de frecuencias a fin de caracterizar, percentiles. El 22% de las muestras presentó valores de TSH entre 0.01 – 1,0; 25% entre 1.1-2, 19 %; entre 2.1 – 3.0; 12% entre 3.1-4; 8% entre 4.1 -5 y 14 % mayor a 5uU/ml. Se encontraron los siguientes valores de TSH; media: 2.74, mediana: 2.22, moda: 0.01 y el desvió estándar: 2.14 uU/ml. Para el percentil 75: 3.26; el percentil 95: 6.68 y el percentil 99: 9 uU/ml. En base a estas observaciones se confirma como punto de corte un valor de TSH igual a 10uU/ml. (15)

Juana B. Romero – Villareal, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo, Luis Alberto Ocaña- Hernández, Mayra pompa-Carza, Fernando Rodríguez-Huerta, Manuel Hildebrando Gonzáles-Lozano y Alejandro:

Valores de referencia de Triyodotironina total (TT3), tiroxina libre (FT4) y Tirotropina (TSH) obtenidos por quimioluminiscencia en niños menores de 6 años del noreste de México. Resumen: Antecedentes: Para el diagnóstico y seguimiento de niños con enfermedades tiroideas se requieren valores de referencia por grupos de edad en cada población. En México, se desconocen dichos valores en niños menores de 6 años.

Objetivo: Determinar los valores de referencia de TT3-Ft4 y TSH séricas por quimioluminiscencia en niños menores de 6 años del noreste de México.

Material y métodos: Se determinaron los niveles séricos de hormonas tiroideas por quimioluminiscencia a niños aparentemente sanos menores de 6 años que se dividieron por sexo y en este grupos: recién nacidos, 1-6,7-12, 13—18, 19-23, 24-35 y 36-71 meses para su análisis. **Resultados:** se incluyeron 405 niños: 209 de sexo masculino y 196 de sexo femenino. Edad

de 14-16 años (de 4 días a 5.6 años). Hormonas tiroideas: no hubo diferencia por sexo, pero en los recién nacidos los niveles séricos de TSH y FT4 fueron superiores ($p=0.0001$ y 0.000 , respectivamente) y de TT3 inferiores ($p=0.000$). **Conclusiones:** En los recién nacidos los valores de TSH y FT4 fueron superiores y los de TT3 más bajos, lo cual ha sido reportado con otras metodologías y en otras poblaciones. Con estos resultados se cuenta ahora con valores de referencia propios de la región noreste de México. (16)

María Lucy Yaniskowski. Tirotrófina sérica en screening neonatal intervalos poblacionales de referencia y su correlación clínica.

Antecedentes: La detección del hipotiroidismo congénito (HC) por el screening neonatal evita la morbilidad física con retardo mental. El screening del hospital Privado de Córdoba (HPCba) utiliza como marcador bioquímico TSH sérica = 10uU/ml y T4 como complemento. **Hipotesis:** Es un método eficaz en el screening neonatal el uso de TSH sérica con un nivel de corte apropiado y rangos de referencia acorde a la edad. **Objetivos:** evaluar la capacidad de TSH sérica para detectar HC y obtener la frecuencia de HC. Definir el valor óptimo de corte y valor de referencia para TSH procesadas en otro laboratorio, menores de 0.5mUI/ml , y las obtenidas después de 20 días de vida. Fueron excluidos los RN fallecidos antes del mes y con menos de 1.500 gramos. La población en estudio se dividió en 3 Grupos: total, grupo problema ($\text{TSH} > 10$) y grupo control. Las herramientas estadísticas: prueba de t de Student, análisis de regresión logarítmica, curvas ROC, media, desvío estándar y logaritmo natural y antinatural. **Resultados:** Total de RN 7.869, fallecidos 43, excluidos 90. De los 6.846 estudiados 6.546

(87,47%) presentaron TSH sérica fue de 4,42 (+4.17) uU/ml. El 75% fueron testeados a los 5,85 (+2,58 días). Con el valor de corte utilizado (TSH=10 uU/ml) 4,38% fueron falsos positivos, reducidos a 1,28% con el uso complementario de T4; este elevado porcentaje obligó a un exhaustivo análisis que permitió sugerir un nuevo valor de TSH sérica= 20uU/ml. Se observó relación inversa entre edad del RN y la posibilidad de tener TSH >10uU/ml. Se observó relación inversa entre edad del RN y la posibilidad de tener TSH sérica=20 uU/ml. Se observó relación inversa entre edad del RN y la posibilidad de tener TSH >10uU/ml, por lo que se definieron rangos de referencia para TSH sérica según edad del RN. Se identificaron los siguientes predictores asociados a TSH sérica >10 uU/ml, sexo masculino, RN hospitalizados, edad gestacional <35 y >40 semanas y peso del RN <2.500grs y > 4.000grs. Dentro del grupo problema hubo una tendencia a tener TSH mayor de 20 uU/ml en RN de madres multíparas, con enfermedad tiroidea, y en los RN por cesárea. **Conclusiones:** El uso de TSH sérica demostró ser un correcto método para la detección de HC. Su sensibilidad podría mejorar con un valor de corte para TSH séricas = 20uU/ml y con valores de referencia acorde a la edad del RN. Se propone el estudio de un futuro programa de screening usando el nuevo valor de corte para TSH sérica. (17)

Carmina Fuscaldo y Yadira Estrada.1979. Valores normales de T3-T4 y TSH en niños de 6 días a 36 meses. Las hormonas tiroideas son esenciales para el normal desarrollo somático y psicomotor. El hipotiroidismo congénito debe por lo tanto ser diagnosticado lo mas pronto posible e iniciar la terapia sustitutiva antes de que se produzcan cambios irreversibles sobre

todo en el área mental; existe una relación directa entre la edad de inicio de esta terapia sustitutiva y el pronóstico del paciente. Las manifestaciones clínicas en el periodo neonatal no son siempre llamativas y a menudo son bastantes inespecíficas lo que dificulta la detección de estos pacientes en una forma rápida. Estas manifestaciones clínicas han sido motivo de amplias exposiciones en la literatura médica universal, y en nuestro medio. Estrada, han recalcado la incidencia y los signos iniciales que deben hacer pensar desde muy temprana edad de este padecimiento. La confirmación biológica del hipotiroidismo ha sufrido una rápida evolución pasando en el último decenio de métodos de diagnóstico poco específicos, como el PBI y el BEI, indirectos como colesterol sérico y fosfatasa alcalina a las determinaciones directas de las hormonas responsables, cada vez con técnicas más sensibles y específicas. En nuestro medio la incidencia del hipotiroidismo congénito es alta, 1 de cada 6 000 egresos del hospital nacional de niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" en 1970, lo que nos obliga a perfeccionar cada vez más nuestros métodos de diagnóstico. A partir del año 1977 en el hospital Nacional de Niños utilizamos para la dosificación de T3 T4 y TSH métodos de radioinmunoensayo con separación por doble anticuerpo que son más específicos y sensibles que los métodos de inmunocompetencia antes utilizados. El objetivo del presente trabajo es conocer los valores de T3, T4 y TSH obtenidos por estos métodos en sangre del cordón umbilical y a diferentes edades. (18)

2.2. BASE TEÓRICA

SISTEMA HIPOFISIARIO

El eje hipotálamo - hipófisis (la hipófisis también es llamada pituitaria), es el principal eje de control de buena parte del sistema de hormonas de nuestro cuerpo y son segregados por otras glándulas. (19)



Fig. 1.: El eje hipotálamo-hipofisario y su relación con diversas partes de nuestro organismo

Fuente: <http://basesbiolps.blogspot.pe/>

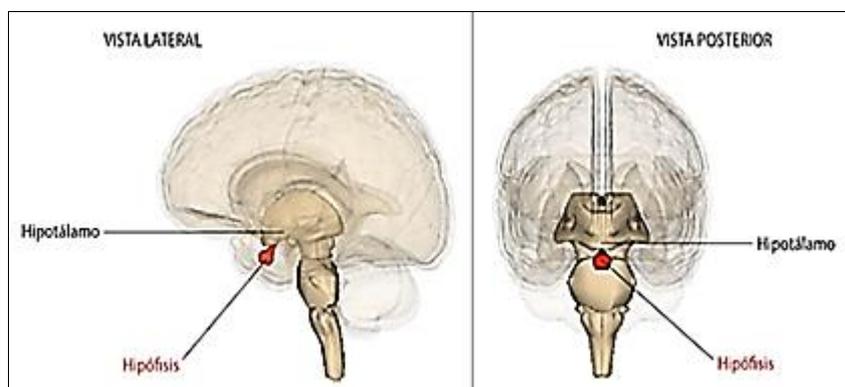


Fig.2: vista lateral y posterior del hipotálamo y de la hipófisis.

Fuente: portal.uah.es/portal/page/portal/epd2_profesores/docencia/Adenohi.pdf

1. EL HIPOTALAMO

El hipotálamo es un órgano en el sistema nervioso fundamental para la vida porque en él se sintetizan una serie de hormonas tróficas, transmitidas a través del sistema porta. Comprende a la región del cerebro que rodea al sector inferior del tercer ventrículo. En su estructura se encuentran agregados de cuerpos neuronales, los que reciben el nombre de núcleos. Desde el punto de vista funcional y de forma práctica, el hipotálamo se divide en 3 zonas: (20)

- **La zona anterior o supraóptica:** ubicada por encima del quiasma óptico, contiene dos núcleos importantes, el supraóptico y el paraventricular, desde los cuales parten los axones que terminan en la neurohipófisis, constituyendo el haz hipotálamo-hipofisario.
- **Zona media o Tuberal:** se encuentran 3 núcleos de importancia, ellos son el ventromedial, dorsomedial y arcuato, los que proyectan sus axones hacia capilares de la eminencia media, zona donde nace el tallo hipofisario.
- **Zona posterior o Mamilar:** constituida por los núcleos de la amígdala, a los cuales se les desconoce el papel que juegan en la regulación neuroendocrina. Es de hacer notar que al hipotálamo llegan y parten nervios (vías aferentes y eferentes respectivamente) y que lo conectan con diferentes regiones del cerebro y fuera de este, por tal motivo, el hipotálamo es el centro de la regulación neuroendocrina, autónoma y

homeostásica, el cual actúa como un centro integrador coordinando mensajes del entorno, ritmos, patrones de desarrollo endógeno, emociones y señales corporales, para producir finalmente, de una forma integrada, respuestas autónomas tempranas y respuestas endocrinas relativamente tardías. (21)

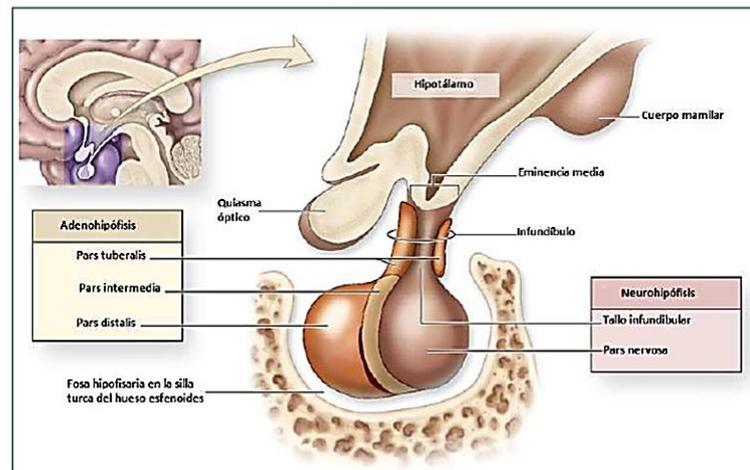


Fig.3: Partes del sistema hipotálamo – hipófisis y sus relaciones nerviosas y vasculares. Fuente: <https://es.slideshare.net/ahykoramirezvega/anatomia>

1.1 HORMONAS

Las hormonas hipotalámicas que regulan la función hipofisaria son las siguientes:

1. **GHRH:** hormona liberadora de la hormona crecimiento.
2. **CRH:** hormona liberadora de la secreción de adrenocorticotropina
3. **TRH:** hormona estimulante de la secreción de hormona
Tirotrópica
4. **Gn-RH:** hormona liberadora de gonadotropinas,
5. **GHRH:** hormona inhibidora del crecimiento (GH).

6. PIH o Dopamina: su acción fisiológica es inhibir la secreción PRL.

(22)

2. LA HIPOFISIS:

Embriología: la glándula hipófisis se encuentra en estrecha relación con el hipotálamo, su relación tiene tanto un significado embriológico como funcional. Dividido en dos lóbulos: Lóbulo anterior, conocido como adenohipófisis deriva del ectodermo bucal (bolsa de Rathke). El lóbulo posterior (neurohipófisis) se desarrolla como una evaginación del tubo neural, en base del hipotálamo (infundíbulo) y que por tanto representa una verdadera extensión del cerebro. La neurohipófisis, por tanto deriva del ectodermo neural. (23)

Morfología: la hipófisis se encuentra situada sobre la silla turca, en el hueso esfenoides en la base del cráneo y se divide en dos grandes lóbulos: el lóbulo anterior o adenohipófisis y el lóbulo posterior, también conocido como neurohipófisis. La glándula mide 1cm x 1 a 1.5cm aproximadamente; tiene 0.5 cm de espesor, y pesa cerca de 0.5 g en los varones y un poco más en las mujeres. (23)

2.1 REGIONES DE LA HIPOFISIS:

Como se ha mencionado la hipófisis se divide en 2 regiones que a continuación describiremos:

- A. Adenohipófisis (lóbulo anterior)
- B. Neurohipófisis (lóbulo posterior)

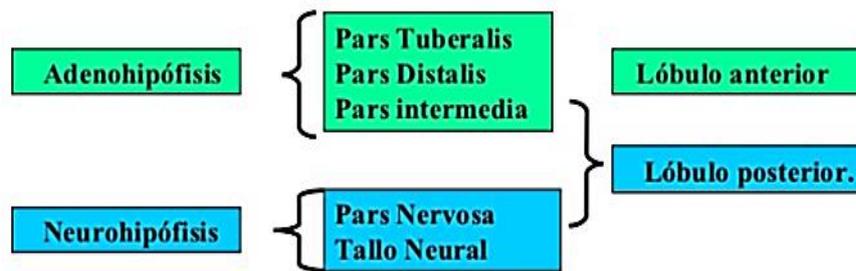


Fig.4: Esquema de la división de la hipófisis

A. Adenohipófisis (lóbulo anterior)

La adenohipófisis está formada por cordones anastomosados de células endocrinas y en ella se distinguen tres zonas:

- La pars distalis que supone la mayor parte de la adenohipófisis.
- La pars intermedia que limita con la pars nervosa.
- La pars tuberalis que rodea parcialmente al infundíbulo.

Hormonas de la adenohipófisis:

Las hormonas adenohipofisarias que dependen de la regulación hipotalámica son:

1. **GH:** hormona del crecimiento u hormona somatotropina.
2. **PRL:** prolactina, Su función la secreción láctea.
3. **ACTH:** hormona adrenocorticotropina, estimular la corteza suprarrenal.
4. **TSH:** hormona estimulante del tiroides o Tirotropina.

5. LH: hormona luteinizante, estimula los estrógenos y progesterona.

6. FSH: hormona estimulante del folículo. Estimula las gónadas sexuales. (24)

CÉLULARIDAD DE LA ADENOHIPOFISIS

La adenohipófisis está formada por células epiteliales que se clasifican en 3 tipos a través de la microscopia óptica distinguiéndose en 3 grupos celulares:

- ✓ Células acidófilas
- ✓ Células basófilas
- ✓ Células cromófobas

Los términos acidófilas y basófilas se refieren aquí a las propiedades tintoriales de los gránulos de secreción citoplasmático repletos de hormonas. Las células acidófilas y las células basófilas también se denominan en conjunto células cromófilas. En contraposición a ellas se encuentra las células cromófobas, menos frecuentes. A las células acidófilas y basófilas pertenecen diferentes células productoras de hormonas, que pueden identificarse en forma específica mediante el uso de técnicas inmunohistoquímicas (uso de anticuerpos específicos para una hormona dada) se puede reconocer en ciertos tipos celulares a la célula que produce ciertas hormonas. Se ha llegado al consenso de que existen grupos celulares específicos que sintetizan, almacenan

y segregan determinado tipo de hormonas en forma de gránulos secretorios como es el caso de las Células tirotropas.

CÉLULAS ACIDÓFILAS:

La mayor parte de las células endocrinas consisten en células acidófilas (teñibles en colorantes ácidos). El citoplasma contiene gránulos que se tiñen de rojo con eosina, floxina y otros colorantes.

Se distinguen:

Células acidófilas lactótropas totalizan el 20% de las células adenohipofisarias, secretan prolactina; y

Células acidófilas somatotropas, constituyen alrededor del 50% de las células producen la hormona de crecimiento (GH), hormona somatotrófica (STH)

CELULAS BASÓFILAS:

En las células basófilas, los gránulos de secreción del citoplasma se tiñen de azul-violeta de intensidad variable con la hematoxilina, el alumbre de cromo. En las células basófilas se distinguen:

Células gonadotropas: se sintetizan las hormonas gonadotropinas (FSH, LH).

Células tirotropas: son células grandes de forma irregular con abundantes gránulos secretorios distribuidos en la periferia de la célula, son las que sintetizan y segregan específicamente la

Hormona Estimulante de Tirotropina (TSH). Constituyen un 5% del total de las células secretoras, y contienen entre 100-150 µg de TSH. Su localización es anteromedial. Las células son menores que las demás de la adenohipófisis, poseen gránulos de secreción pequeños 120-150 nm de diámetro, que se encuentra en la periferia celular.

Células corticotrofas: secretan hormonas adenocorticotrofa (ACTH) y hormona melanocito estimulante (alfa-MSH)

CÉLULAS CROMÓFOBAS:

Las células cromóforas no pueden teñirse con ninguno de los colorantes habituales dado que carecen de los gránulos capaces de sufrir una reacción tintorial. Sus límites son poco nítidos. A este grupo supuestamente pertenecen sobre todo células endocrinas agotadas, desgranuladas, pero también células madre (son pequeñas y poseen poco citoplasma, contiene núcleo claro) y las células estrelladas (aparecen aisladas entre las células glandulares endocrinas, no contiene gránulos, emiten prolongaciones largas entre células. (25)

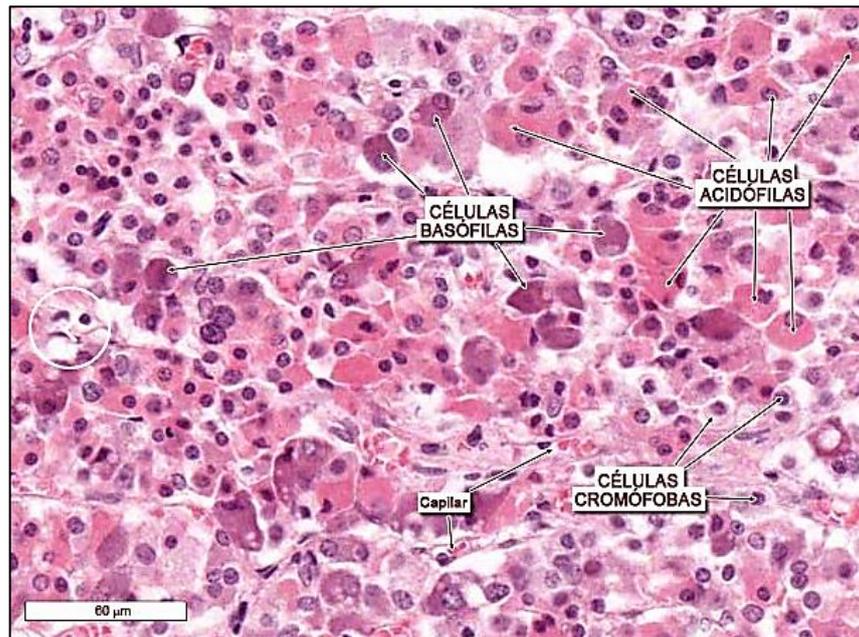


Fig.5: Diferencia celular de la hipófisis. Fuente:
www.microenfoque.com/atlas-de-histologia/sistema-endocrino/PDF

B. Neurohipófisis (lóbulo posterior):

La neurohipófisis se compone de:

La pars nervosa, a diferencia de la adenohipófisis, no contiene células secretoras. Presenta un tipo específico de células neuroglica muy ramificada denominada pituicito. El componente más importante de la porción nerviosa está formado por cerca de 100 mil axones amielínicos de neuronas secretoras cuyos cuerpos celulares se hallan en los núcleos supraóptico y paraventriculares. Los pituicitos son células gliales específicas de la neurohipófisis que se sitúan entre los axones, expresan GFAP y tienen prolongaciones que se adosan a la lámina basal de los vasos (y que se retraen cuando se produce la exocitosis de los granulosos secretorios). Capilares sanguíneos fenestrados (a pesar de ser la

neurohipófisis una dependencia del SNC los capilares son fenestrados, no hay barrera hematoencefálica en esta zona).

El infundíbulo está formado por el tracto hipotalamohipofisario, un haz de axones amielínicos originados en las neuronas hipotalámicas y que descienden hasta la hipófisis. El tracto hipotalamohipofisario tiene dos tipos de axones atendiendo a la zona en la que finalizan:

- Axones que atraviesan el infundíbulo y finalizan en la pars nervosa de la neurohipófisis (tracto supraópticohipofisario y paraventricular hipofisario)

- Axones que finalizan en el propio infundíbulo (tracto tubero-infundibular): transportan las hormonas hipotalámicas reguladoras que controlan la función de las células endocrinas de la adenohipófisis. (23)

HORMONAS DE LA NEUROHIPOFISIS:

Las hormonas neurohipofisiarias:

- 1. ADH:** hormona antidiurética de líquidos corporales.
- 2. OXITOCINA:** estímulo es la succión del pezón. Su unión al receptor es estimulada por los estrógenos. (24)

RIEGO SANGUINEO DEL SISTEMA HIPOFISARIO

La hipófisis tiene una irrigación compleja: de derecha a izquierda, arterias hipofisarias superior e inferior y vasos porta especiales provenientes de la eminencia mediana (tallo hipofisario).

El sistema portal hipofisario comienza a formarse antes de la séptima semana de gestación, y para la doceava semana, el lóbulo anterior y la eminencia media están bien vascularizadas. Los vasos portales se pueden reconocer entre la 11,5 semana a la 14 semana, están bien desarrollados para las semanas 15 a 16 y plenamente establecidos para las semanas 18 a 20 de gestación.

El riego arterial de la hipófisis proviene de dos vasos que se originan en la arteria carótida interna. Las arterias hipofisarias superiores riegan a la parte tuberal (*pars tuberalis*) y al infundíbulo. Forman también una red capilar extensa, llamada **plexo capilar primario**, en la eminencia mediana. Las **arterias hipofisarias inferiores** riegan principalmente al lóbulo posterior, aunque envían unas cuantas ramas al lóbulo anterior.

Las **venas portales hipofisarias** drena al **plexo capilar primario** de la eminencia mediana, y descargan su sangre en el **plexo capilar secundario** localizado en la parte distal (*pars distalis*). Los capilares en ambos plexos están fenestrados. Las **hormonas neurosecretoras hipotalámicas** elaboradas en el hipotálamo y almacenadas en la eminencia mediana entran en el plexo capilar primario y las drenan las

venas portales hipofisarias, que corren por el infundíbulo y se conectan con el plexo capilar secundario en el lóbulo anterior. En este sitio las hormonas neurosecretoras dejan la sangre para estimular o inhibir a las células parenquimatosas. Por tanto, el sistema portal hipofisario es el sistema vascular empleado para la regulación hormonal de la parte distal (*pars distalis*) por el hipotálamo. (25)

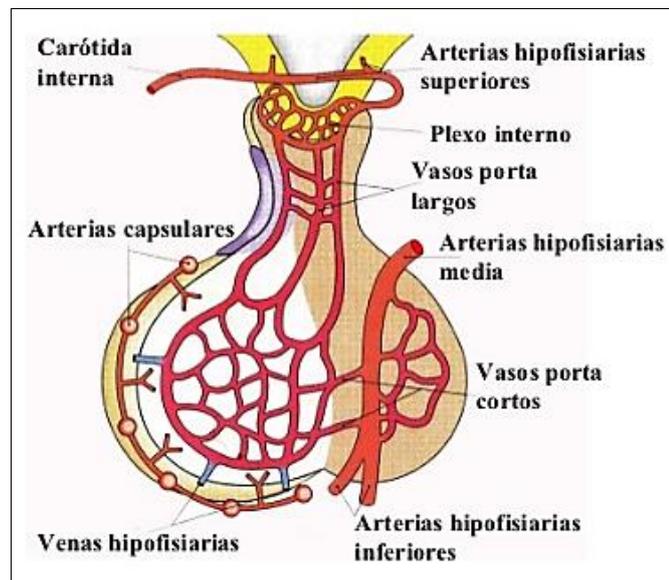


Fig.6: Riego sanguíneo del sistema hipofisario
Fuente: es.slideshare.net/roogenial/sistema-endocrino

Los axones de las neuronas que se originan en diversas partes del hipotálamo terminan alrededor de estos plexos capilares. Las terminaciones de estos axones son diferentes, porque en vez de descargar una señal liberan **hormonas (factores) liberadoras e inhibidoras** directamente en el lecho capilar primario. El sistema portal hipofisario capta de inmediato a estas hormonas o factores y las descarga hasta la parte distal (*pars distalis*), sitio en el que regulan la secreción de diversas hormonas de la hipófisis anterior. (25)

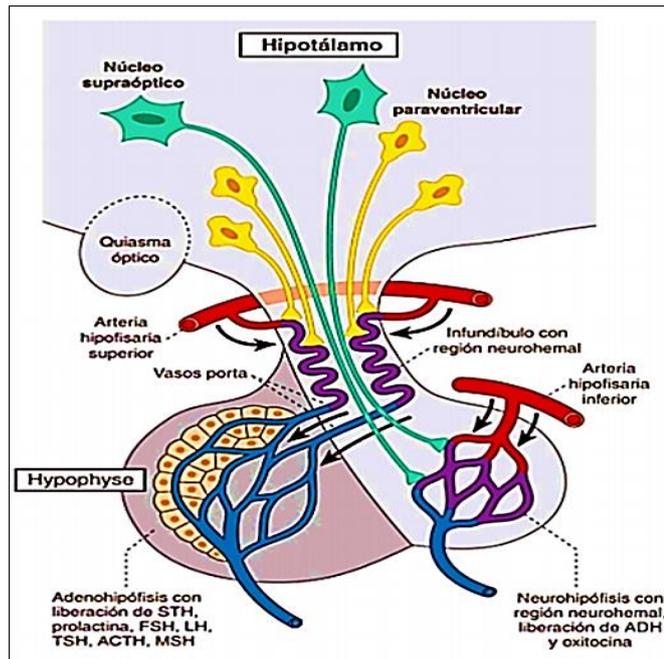


Fig.7: Vinculación entre el hipotálamo y la hipófisis a través de la secreción de las hormonas. Fuente: es.scribd.com/document/09-SistEndocrino-pdf

El hipotálamo es una zona del cerebro que conecta directamente con la hipófisis, por medio de una conexión neuronal y hormonal, esta conexión es la principal relación que existe entre el hipotálamo - hipófisis – tiroides formando una estrecha relación, actuando directa e indirectamente sobre nuestro organismo encargadas de regular el crecimiento, la reproducción y el metabolismo. Por tanto la glándula tiroides está relacionada con la función de la hipófisis.

3. GLANDULA TIROIDES

La tiroides es una glándula perteneciente al sistema endocrino (SE) cuya función consiste en producir la cantidad necesaria de hormonas tiroideas para satisfacer la demanda de los tejidos periféricos. Las hormonas tiroideas intervienen de forma decisiva en el desarrollo del cerebro, en el

crecimiento somático y en la regulación de numerosos procesos metabólicos. (26)

3.1 ANATOMÍA DE LA TIROIDES

La tiroides es uno de los órganos endocrinos de mayor tamaño. Es de color gris-rosado y está compuesta por dos lóbulos que asemejan a las de una mariposa. Los lóbulos derecho e izquierdo están conectados por el **istmo**, lámina delgada de tejido de aproximadamente 0,5 cm de grosor, 2 cm de ancho y 2 cm de longitud. Cada lóbulo mide aproximadamente 2 a 2,5 cm de espesor y de ancho en su diámetro mayor y 4 cm de largo. Algunas veces se aprecia una proyección digitiforme hacia arriba desde el istmo, frecuentemente a la izquierda de la línea media, llamada lóbulo piramidal. Normalmente hay dos pares de glándulas paratiroides en la cara posterior de los lóbulos del tiroides o debajo de ellos. La glándula tiroides está situada en la parte frontal del cuello a la altura de las vértebras C5 y T1 junto al cartílago tiroides. (27)

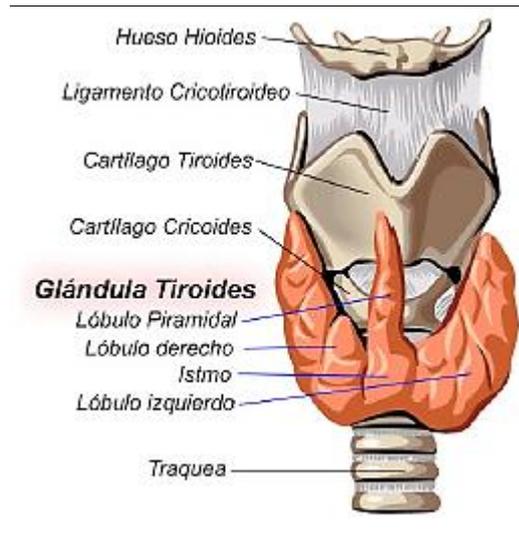


Fig.8: La glándula tiroides. Fuente: www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/pdf

El tiroides pesa unos 20 g en el adulto sano y surge, desde el punto de vista embriológico, de una proliferación del suelo de la faringe en la tercera semana. La formación desciende hasta alcanzar su situación definitiva, permaneciendo unida a su origen primitivo por el denominado conducto tirogloso. La parte distal de este conducto persiste en el adulto y puede crecer constituyendo el lóbulo piramidal. En ocasiones, alteraciones en el mecanismo de descenso embriológico pueden originar quistes tiroglosos o tejido tiroideo aberrante. Excepcionalmente la tiroides no desciende a su posición normal y puede quedar como glándula única en una situación anómala (tiroides lingual). (27)

3.2 HISTOLOGIA DE LA TIROIDES

- **Folículos tiroideos (ft)**, son estructuras de epitelio cubico en una sola capa, formando esferas llenas de una sustancia gelatinosa llamada coloide.

- **Células foliculares (cf)**, de tipo cubico, el tamaño depende de la actividad de la glándula, pero uniformes en cada folículo. El núcleo se encuentra en posición basal y es redondeado, citoplasma rico en organelas, que incluyen gránulos de secreción.
- **Células parafoliculares (c)**, son grandes, de núcleo excéntrico y con abundantes gránulos citoplasmáticos. Predominan en la porción más central de cada lóbulo. Son más grandes que las células foliculares y se encuentran dentro de la membrana basal del folículo sin contacto con el coloide
- **Coloide** (liquido folicular), es una sustancia gelatinosa y transparente producida por las células foliculares, está constituido fundamentalmente por la proteína *Tiroglobulina*, de cuya secuencia de aminoácidos forman parte la Triyodotironina (T3) y la Tetrayodotironina (T4, tiroxina). (28)

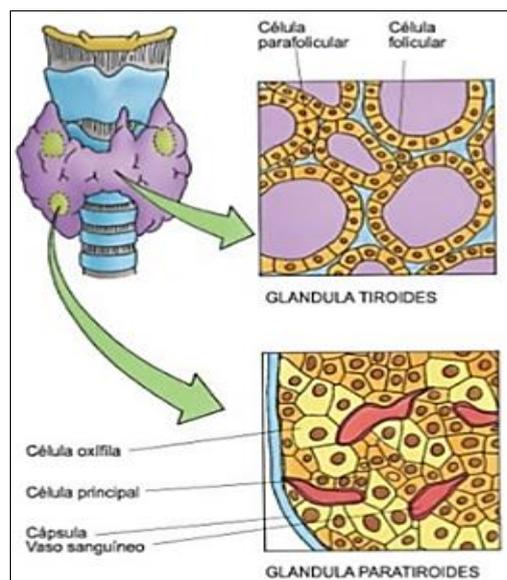


Fig.9: tipos de células de la tiroides

Fuente: sesionesclincaspaaf.files.wordpress

3.3 VASCULARIZACION DE LA TIROIDES

Desde el punto de vista de su irrigación, esta nutrida por 4 arterias superiores, denominadas tiroideas superiores que nacen de la arteria carótida interna, y las arterias tiroideas inferiores las cuales lo hacen a través de las arterias subclavias, encargadas sobretodo de la irrigación de las glándulas paratiroides (80% de las paratiroides superiores).

A. Las arterias proceden de:

- ✓ Las dos arterias tiroideas superiores, ramas de la carótida externa, cada una de ellas proporciona tres ramas al cuerpo de la tiroides: interna, externa y posterior.
- ✓ Las dos arterias tiroideas inferiores, ramas de la subclavia, cada una de ellas proporciona tres ramas tiroideas: inferior, posterior y profunda.
- ✓ A veces, de una arteria tiroidea media o tiroidea de Neubauer, que nace de la aorta o del tronco braquiocefálico. Las ramificaciones de esas diferentes arterias discurren irregularmente flexuosas, hacia la superficie exterior de la glándula, y después penetran en su espesor, dividiéndose sucesivamente en ramas cada vez más delgadas.

B. Venas:

Forman alrededor de la glándula un rico plexo, el plexo tiroideo.

Las venas que parten de éste se dividen en tres grupos:

- Venas tiroideas superiores, que corresponden a las arterias del mismo nombre y van a abrirse en la yugular interna, ya sea directamente, ya desaguando previamente en un tronco que les es común con la facial y la lingual: el tronco tirolinguofacial.
- Venas tiroideas inferiores, que nacen del borde inferior de la tiroides y van a las yugulares internas y al tronco braquiocefálico izquierdo.

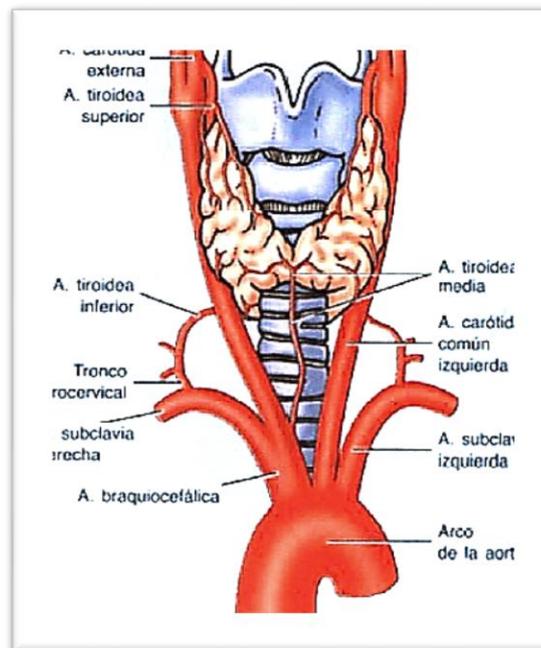


Fig.10: Sistema venoso, venas superiores y venas inferiores.

Figura 3: <http://tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/tiroides/embriologia-anatomia-y-fisiologia-de-la-glandula-tiroides.html>

- Venas tiroideas medias, situadas entre las superiores y las inferiores, las cuales van a desaguar en la yugular interna. Es de notar que todas las venas tiroideas son avalvulares. Su inervación proviene del sistema nervioso autónomo:

*simpático proveniente del ganglio cervical y * parasimpática por ramas del nervio vago, este aporta el nervio laríngeo recurrente derecho e izquierdo que por su localización suele ser lesionado en las cirugías tiroideas. (29)

HORMONAS – ACCIONES Y EFECTOS

El termino **hormonas** proviene del griego (hormon) que significa excitar, mover. En el campo de la fisiología, las hormonas son sustancias químicas de carácter proteico producidas por diferentes órganos con funciones secretorias, que son transportadas por el torrente sanguíneo hacia las diferentes partes del cuerpo y que producen efectos activadores o inhibidores. (30)

1. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS:

Todas las acciones hormonales se basan en el principio de hormona-receptor, es decir, cada hormona posee, en las membranas de las células u órganos a las cuales estimula, un receptor de membrana que es específico, al punto que se ha comparado a la reciprocidad que existe entre una cerradura y una llave. Los receptores para las hormonas no esteroideas están colocadas en la membrana celular, mientras que los de los esteroides se hallan en el citoplasma o en el núcleo de las células. Las hormonas cumplen funciones esenciales y necesarias para la supervivencia del organismo y de las especies. (30)

2. QUIMICA DE LAS HORMONAS

Casi todas las hormonas son (gluco) proteínas, péptidos, esteroides o derivados de aminoácidos (Hormonas tiroideas, dopamina, adrenalina, serotonina). Existen tipos fundamentales de hormonas, en función de su composición química:

Hormonas proteicas o peptídicas:

Al principio se sintetizan como grandes precursores hormonales proteicos (prohormonas), y luego se convierten en la forma activa de la sustancia dentro y fuera de la célula o en uno u otro compartimiento. Extensos en particular son los pasos del procedimiento de las hormonas tiroideas tiroxina y Triyodotironina.

Hormona esteroide:

El colesterol es la molécula de partida que en varios pasos catalizados por enzimas se transforman en la hormona activa. (Ej.: Los estrógenos o testosterona). Así por ejemplo se necesita por lo menos 6 enzimas, en consecuencia 6 genes para transformar el colesterol en estradiol.

Derivados de aminoácidos:

Los compuestos de partida son los aminoácidos, que se reestructuran por la acción de enzimas. La tirosina por ejemplo, es el precursor de la adrenalina, la noradrenalina y la tiroxina.

Regulación de la secreción de Hormonas Tiroideas

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de

hormona tiroidea; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controla la secreción tiroidea. Estos mecanismos se explican a continuación. (31)

HORMONA ESTIMULANTE DE LA TIROIDES Ó TIROTROPINA

La TSH u hormona tirotrópica actúa sobre las células foliculares de la glándula tiroides estimulando la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas.

Desde un punto de vista clínico la tasa plasmática de TSH ofrece importante información a la hora de analizar la patogenia de las enfermedades del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. (32)

1. ESTRUCTURA QUÍMICA DE LA HORMONA TIROTROPINA (TSH)

La Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) o la "thyroid stimulating hormone" es una hormona glicoproteica e hidrosoluble, con un peso molecular de 28.000 a 30.000 daltons producida y secretada por las células tirotrópicas adenohipofisarias. La hormona glicoproteica de la adenohipófisis TSH está formada por dos subunidades denominadas alfa y beta unidas de forma covalente. Cada una de las subunidades se sintetiza de manera independiente a partir de RNA mensajeros (mRNA). La subunidad alfa es común para otras hormonas en tanto que la beta es exclusiva de cada una y confiere la especificidad biológica. Las subunidades, cuando actúan de manera independiente, son biológicamente inactivas. (32)

La subunidad alfa es más abundante que la beta y se puede encontrar libre en el plasma. La subunidad beta, por el contrario se encuentra en el plasma en concentraciones menores. Se han identificado los genes que codifican ambas subunidades de la TSH, cuya expresión está regulada de forma negativa por la T3 y de forma positiva por la TRH. La TSH constituye el principal factor regulador de la proliferación, diferenciación y función de las células tiroideas. A través de la interacción de TSH y su receptor se produce la activación de la vía adenilciclase-AMPC- proteína-kinasa A, lo que origina:

- ❖ Estimulación de la secreción de hormonas tiroideas por aumento de la macropinocitosis y micropinocitosis de la Tg.
- ❖ Crecimiento y diferenciación de las células foliculares.
- ❖ Captación de yodo vía transcripción del cotransportador Na/I. (32)

1.2 Funciones

La principal función de la TSH es:

- ❖ Estimular el desarrollo de la glándula tiroidea que aumenta su tamaño e incrementa su vascularización.
- ❖ Aumenta la síntesis y secreción de hormonas tiroideas actuando sobre receptores específicos, como consecuencia se produce un aumento del transporte de yodo, de la síntesis de Tiroglobulina, de producción de Triyodotironina (T3) y Tetrayodotironina (T4 o tiroxina), de la proteólisis de la Tiroglobulina y de la liberación de T3 y T4 a sangre.

- ❖ Después de la ablación de la hipófisis, la glándula tiroides se vuelve atrófica y su capacidad secretora se reduce. El epitelio folicular se aplana y el coloide es retenido en los acinos. Esta situación revierte tras la inyección de la hormona TSH. (33)

REGULACIÓN DE LA SÍNTESIS Y SECRECIÓN DEL TSH

La actividad de las células tirotropas está sujeta a una amplia gama de factores que tienen como fin último el mantenimiento de los niveles de hormonas tiroideas dentro de los límites deseados o necesarios. Por ello, la regulación de la actividad de las células de TSH está integrada dentro del control del conjunto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo. Además, en el control de la secreción de TSH participan diferentes sustancias con conocida actividad neurotransmisora y neuromoduladora, algunas hormonas, factores ambientales, etc...

Por lo que respecta al control de la secreción de TSH por las hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, hemos de señalar que entre ellas se establecen, al menos, tres sistemas de feed-back (Fig. 11):

- **Largo:** por las hormonas tiroideas actuando a nivel hipofisario sobre la secreción de TSH y a nivel hipotalámico sobre la secreción de TRH;
- **Corto:** dependiente de la hormona tiroestimulante que establece un retrocontrol positivo sobre el hipotálamo potenciando la liberación de TRH;
- y
- **Ultracorto:** la TSH actúa sobre las propias células tirotropas hipofisarias inhibiendo su función. Además, a nivel hipotalámico, parece existir un

mecanismo de control semejante ya que la TRH es capaz de inhibir su propia secreción.

Se han identificado los genes que codifican ambas subunidades de la TSH, cuya expresión está regulada de forma negativa por la T₃ y de forma positiva por la TRH. (34)

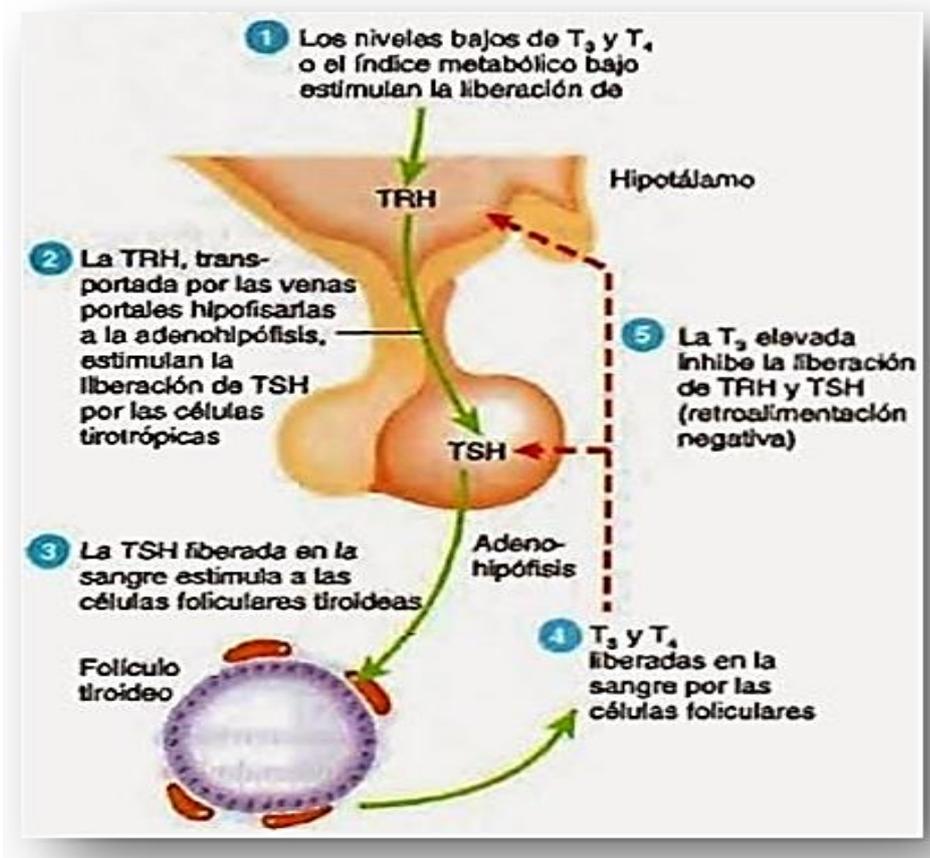


Fig.11: La TSH promueve la liberación de hormona tiroidea (T₃ y T₄) por la glándula tiroidea. Fuente: <https://www.google.com.pe/search>

Asimismo las hormonas tiroideas también regulan la expresión de los receptores de las células tirotrópicas para varios factores reguladores de la

regulación de TSH y su receptor se produce la activación de la vía adenilciclasa-AMPC-proteína-kinasa A lo que origina:

- Estimulación de la secreción de hormonas tiroideas por aumento de la macropinocitosis y micropinocitosis de la Tg.
- Crecimiento y diferenciación de las células foliculares.
- Captación de yodo vía transcripción del cotransportador Na/I.

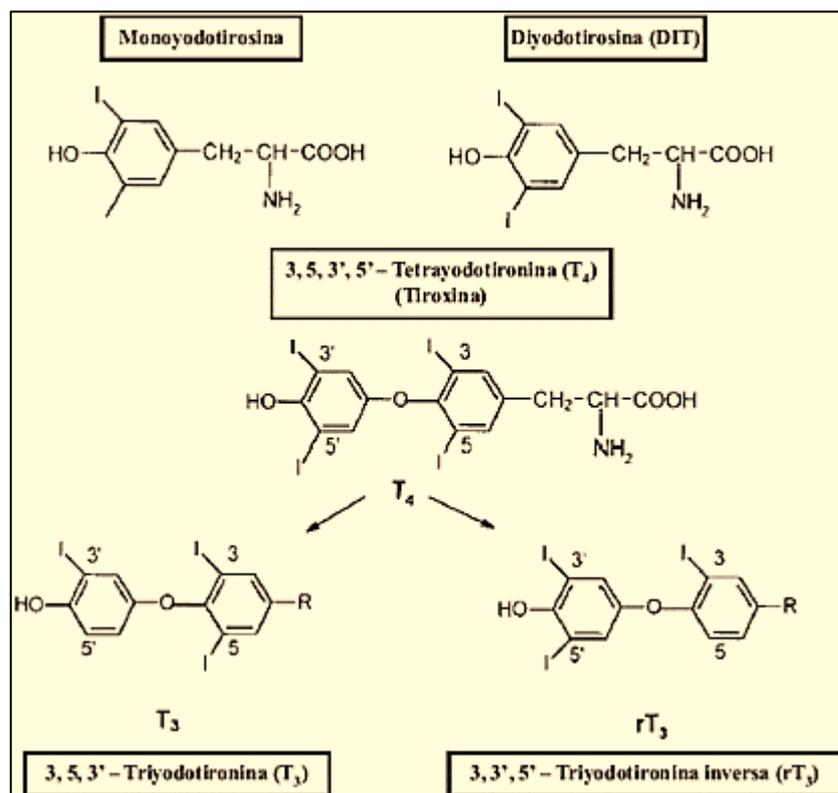


Fig. 12: **Estructura química de los principales compuestos yodados de la Glándula tiroides.** Fuente: histologiaendocrinoporjmunoz.blogspot.pe/2008/02/glndula-hipfisis.html

REGULACION DE LA SECRECIÓN DE HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas contienen yodo, elemento muy escaso. Las hormonas tiroideas se sintetizan parcialmente extracelularmente, en la superficie luminal de las células foliculares. Las hormonas tiroideas son doblemente secretadas,

primero al lumen en forma de Tiroglobulina y luego a la sangre desde las superficies basales de las células foliculares. La T4 debe ser transformada en T3 en sitios extratiroides.

Con el fin de mantener una actividad metabólica normal en el organismo, es preciso que en todo momento se secrete una cantidad adecuada de hormona tiroidea; para lograrlo existen mecanismos específicos de retroalimentación que operan a través del hipotálamo y de la adenohipófisis y que controlan la secreción tiroidea. Estos mecanismos son explicados a continuación:

La TSH incrementa la secreción de tiroxina (T4) y de Triyodotironina (T3) por la glándula tiroides. Los efectos que ejerce sobre esta glándula son los siguientes:

Eleva la proteólisis de la Tiroglobulina, que se encuentra almacenada en los folículos, con lo que se liberan hormonas tiroideas a la sangre circulante y disminuye la sustancia folicular.

Incrementa la actividad de la bomba de yoduro, que favorece el “atrapamiento del yoduro” por las células glandulares, elevando en ocasiones la relación entre las concentraciones intra- y extracelular de yodo en la sustancia glandular hasta ocho veces por encima de los valores normales.

Intensifica la yodación de la tirosina, para formar hormonas tiroideas.

Aumenta el tamaño y la actividad secretora de las células tiroideas.

Incrementa el número de células tiroideas y transforma las células cubicas en cilíndricas e induce el plegamiento del epitelio tiroideo en el interior de los folículos.

El efecto precoz más importante luego de la administración de TSH consiste en el comienzo de la proteólisis de la Tiroglobulina, que provoca la liberación de tiroxina y Triyodotironina hacia la sangre en un plazo de 30 min. Los demás efectos tardan varias horas o incluso días y semanas en desarrollarse por completo. (35)

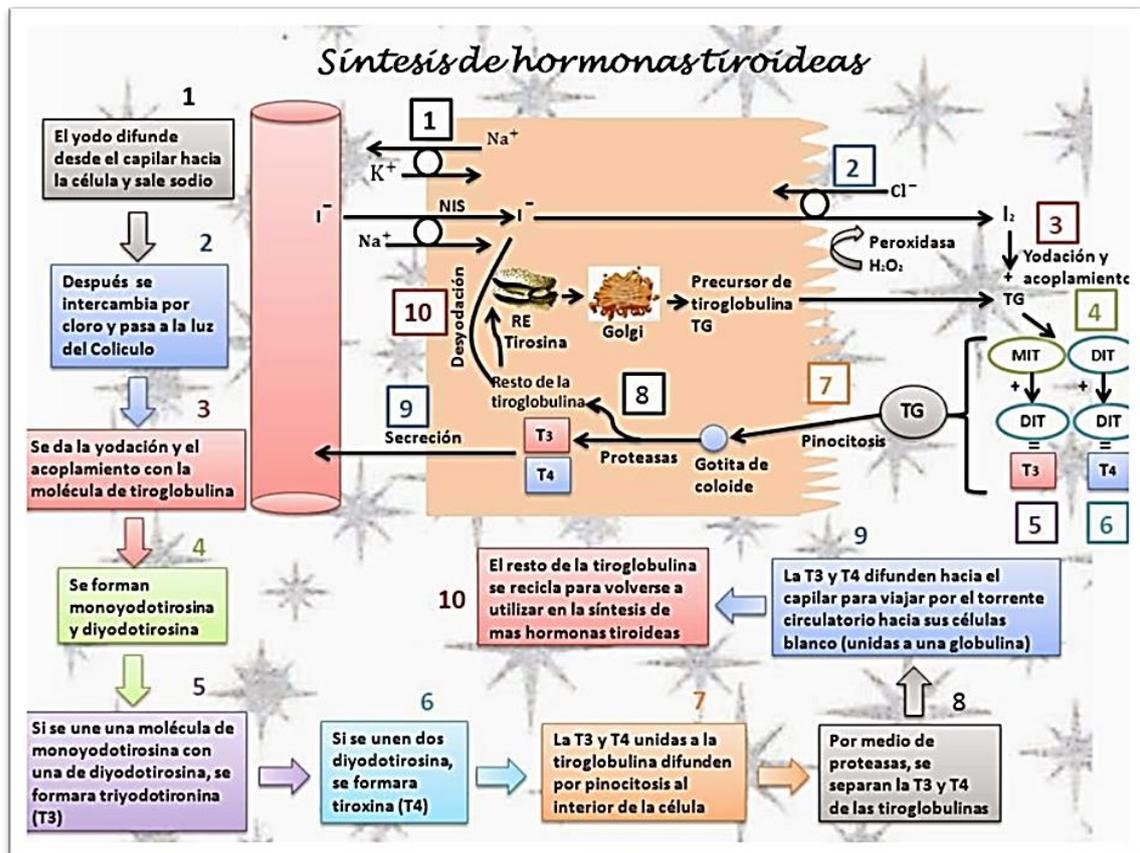


Fig.13: Mecanismo de las células tiroideas para el transporte de yodo, la formación de tiroxina y de Triyodotironina y la liberación de estas hacia la sangre. DIT, diyodotirosina; MIT, monoyodotirosina. Fuente: <http://163.178.103.176/FolletosHTML/HtImlEndo/TiroidesC/Tiroides.html>

FUNCION DE LA HORMONA LIBERADORA DE TIROTROPINA (TRH)

La TRH es un tripéptido que se secreta en los núcleos paraventriculares del hipotálamo. La TRH actúa seguidamente sobre las células tirotrofas de la adenohipófisis para estimular la transcripción del gen de la TSH.

El principal control de la síntesis y secreción de hormonas tiroideas se realiza por medio del eje hipotalámico-hipofisario. El hipotálamo secreta la hormona liberadora de Tirotropina (TRH), y actúa sobre las células tirotrofas de la hipófisis para provocar la secreción de hormona estimulante del tiroides (TSH). La secreción de TSH está regulada por dos factores de recíprocos:

1. la TRH del hipotálamo estimula la secreción de TSH, y
2. Las hormonas tiroideas inhiben la secreción de TSH al regular por disminución el receptor de TRH en las tirotrofas, disminuyendo de este modo su sensibilidad a la estimulación por TRH. Este efecto de retroalimentación negativa de las hormonas tiroideas esta mediado por la T3 libre, que es posible porque la adenohipófisis contiene la desyodinasas tiroidea (que convierte T4 en T3). La regulación recíproca de la secreción de TSH por la TRH y la retroalimentación negativa por T3 libre da lugar a una secreción relativamente estable de TSH que, a su vez, produce un ritmo estable de secreción de hormonas tiroideas. (36)

LAS ACCIONES DE LA TSH SOBRE LA GLÁNDULA TIROIDES

Se inician cuando la TSH se une a un receptor de membrana, que se acopla a la adenilil ciclasa por medio de una proteína G_s . La activación de la adenilil ciclasa genera AMPc (monofosfato de adenosina cíclico) que sirve como “segundo mensajero” de la TSH. Este tiene dos tipos de acciones sobre la glándula tiroides:

1. aumenta la síntesis y secreción de hormonas tiroideas al estimular cada etapa de la vía biosintética (captación y oxidación de I^- , organificación de I_2 en MIT y DIT, acoplamiento de MIT y DIT para formar T4 y T3, endocitosis y proteólisis de la Tiroglobulina para liberar T4 y T3 para secreción), y
2. la TSH tiene un efecto trófico sobre la glándula tiroides que se observa cuando las concentraciones de TSH están elevadas durante un periodo prolongado y que lleva a hipertrofia e hiperplasia de las células foliculares tiroideas y al aumento del flujo de sangre tiroideo. (37,38)

EFFECTO DE RETROALIMENTACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDES PARA DISMINUIR LA SECRECIÓN ADENOHIPOFISARIAS DE TSH

El ascenso de la concentración de hormona tiroidea en los líquidos corporales reduce la secreción de TSH por la adenohipófisis. Cuando la secreción de hormona tiroidea aumenta hasta 1,75 veces los valores normales, la secreción de TSH cae hasta casi desaparecer. Este efecto depresor mediante retroalimentación apenas disminuye cuando se separa la adenohipófisis del hipotálamo. Por consiguiente, la elevación de la hormona tiroidea inhiba la

secreción adenohipofisaria de la hormona del TSH principalmente por un efecto directo sobre la propia adenohipofisis. Cualquiera que sea el mecanismo de retroalimentación su efecto consiste en mantener una concentración constante de hormona libre en los líquidos circulantes. (39)

3.4 EMBRIOLOGIA DE LAS HORMONAS TIROTROPINA Y TIROIDEA

Desde el punto de vista embriológico la glándula tiroides es el 1º órgano en desarrollarse en el embrión humano. Su desarrollo comienza en el piso de la faringe a los 22 días de la concepción. A continuación vamos a detallar lo que sucede a medida que comienza la diferenciación funcional:

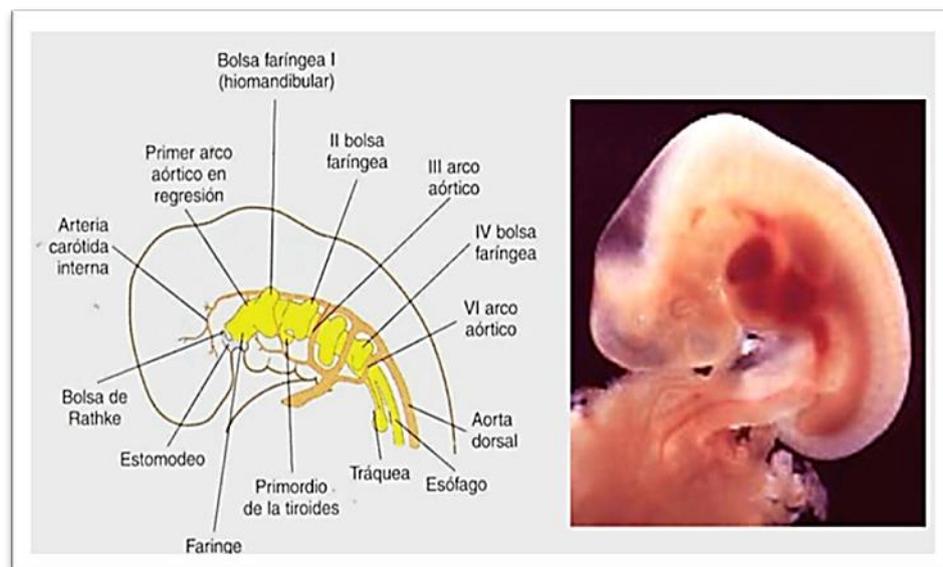


Fig.: Organización básica de la región braquial del embrión humano al final del primer mes. Fuente: tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/tiroides/embr-anatomia-y-fisiologia-de-la-glandula-tiroides.

Durante un corto tiempo, la tiroides permanece unida a la lengua por un estrecho tubo el conducto tirogloso. En un principio, el primordio tiroideo es hueco y

posteriormente se convierte en una masa sólida de células que se divide en 2 lóbulos derecho e izquierdo conectados por el istmo de la glándula tiroides.

Hacia la séptima semana, la glándula tiroides tiene su forma definitiva y suele tener su localización final en el cuello.

Durante la semana 10 y 11 comienza a aparecer el coloide en los folículos tiroideos. La glándula tiroides comienza a funcionar a la decimocuarta semana de gestación sintetizando Tiroglobulina no yodada. Los folículos liberan dos hormonas: T4, una pre hormona que actúa como reservorio plasmático y T3 la hormona activa.

A la semana 20 de gestación las concentraciones de Tirotropina y tiroxina fetales empiezan a aumentar hasta alcanzar los niveles del adulto a la semana 35. La tiroides está formada por cerca de un millón de folículos esféricos o acinos. Cada folículo está tapizado por una capa única de células epiteliales secretoras (células foliculares) alrededor de un espacio lleno de coloide, el cual secreta tiroglobina (una forma de depósito de hormona tiroidea). Las células parafoliculares de la glándula tiroides proceden de los cuerpos ultimo faríngeos, derivados del cuarto par de bolsas faríngeas.

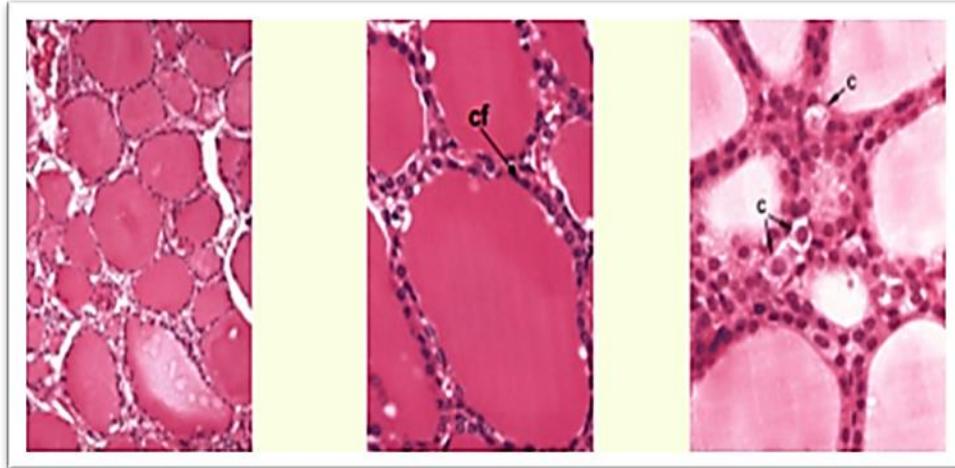


Fig.14: Tiroides: diferencia celular durante la embriogénesis. Fuente: Sesiones clínicaspaaf.files.wordpress.com/2011/12/glc3a1ndula-tiroides-presentacion-pdf

Las células parafoliculares (o células C) sintetizan y liberan calcitonina, una hormona polipeptídica que actúa reduciendo la concentración plasmática de calcio. Es importante señalar que las células C se originan de la cresta neural. Los eventos críticos de la morfogénesis de la glándula tiroides se llevan a cabo durante los 2 primeros meses de la gestación. Por lo tanto, la mayoría de sus alteraciones estructurales –agenesia o disgenesia dependen de complicaciones ocurridas durante esa etapa. (40)

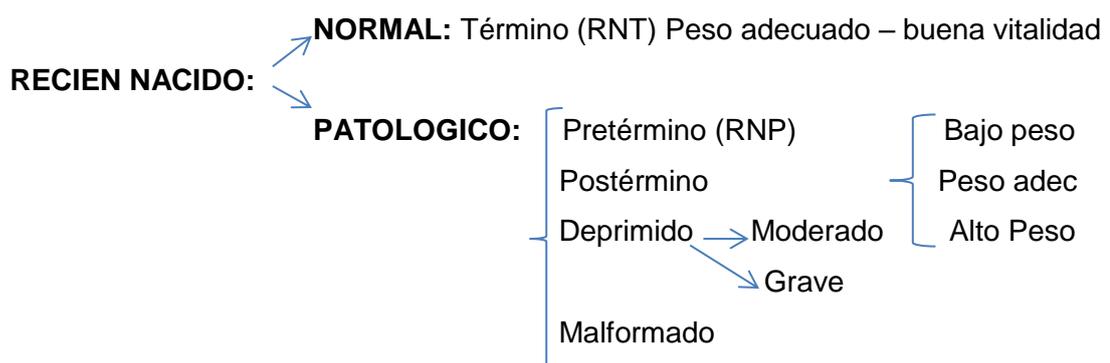
Durante el nacimiento ocurre una liberación súbita de TSH, que alcanza un máximo de casi 70 $\mu\text{U/l}$ en 30 a 60 min. Esto conduce a un rápido incremento de las hormonas tiroideas en los primeros días de vida. La concentración de TSH a las cifras propias de la infancia en unas cuantas semanas. Este aumento fisiológico neonatal de TSH puede causar resultados positivos falsos en el recién nacido cuando se busca hipotiroidismo (elevación en las concentraciones de hormonas estimulantes de la tiroides TSH si la muestra se obtiene en los primeros horas de vida. (41)

EL EMBARAZO Y EL RECIEN NACIDO:

El embarazo normal es el estado fisiológico de la mujer que se inicia con la fecundación y termina con el parto y el nacimiento del producto a término.

Se habla de embarazo de alto riesgo cuando la madre o el feto presentan un aumento significativo del riesgo de incapacidad (morbilidad) o de muerte (mortalidad). Es conveniente conocer las siguientes definiciones:

- **Recién nacido:** RN Normal, de término: es producto de un embarazo deseado cuya madre realizó al menos 5 Controles Prenatales Normales, nace por parto vaginal, de iniciación espontánea con membranas que rompen espontáneamente durante el trabajo de parto, tiene entre 37 a 41.6 semanas de edad gestacional (SEG), tiene peso adecuado para esa edad gestacional 2.500/4.000 g. Es vigoroso, (Aparar 7 o más al 1° y 5° minuto) No presenta ninguna mala formación congénita.



- **Embarazo normal:** Es el estado fisiológico de la mujer que se inicia con la fecundación y termina con el parto y el nacimiento del producto a término.

- **Embarazo de alto riesgo:** Aquél en el cual se tiene la certeza o la probabilidad de estados patológicos o condiciones anormales concomitantes con la gestación y el parto, que aumentan los peligros para la salud de la madre o del producto, o bien, cuando la madre procede de un medio socioeconómico precario.

- **Parto:** Es definido como el conjunto de fenómenos activos y pasivos que permiten la expulsión del producto, la placenta y sus anexos por vía vaginal. Se divide en 3 periodos: dilatación, expulsión y alumbramiento.

- ✚ **Distocia:** Anormalidad en el mecanismo del parto que interfiere con la evolución fisiológica del mismo.

- ✚ **Eutocia:** Corresponde al parto normal cuando el feto se presenta en vértice y el proceso termina sin necesidad de ayuda artificial a la madre o al producto.

NACIMIENTO: Expulsión completa o extracción del organismo materno del producto de la concepción, independientemente de que se haya cortado o no el cordón umbilical o esté unido a la placenta y que sea de 21 o más semanas de gestación. El término se emplea tanto para los que nacen vivos como para los mortinatos.

- **Recién nacido:** Producto de la concepción desde el nacimiento hasta los 28 días de edad.

- **Recién nacido vivo:** Se trata de todo producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno manifiesta algún tipo de vida, tales como movimientos respiratorios, latidos cardiacos o movimientos definidos de músculos voluntarios.

- **Mortinato o nacido muerto:** Se trata de un producto de la concepción proveniente de un embarazo de 21 semanas o más de gestación que después de concluir su separación del organismo materno no respira, ni manifiesta otro signo de vida tales como latidos cardiacos o funiculares o movimientos definidos de músculos voluntarios.

1.1 CLASIFICACIÓN DE RECIÉN NACIDO

De acuerdo con la **edad de gestación**, el recién nacido se clasifica en:

- ❖ **Recién nacido pre término:** Producto de la concepción de 28 semanas a menos de 37 semanas de gestación.
- ❖ **Recién nacido inmaduro:** Producto de la concepción de 21 semanas a 27 semanas de gestación o 500 gramos a menos de 1,000 gramos.
- ❖ **Recién nacido prematuro:** Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos.

- ❖ **Recién nacido a término:** Producto de la concepción de 37 semanas a 41 semanas de gestación, equivalente a un producto de 2,500 gramos o más.
- ❖ **Recién nacido pos término:** Producto de la concepción de 42 semanas o más de gestación.
- ❖ **Recién nacido con bajo peso:** Producto de la concepción con peso corporal al nacimiento menor de 2.500 gramos, independientemente de su edad de gestación.

Y de acuerdo con el peso corporal al nacer y la edad de gestación los recién nacidos se clasifican como:

- ❖ **De bajo peso (hipotrófico):** Cuando éste es inferior al percentil 10 de la distribución de los pesos correspondientes para la edad de gestación.
- ❖ **De peso adecuado (eutrófico):** Cuando el peso corporal se sitúa entre el percentil 10 y 90 de la distribución de los pesos para la edad de gestación.
- ❖ **De peso adecuado (hipertrófico):** Cuando el peso corporal sea mayor al percentil 90 de la distribución de los pesos correspondientes a la edad de gestación. (42,43)

INTERVALO DE REFERENCIA

La Federación Internacional de Química Clínica (IFCC) y otras organizaciones científicas –entre ellas la sociedad española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular- han elaborado recomendaciones para la producción de valores de referencia poblacionales.

El desarrollo y validación de intervalos de referencia para las pruebas endocrinológicas puede ser una tarea muy compleja. El intervalo de referencia normal para la mayoría de las pruebas de laboratorio se basa en estimación de los límites centrales del percentil 95 de las determinaciones en sujetos sanos. Se necesita un mínimo de 120 sujetos para definir de forma fiable los percentiles 2,5 y 97,5. Los intervalos de referencia para muchas pruebas endocrinológicas dependen del sexo, edad, estado de desarrollo y otros valores de la prueba. Se recomienda una consulta estadística formal para determinar el número de sujetos adecuado que deben estudiarse y desarrollar modelos estadísticos para definir los límites de referencia multivariados. (44)

METODO ELECTRO-QUIMIOLUMINISCENCIA (ECLIA)

En nuestro trabajo de investigación las muestras fueron procesadas en el equipo COBAS e 411 analyzer, con su reactivo Elecsys TSH “Electro-quimioluminiscencia (ECLIA) para la determinación cuantitativa in vitro de Tirotopina en suero y plasma humanos”.

1. PRINCIPIOS DE LA MEDICIÓN POR ELECTROQUIMIOLUMINISCENCIA

Se sabe que ocurren procesos de electro quimioluminiscencia (ECL) con numerosas moléculas, incluidos compuestos de rutenio, osmio, renio y otros elementos. La ECLIA es un proceso donde se generan especies muy reactivas a partir de precursores estables en la superficie de un electrodo. Estas especies sumamente reactivas reaccionan entre sí, produciendo luz. El desarrollo de los inmunoensayos ECL/Origen se basa en el uso de un complejo de tris(bipiridil)-rutenio(II) $[Ru(bpy)]^{2+}$ y tripropilamina (TPA). El producto quimioluminiscente final se forma durante el paso de detección. Las reacciones quimioluminiscentes que conducen a la emisión de luz desde el complejo de rutenio se inician por un proceso eléctrico en lugar de químico. Esto se consigue aplicando un voltaje a los complejos inmunológicos (incluido el complejo de rutenio) que están unidos a micropartículas recubiertas de estreptavidina. La ventaja de la iniciación eléctrica de la reacción quimioluminiscente es que se puede controlar de forma precisa toda la reacción.

2. USO DEL COMPLEJO DE RUTENIO

La tecnología ECLIA utiliza como complejo para la emisión de luz un quelato de rutenio. Las sales de tris(bipiridil)-rutenio son compuestos estables y solubles en agua. Los ligandos bipiridilo se pueden modificar fácilmente con grupos reactivos para formar compuestos activados quimioluminiscentes. Para el desarrollo de los inmunoensayos ECL, se utiliza un éster N-hidroxisuccinimida (NHS) de un complejo $Ru(bpy)_3$ modificado porque se puede acoplar

fácilmente con los grupos aminos de proteínas, haptenos y ácidos nucleicos. Esto permite aplicar la tecnología de detección a una gran variedad de analitos.

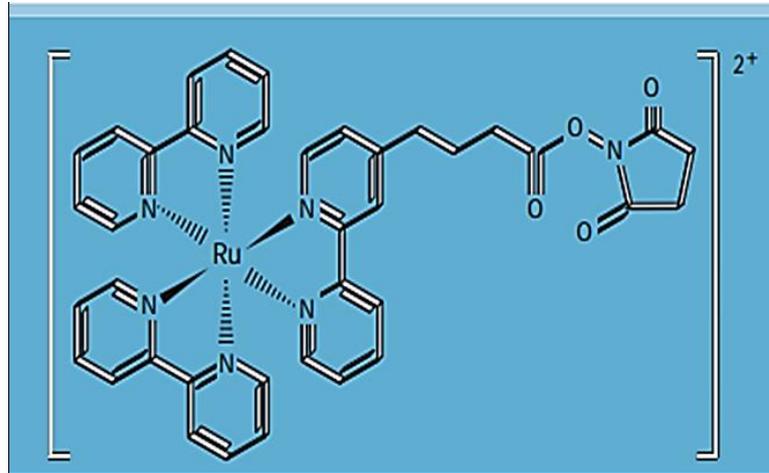


Fig.15: El complejo de rutenio. Fuente:-

3. REACCIÓN DE ECLIA EN LA SUPERFICIE DEL ELECTRODO

En las reacciones que conducen a la emisión de luz participan dos sustancias electro químicamente activas: el complejo de rutenio y la tripropilamina (TPA). Ambas sustancias permanecen estables mientras no se aplique un voltaje. La reacción ECL del tris(bipiridil)-rutenio²⁺ y la TPA tiene lugar en la superficie del electrodo de platino. El voltaje aplicado crea un campo eléctrico que provoca que reaccionen todos los materiales presentes en el mismo. La TPA se oxida en el electrodo, libera un electrón y forma un radical-catión de TPA intermedio que a su vez reacciona liberando un protón (H⁺) para formar un radical de TPA (TPAo).

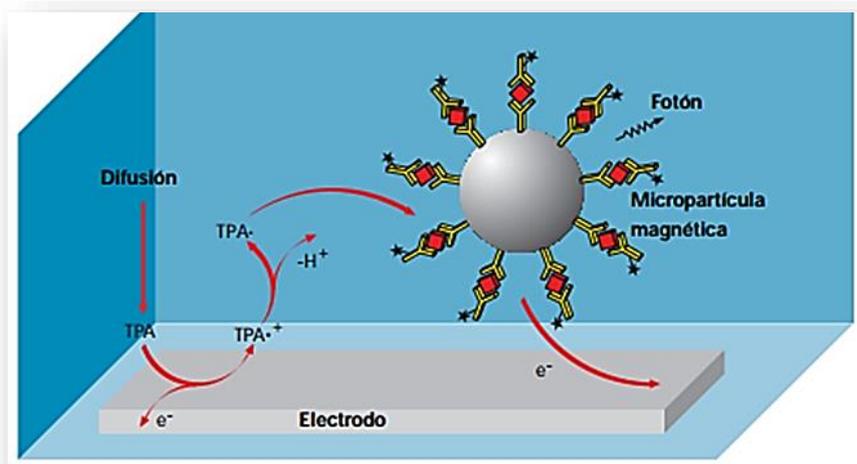


Fig.16: Detección de un complejo inmune marcado con rutenio

A su vez, el complejo de rutenio también libera un electrón en la superficie del electrodo, oxidándose así para formar el catión $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Este catión de rutenio es el segundo componente, junto con el radical de TPA, de la reacción quimioluminiscente siguiente.

El radical TPAo y el catión $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ reaccionan entre sí, con lo que el $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ se reduce a $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ pasando al mismo tiempo a un estado excitado mediante la transferencia de energía. Este estado excitado es inestable y decae con la emisión de un fotón de 620 nm hasta el estado original. El ciclo de reacción comienza entonces otra vez. El radical de tripropilamina se reduce a subproductos que no interfieren en el proceso quimioluminiscente. La TPA se consume en el proceso y, por lo tanto, debe estar presente en exceso. La reacción está controlada por la difusión de la TPA y la cantidad de complejo de rutenio presente. Puesto que la TPA presente en el campo eléctrico se agota, la intensidad de la señal (luz) disminuye lentamente tras alcanzarse el máximo. Si bien la TPA se consume

durante la medición, el complejo de rutenio en estado fundamental se regenera continuamente. Eso significa que el complejo de rutenio puede participar en muchos ciclos generadores de luz durante el proceso de medición, lo cual tiene un efecto amplificador inherente que contribuye a la sensibilidad de la tecnología. A partir de un complejo antígeno-anticuerpo, se pueden crear muchos fotones. (45)

3. PRINCIPIO DE TIPO SÁNDWICH

El principio de tipo sándwich se aplica a analitos con mayor peso molecular, como por ejemplo la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En el primer paso, la muestra del paciente se combina en una cubeta de ensayo con un reactivo que contiene anticuerpo de la TSH biotinilado y un anticuerpo específico para TSH marcado con rutenio.

- Durante un paso de incubación de 9 minutos, los anticuerpos capturan la TSH presente en la muestra. En el segundo paso, se añaden micropartículas paramagnéticas recubiertas de estreptavidina.

- Durante una segunda incubación de 9 minutos, el anticuerpo biotinilado se adhiere a la superficie recubierta de estreptavidina de las micropartículas. Tras la segunda incubación, la mezcla de reacción que contiene los complejos inmunes se transporta hasta la célula de medición; los complejos inmunes quedan atrapados magnéticamente sobre el electrodo de trabajo, mientras que el reactivo y la muestra libres se eliminan con la solución de limpieza ProCell.

- En la reacción de ECL, el conjugado es un derivado basado en rutenio y la reacción quimioluminiscentes se estimula eléctricamente para producir luz. La cantidad de luz producida es directamente proporcional a la cantidad de TSH presente en la muestra. La evaluación y el cálculo de la concentración del antígeno o analito se realiza mediante una curva de calibración creada a partir de estándares con concentraciones de antígeno conocidas.

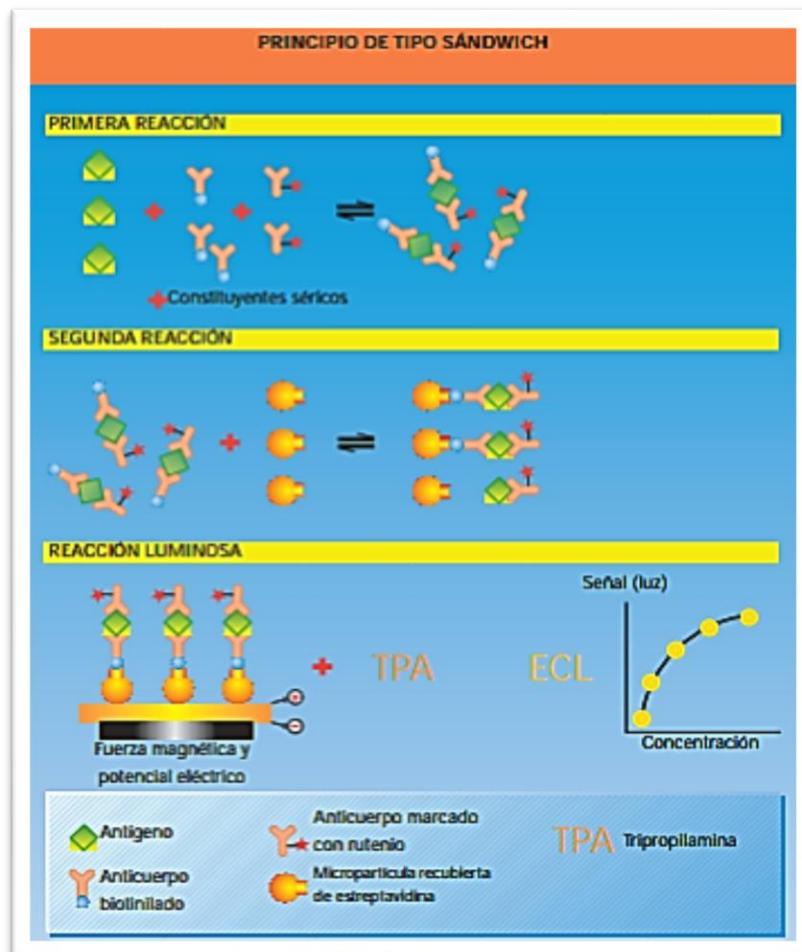


Fig.17: Principio de tipo sandwich

El reactivo Elecsys TSH Electro-quimioluminiscencia inmunoensayo

(ECLIA) para la determinación cuantitativa in vitro de Tirotropina en suero y plasma humanos. La determinación de la TSH es la prueba inicial en el diagnóstico de la tiroides. Incluso cambios muy pequeños en las concentraciones producen cambios mucho mayores en el nivel de TSH. Por consiguiente, la TSH es un parámetro muy sensible y específico para evaluar la función tiroidea y es particularmente adecuado para la detección temprana o la exclusión de trastornos entre el hipotálamo, la hipófisis y la tiroides. Los packs de reactivo Elecsys (cobas e) tienen un código de barras 2D (bidimensional) especial que permite registrar y gestionar de forma totalmente automatizada la información relativa a los reactivos. Su principal ventaja radica en que no es necesario efectuar entradas manuales ni una llevar a cabo una monitorización adicional. (46)

2.3 TERMINOLOGIA BASICA

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE TÉRMINOS:

1. **Coloide:** producto proteinaceo y gomoso generado en las células epiteliales tiroideas que contiene Tiroglobulina. Se encuentra en todos los bocios coloides.
2. **Endocrinología:** estudio del sistema endocrino que se encarga de la comunicación química entre las células por medio de las hormonas, de sus receptores y de las señales intracelulares que generan para modificar procesos fisiológicos en las células blanco.
3. **Cretinismo:** Enanismo y retardo mental debido a deficiencia congénita de tiroxina.

4. **Endotelio:** Células planas (escamosas) que cubre grandes vasos linfáticos.
5. **Epitelio:** Capa celular que cubre las superficies o las cavidades corporales puede ser escamoso o glandular. Se diferencia del endotelio y del mesotelio.
6. **Enzima:** proteína que cataliza una reacción química.
7. **Fisiología:** Ciencia que estudia los procesos vitales normales del organismo animal y vegetal, es decir la función normal de sus células y órganos.
8. **Folículo-estimulante, hormona (FSH):** Hormona glicoproteica adenohipofisaria que controla la maduración del folículo en la mujer o estimula las células de sertoli en el hombre favoreciendo la espermatogénesis y de esta manera controla la función reproductiva.
9. **Gen:** la secuencia más pequeña de una molécula de DNA capaz de dirigir la síntesis de una proteína o llevar a cabo una función reguladora. Los genes se clasifican según la molécula que codifican, como las adaptadoras, la adhesión, antígenos, anti y proto-oncogenes, asociados con DNA o RNA, enzimas, inmunidad, contractilidad, estrés, receptores nucleares o de membrana, reguladoras o secretoras
10. **Hormonas:** Mensajeros químicos que vertidos a la sangre o al líquido extracelular se ligan a los receptores de las células blanco, generando

efectos post-receptor que cambian la función celular. Las hormonas clásicas actúan a distancia, mientras que hay otras que actúan localmente.

11. Hormona Glucoproteína: Hormonas con estructuras combinadas de carbohidratos y proteínas, como la adenohipofisaria, TSH, FSH y LH, que contiene una sub- unidad alfa que es idéntica a todas, pero una beta que es diferente.

12. Hormona luteinizante (LH): glicoproteína adenohipofisaria que controla la ovulación y –en el hombre- la producción de testosterona.

13. Hormona liberadora de Tirotropina (TRH): péptido pequeño que al ser segregado por el hipotálamo-libera TSH; y farmacológicamente aumenta la prolactina.

14. Hormona tiroestimulante (TSH): También llamada Tirotropina, es una glicoproteína adenohipofisaria que estimula la producción de hormonas tiroideas.

15. Hormona del crecimiento: Hormona proteica adenohipofisaria, que Tiene potentes funciones anabólicas –síntesis de proteínas- y catabólicas hipoglucemiantes y lipolitica- con estímulo del crecimiento linear.

16. Lisosomas: Organelas citoplasmáticas esféricas u ovaladas. Cuando se forman, los lisosomas –primarios- se cargan con enzimas de función hidrolíticas y se encarga de catabolizar la mayoría de los tipos de moléculas bioquímicas que hay en la célula. Los lisosomas secundarios se

producen por efecto del almacenamiento en su lumen de sustancias que no pueden degradarse más o por la transformación de autofagosomas y endosoms.

2.4. HIPÓTESIS

2.4.1 HIPOTESIS GENERAL

El intervalo del valor de referencia de la hormona Tirotropina - TSH sérica en neonatos a término es de 0.7 – 15.2 uUI/mL a las 48 horas de nacido sin diferencia significativa entre sexo y edad gestacional.

2.5. VARIABLES E INDICADORES

2.5.1. VARIABLE INDEPENDIENTE

- Neonatos.

INDICADORES:

- Edad gestacional
- Sexo
- Peso

2.5.2. VARIABLE DEPENDIENTE

- Intervalos del valor de referencia del TSH Ultrasensible

CAPITULO III: DISEÑO MÉTODOLÓGICO

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN Y NIVEL DE INVESTIGACION

El presente proyecto de investigación será de tipo retrospectivo, descriptivo, observacional, cuantitativo y aplicativo.

- **Según su tendencia es cuantitativo**, porque tiende a ser altamente estructurado, de modo que el investigador especifica las características principales del diseño antes de obtener un solo dato.
- **Es de diseño retrospectivo**, porque se recolecta y analiza una información que se produjo con anterioridad. Por lo que los datos clínicos se encuentra en expedientes clínicos u otras formas de archivo hechas como parte de rutina de trabajo de una institución, sin que hayan sido planeados para alguna investigación en especial.
- **Es descriptivo**, es el estudio de una población que describe las variables de un fenómeno y sus magnitudes sin hacer comparaciones.
- **Es observacional**, porque es sin intervención del investigador, no influye ni modifica alguno de los factores que intervienen en el trabajo, sin intervención.
- **Es aplicativo**, porque de los resultados obtenidos se tomara en cuenta para aplicación en los formatos resultados.

3.2. POBLACIÓN Y MUESTRA

La procedencia de las muestras de recién nacidos fueron tomadas en un laboratorio privado de donde se atienden un promedio de 2 a 3 bebés por día.

- **Población:** Fue constituida por el registro de los resultados del análisis de TSH sérico de recién nacidos con 48 h de vida y procesadas en el laboratorio comprendido en el periodo de Enero a Junio del 2016.
- **Muestra:** Fue constituida por los resultados de TSH sérica de neonatos con 48 h de nacidos atendidos en un laboratorio privado, nacidos durante el periodo de Enero a Junio del 2016 son en total 516 recién nacidos.
- **Muestreo:** por conveniencia teniendo en cuenta los criterios de selección

3.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Resultados de niños Recién nacidos que nacieron en el periodo de Enero a Mayo del 2016
- Resultados provenientes muestras sanguíneas tomadas a recién nacidos a las 48 horas post parto.
- Resultados de recién nacidos saludables
- Resultados Recién nacidos que cuenten con datos: peso, talla, edad gestacional

Criterios de exclusión:

- Resultados de recién nacidos sin datos de peso, talla, edad gestacional.

- Resultados de recién nacidos con enfermedades diagnosticadas.
- Resultados de recién nacido con alteraciones patológicas.

3.3. TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECIÓN DE DATOS

La información recolectada se realizó previa solicitud de permiso del Jefe Médico Patólogo de un Laboratorio Clínico.

Cabe resaltar que el presente trabajo se enfocó principalmente en la obtención de los resultados del valor sérico de cada muestra que fue procesada en el laboratorio privado cuyo valor se encuentra registrado en el cuaderno de registro de pruebas especiales.

Las fichas de recolección de los datos (ANEXO 1), fueron codificados en numerales siendo sometidas a selección de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión para nuestra investigación. En total fueron 518 resultados con datos completos que fueron seleccionados para el estudio, posteriormente fueron enumerados en orden correlativo y pasados al programa EXCEL y de esta manera poder ser tabulados.

3.5. PROCESAMIENTO DE LOS DATOS Y ANALISIS ESTADISTICOS

En la Hoja de Excel se creó una matriz y poder agrupar los datos obtenidos la información se registró en la ficha de recolección de datos y se transcribió en el programa Microsoft Excel, posteriormente los datos fueron analizados con las formulas estadísticas.

3.5.1 METODOS ESTADISTICOS UTILIZADOS EN LA INVESTIGACION

Se realizaron comparaciones agrupando por grupos según sexo, peso y edad gestacional, en tablas calculándose la media(X), mediana, desviación estándar (DS), valor máximo, valor mínimo, curtosis, asimetría, detección de valores extremos.

1) Fórmula para hallar la Media:

$$\bar{x} = \frac{\sum m_i \cdot f_i}{n}$$

Se utilizó esta fórmula para cada grupo de acuerdo al peso, talla y edad gestacional

2) Calculo de la mediana para datos agrupados

Fig.18: Formula para hallar la mediana.

$$Me = \tilde{m} = \tilde{x} = L_m + \left(\frac{\frac{n+1}{2} - F_{i-1}}{f_i} \right) h$$

M: Mediana

L_m: Límite inferior de la clase mediana

n: cantidad de datos

F_{i-1}: frecuencia acumulada absoluta de la clase de la clave anterior al intervalo mediana

F_i: frecuencia absoluta de la clase mediana

h: amplitud del intervalo de clase

3) Desviación estándar:

La desviación estándar nos ha permite determinar, con un buen grado de precisión, donde están localizados los valores de una distribución de frecuencias con relación a la media, permitiéndonos

conocer el porcentaje de observaciones que se encuentran dentro de un rango específico

$$s = \sqrt{\frac{\sum (m_i - \bar{x})^2 \cdot f_i}{n-1}}$$

- S₂: Varianza de la muestra
- S: Desviación estándar de la muestra
- F_i: Frecuencia absoluta de la clase i
- m_i: Marca en clase i
- x: media de la muestra
- n: tamaño de la muestra

4) Curtosis o apuntamiento

Nos hay brindado una idea de la distribución de nuestros resultados de acuerdo a cada grupo según sexo, talla y edad gestacional. La curtosis mide el grado de agudeza o achatamiento de una distribución con relación a la distribución normal, es decir, mide cuán puntiaguda es una distribución.

5) Asimetría

Coeficiente de Karl Pearson

$$As = \frac{3(\bar{x} - Md)}{s}$$

- Donde:**
- x: media aritmética
 - Md: mediana
 - Desviación típica o estándar

Nota:

El Coeficiente de Pearson varía entre -3 y 3

Si $A_s < 0$ la distribución será asimétrica negativa.

Si $A_s = 0$ la distribución será simétrica.

Si $A_s > 0$ la distribución será asimétrica positiva.17

5) Percentiles:

Un percentil aporta información acerca de la dispersión de los datos en el intervalo que va del menor al mayor valor de nuestros datos obtenidos.

El percentil p es un valor tal que por lo menos p por ciento de las observaciones son menores o iguales que este valor y por lo menos $(100-p)$ por ciento de las restantes son mayores o iguales que ese valor.

$$i = \left(\frac{p}{100} \right) n$$

Donde p es el percentil deseado y n el número de observaciones.

6) Cuartiles:

Se utilizó para dividir los datos en cuatro partes donde cada parte contiene el 25% de los datos. A cada división se llama de la siguiente manera:

Q1 = primer cuartil o percentil 25

Q2 = segundo cuartil o percentil 50

Q3 = tercer cuartil o percentil 75

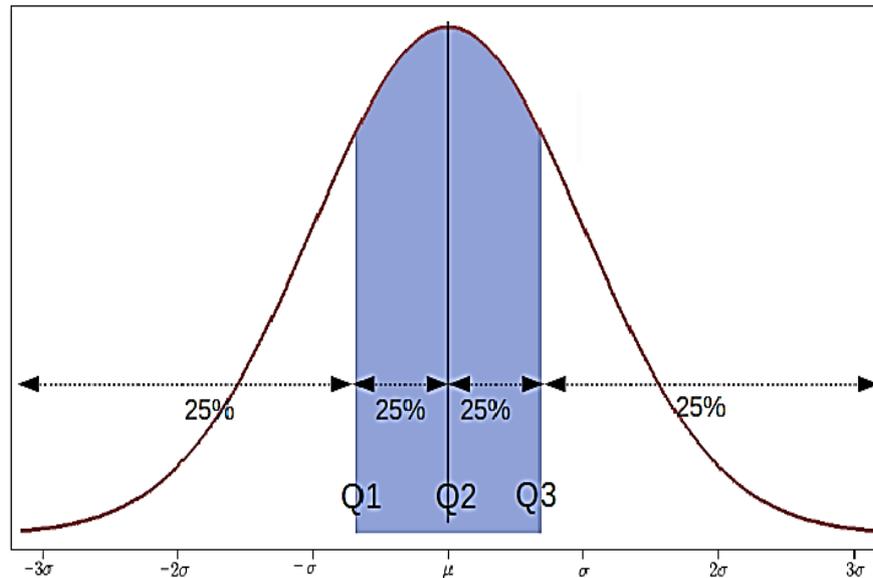


Fig.19: Distribución de cuartiles. Fuente: <http://www.deie.mendoza.material/teoria/medidas%20tendencia%20central%20variabilidad.pdf>

7) Rango intercuartílico (RIC):

Esta medida fue utilizada para obtener la diferencia entre el tercer y primer cuartil.

$$\mathbf{RIC = Q_3 - Q_1}$$

Nos indica el 50 % de las observaciones centrales.

8) Detección de valores extremos.

La detección de valores extremos en cada uno de los subgrupos se realizó usando el método no paramétrico de Tukey. El método consistió en calcular los cuartiles inferior (Q_1 , percentil 25%) y superior (Q_3 , percentil 75%) del conjunto de datos, así como el rango intercuartil (RIC), obtenido de la sustracción, $Q_3 - Q_1$. A

continuación, se calcularon los límites superior e inferior de acuerdo con las siguientes formulas:

$$\text{Límite inferior} = Q1 - 1.5 \times \text{RIC}$$

$$\text{Límite superior} = Q3 + 1.5 \times \text{RIC}$$

Cualquier dato ubicado fuera de los límites se consideró como un valor extremo por lo tanto no se tomó en cuenta para la determinación de los intervalos de referencia. Este procedimiento se trabajó con cada grupo según peso, talla y edad gestacional, llegando a eliminar los resultados que están fuera de los valores extremos.

10) Determinación de intervalos de referencia.

El cálculo para obtener los intervalos de referencia para cada subgrupo se realizó utilizando el método no paramétrico recomendado por el CLSI en su guía C28-A3. Este método consiste en ordenar el número de datos en forma descendentes. De acuerdo a esto se determinamos los límites del intervalo: Referencia inferior (percentil 2.5%) y Referencia superior (percentil 97.5%) a través de las siguientes expresiones:

$$\text{Límite de referencia inferior (r1)} = 0.025 \times (n + 1)$$

$$\text{Límite de referencia superior (r2)} = 0.975 \times (n + 1)$$

3.6. ASPECTOS ÉTICOS

La información recolectada, de los pacientes se mantuvo con una confidencialidad asegurando el anonimato de los mismos y cuidando la veracidad de los datos de los resultados de la prueba por no tener consentimiento informado de cada paciente registrándose la información en una ficha de registro con un código numérico, no presentándose datos de los paciente. Los datos registrados fueron almacenados y analizados en una Laptop personal de las investigadoras. Para el presente trabajo de investigación tomamos en cuenta estos principios la **beneficencia** usando los datos para lograr darle el mejor uso sin causar daño, **no maleficencia** los datos obtenidos de los pacientes no le causaran daño alguno; **privacidad** los datos obtenidos solo serán utilizados para el presente trabajo de investigación sin divulgación de datos personales de los pacientes

El Tecnólogo Médico debe publicar el resultado de sus trabajos de investigación contribuyendo así al desarrollo de la profesión y como consecuencia de la población a quien está dirigido. (Art. 67 del CDEDCTMP)

3.7. CONFLICTO DE INTERESES

Las investigadoras manifiestan no tener conflicto de intereses con respecto al trabajo de investigación u otros intervinientes.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSION

4.1 RESULTADOS

Tabla N° 1:

Recién nacidos atendidos en el laboratorio clínico, clasificación según edad gestacional y sexo. Lima 2016

Recién Nacidos	SEXO				TOTAL	
	Femenino		Masculino		n	%
	n	%	n	%		
Inmaduro	1	0.4	2	0.7	3	0.6
Pre término	41	16.6	44	16.4	85	16.5
A término	205	83.0	223	82.9	428	82.9
Pos término	0	0.0	0	0.0	0	0.0
Total	247	100.0	269	100.0	516	100.0

$\chi^2 = 0.26$ G.L. = 2 $p > 0.05$ No significativo

En este cuadro observamos el número de recién nacidos de acuerdo a la edad gestacional: en donde la mayor cantidad de RN son a término con 428 bebés, en este grupo encontramos que 205 son del sexo femenino y 223 de sexo masculino, seguido de RN pre término con 85 bebés, donde 41 bebés son del sexo Femenino y 44 del sexo masculino; en el grupo de estudio se encontró 3 bebés inmaduros, 1 femenino y 2 masculino por no haber mayor cantidad; se observa que en este grupo no se encontró bebés pos término por lo que no se podrá dar algún dato para el estudio.

Tabla N° 2**Valores de TSH sérico de Recién Nacidos pre término atendidos en el laboratorio clínico. Lima – 2016**

Sexo	Femenino	Masculino	TOTAL
Estadísticos	Valor μ U/mL	Valor μ U/mL	
Media	5.43	4.75	5.08
D.S.	2.78	2.32	2.57
Vmax	12.74	9.99	12.74
Vmin	1.28	1.25	1.25
Mediana	5.73	4.13	4.54
Curtosis	-0.06	-0.33	-0.09
Asimetría	0.48	0.70	0.62
n	41	44	85
t valor		1.225	
p		0.224	
Conclusión	No significativo		

En este grupo de RN pre término según sexo y en análisis estadístico de todos los datos de RN se observa una distribución gaussiana o normal es decir con gráfico de dos colas y a la prueba del análisis estadístico de la t de student de la diferencia, no hay diferencia significativa en los niveles de TSH entre neonatos de ambos sexos, por lo que los análisis posteriores serán en datos agrupados.

Tabla N° 3

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

Correlación	Valor r
TSH/Edad gestacional	0.094
TSH/Peso	-0.135
TSH/Talla	-0.083
n	85
conclusión	Sin correlación

En este cuadro agrupamos a los bebés de pre término en donde se comparan los resultados según peso, talla y edad gestacional no encontrándose correlación entre estos valores

Tabla N° 4

Detección de valores extremos de TSH sérico de Recién Nacidos pre término, atendidos en el Laboratorio Clínico Lima – 2016

Estadístico	Valor uU/mL
Q1	3.04
Q3	6.6
RIC	3.56
Límite inferior = $Q1 - 1,5 * RIC$	-2.3
Límite superior = $Q3 + 1,5 * RIC$	11.94
n	85 casos
Eliminados	1 caso
Aceptados	84 casos

En este cuadro vemos al grupo de los RN pre término agrupándose los resultados del TSH desde el valor mínimo al valor máximo eliminándose los valores extremos de acuerdo a la fórmula, de lo que se concluye de este grupo siendo un total de 85 RN son aceptados 84 y eliminado 1.

Tabla N° 5

Intervalo de valores de referencia calculados para la TSH sérico en Recién Nacidos pre término a las 48 horas de vida, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016

MEDIA	4.99 μ U/mL
D.S.	2.45
X - 2ds	0.20
X + 2ds	9.61
P2.5	1.50
P97.5	9.58
N casos	84

Después de realizado los análisis de estadísticos, los valores de referencia de la hormona TSH en niños recién nacidos pre término a las 48 horas del parto en sangre, es de 1,50 a 9,58 μ U/mL correspondiendo al intervalo de percentil 2,5 a 97,5 μ U/mL.

Tabla N° 6**Valores de TSH sérico de Recién Nacidos a término atendidos en un laboratorio clínico**

Sexo	Femenino	Masculino
Estadísticos	Valor μ U/mL	Valor μ U/mL
Media	4.49	5.74
D.S.	3.13	3.52
Vmax	23.65	21.37
Vmin	0.33	0.66
Mediana	3.85	4.93
Curtosis	11.38	3.90
Asimetría	2.57	1.61
n	205	223
t valor	3.887	
p	0.0001	
Conclusión	Diferencia significativa	

En este grupo de RN a término según sexo de RN, hay diferencia significativa. En este grupo de RN a término según sexo, en el análisis estadístico de los datos en cada grupo (sexo masculino y femenino) se observa una distribución gaussiana o normal es decir con gráfico de dos colas y a la prueba del análisis estadístico de la *t* de student de la diferencia, se aprecia que hay diferencia significativa en los niveles de TSH entre neonatos de ambos sexos, por lo que los análisis posteriores serán en datos separados.

Tabla N° 7

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico de Recién Nacidos A término, atendidos en el laboratorio clínico. Lima - 2016

SEXO	Femenino	Masculino
Correlación	Valor r	Valor r
tsh/eg	0.026	0.018
tsh/peso	-0.107	-0.129
tsh/t	-0.129	-0.056
n	205	223
Conclusión	Sin correlación	Sin correlación

En este cuadro observamos la relación que existe entre la edad gestacional según peso talla del RN, según la fórmula aplicada se concluye en este grupo de bebés a término no tienen correlación significativa.

Tabla N° 8**Detección de valores extremos de TSH sérico de Recién Nacidos A término, atendidos en el laboratorio clínico. Lima – 2016**

SEXO	FEMENINO	MASCULINO
Estadístico	Valor μ U/mL	Valor μ U/mL
Q1	2.29	3.32
Q3	5.64	7.3
RIC	3.35	3.98
Límite inferior = $Q1 - 1,5 * RIC$	-2.735	-2.65
Límite inferior = $Q3 + 1,5 * RIC$	10.665	13.27
N casos	205	223
Casos eliminados	6	8
Casos aceptados	199	215

La detección de valores extremos en el grupo de RN a término lo realizamos aplicando la formula concluyendo de este grupo del total de 428. Siendo del sexo femenino 205, siendo aceptados 199 y eliminados 6 valores extremos; del grupo de sexo masculino con un total de 223, fueron aceptados 215 y eliminados 8 valores extremos

Tabla N°9

Intervalo de valores de referencia calculados para la TSH sérico en Recién Nacidos A término a las 48 horas de vida, atendidos en el laboratorio clínico privado de Lima – 2016

SEXO	Femenino	Masculino
Valor de TSH	υU/mL	υU/mL
MEDIA	4.15	5.34
D.S.	2.24	2.64
X - 2ds	-0.32	0.06
X + 2ds	8.62	10.63
P2.5	0.97	1.32
P97.5	9.80	11.40
N casos	199	215

Después de realizado los análisis de estadístico, los valores de referencia de la hormona TSH en niños recién nacidos a las 48 horas del parto en sangre es para las mujeres desde 0,97 a 9,80 υU/mL y en varones de 1,32 a 11,40 υU/mL correspondiendo para ambos casos el intervalo de percentil 2,5 a 97,5.

4.2 DISCUSION:

La Tirotropina o TSH es una hormona secretada por la hipófisis: ejerce su acción sobre la glándula tiroides estimulando la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas T3 y T4 por parte de dicha glándula. En caso de detectar una elevación de los niveles de T3 y T4 en sangre se va a enviar un "mensaje" a la hipófisis para que disminuya su secreción de TSH con el fin de detener la estimulación de la tiroides: a este sistema lo llamamos retroalimentación negativa.

Hay que recordar que el incremento fisiológico de TSH posterior al parto, se recupera después de las 48 h de vida, lo que obliga a que el examen deba tomarse después de este período, para evitar falsos positivos. La falta de diagnóstico y tratamiento oportuno puede tener consecuencias en el desarrollo del neonato afectando el crecimiento, su lenguaje, desarrollo psicomotor, retardo mental entre otros; es por ello la importancia de la evaluación del TSH sérica en el recién nacido para el descarte del hipotiroidismo congénito. (39)

De acuerdo a la revisión bibliográfica sobre Valores de Referencia, es muy importante para un diagnóstico adecuado, por el cual se realizó el presente estudio, con la finalidad de establecer o determinar los valores de referencia normales y detectar los patológicos, para los recién nacidos en un determinado laboratorio clínico privado en la ciudad de Lima, si bien el inserto del reactivo nos brinda una alternativa, es mejor formular en cada laboratorio sus propios rangos de referencia de acuerdo para cada edad en este caso de

recién nacidos sanos. Para ello se realizó el presente estudio con RN sanos atendidos en el laboratorio privado y sus muestras procesados y comparar los datos obtenidos de los resultados de cada RN con respecto al sexo, talla, peso, y edad gestacional.

La determinación de los intervalos de referencia para cada subgrupo se realizó haciendo uso del método no paramétrico recomendado por Clinica and Laboratory Standards Institute (CLSI). El CLSI recomienda la partición en grupos etarios para poder establecer intervalos más confiables y evitar la variabilidad de los cambios fisiológicos normales en el transcurso de la vida de un individuo. Además estos valores constituyen el control de calidad del laboratorio. En la figura 8 observamos el concepto de valores de referencia recomendado por la IFCC (40).

Con los resultados obtenidos se determinó los Valores o intervalos de Referencia, determinándose estos como valor de referencia inferior y superior. Estos valores se obtienen siguiendo las pautas y recomendaciones de la IFCC (International Federation of Clinical Chemistry) para la determinación de Valores Referenciales, como el valor cuantitativo debe brindarse con sus valores de referencia. (41)

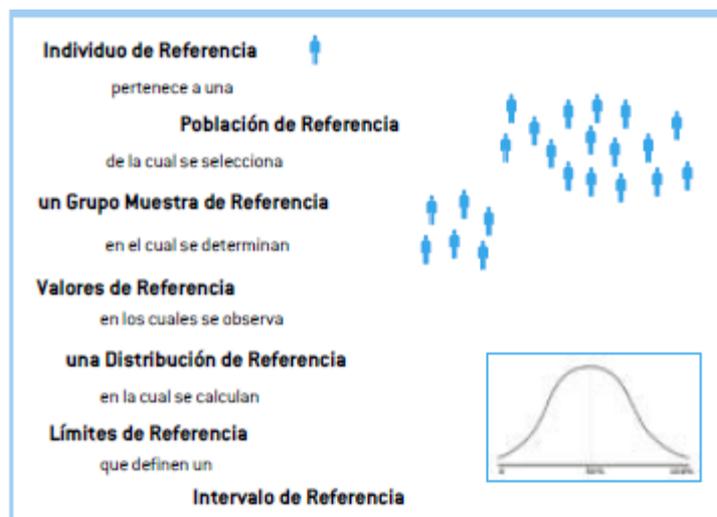


Fig. 20: Concepto de VR recomendado por la IFCC Fuente:
<http://www.redalyc.org/pdf/651/65112940003.pdf>

Para nuestro estudio se ha utilizado el método ECLIA (ElectroChemiLuminescence), tecnología de ROCHE para la detección de Inmunoensayos. Basado en esta tecnología realizando un mecanismo de quimioluminiscencia para la detección del complejo, y su reactivo Elecsys TSH, test inmunológico in vitro que sirve para la determinación cuantitativa de la Tirotopina en suero o plasma. (42)

Nuestra población en estudio, considero 516 RN en total (100%), 428 bebés a término, 85 bebés pre término; se encontró 3 RN inmaduros y ningún RN pos término, con respecto a estos últimos recién nacidos no se podrá brindar algún dato, por no haber población significativa. Por lo que se realizó el presente estudio con los dos grupos de RN: a término y pre término.

Primero se trabajó cada grupo y se separó por sexo. Para el caso de los 85 RN pre término se separó por sexo entre masculino y femenino, estimándose la media, mediana, curtosis, asimetría, desviación estándar, se verificó que la

curva de distribución gaussiana, es normal. Para el cálculo de los intervalos de referencia según método paramétrico, con la prueba T de student se encontró con un valor de T igual a 1.225 donde el valor de p es igual a 0.224, por lo que no hay un valor significativo entre ambos sexos, trabándose en un solo grupo. En el caso de 428 RN a término se trabajó igual separando por sexo donde el valor t es igual a 3.88 dando como valor de p igual a 0.0001 encontrándose valor significativo entre sexos, por lo se trabajó por separado para la determinación de valores referenciales.

Se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r) para las variables de sexo, talla y edad gestacional, de ambos grupos de recién nacidos, determinándose que no hay correlación clínica entre variables, por tanto no tiene valor significativo.

Para realizar el estudio estadístico se utilizó la estimación no paramétrica, en donde, los valores de referencia biológicos, o sus transformadas matemáticas, no siguen la ley de Laplace-Gauss, se debe recurrir a la estimación no paramétrica de los fractiles 0,025 y 0,975, utilizando para ello un mínimo de 120 datos. Esta estimación se realiza ordenando los valores de referencia biológicos y tomando el valor con número de orden igual a $0,025(n+1)$, correspondiente al fractil 0,025, y el valor con número de orden igual a $0,975(n+1)$, correspondiente al fractil 0,975. (43) Los valores extremos obtuvo con el método Tukey para hallar los Cuartiles (Q1, percentiles 25% Y Q2, percentil 75%) eliminándose los valores extremos y de esta manera

determinar el Intervalo de referencia Inferior y Superior para valores normales en RN.

Cuando los valores de referencia se ajustan a una distribución gaussiana, con 40 muestras ya se pueden construir el intervalo de referencia.(44) Por lo tanto, la detección de los valores extremos se realizó mediante el método no paramétrico de Tukey, en el caso de los RN pre término se trabajó con ambos sexos como un solo grupo, de los 85 resultados de ambos sexos para obtener los valores extremos se realizó la método de los cuartiles calculando los percentiles 25% (p 2.5) y percentil 75% (p 97.5) realizándose una sustracción con el rango intercuartil (RIC), determinándose así los rangos de referencia de 1.50 a 9.58 $\mu\text{U/mL}$ para el caso de RN pre término para ambos sexos; en el caso de los RN a término de los 205 RN femeninos se eliminó a 6 datos quedando 199 datos siendo sus valores de referencia 0.97 a 9.80 $\mu\text{U/mL}$; y en el caso de los 223 RN masculinos se eliminó a 8, trabajando con 215, siendo sus valores de referencia de 1.32 a 11.40 $\mu\text{U/mL}$.

La Academia de pediatría, la asociación Americana de Tiroides así como la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica recomiendan el screening entre el tercero y quinto día para favorecer el diagnóstico y la terapia temprana del hipotiroidismo congénito. Pero en nuestra realidad y en este caso en el laboratorio la realización de la prueba se requiere por solicitud del médico a las 48 horas de nacido el bebe, para poder brindar el alta respectivo del servicio materno no permitiendo seguir con estas recomendaciones. En el estudio podemos demostrar que los valores referenciales se encuentra aún

por debajo de ofrecidos por el inserto del reactivo siendo 0.7 a 15.2 uUI/mL utilizando este VR para todas las edades y con tratamiento.

De acuerdo las revisiones bibliográficas no se han encontrado estudio específico donde se realizan estudios a las 48 horas de nacido en Lima, en muestras séricas habiendo estudios en cordón umbilical, muestras de sangre entera en tarjetas, por lo que consideramos puede ser un gran aporte de nuestro estudio en la realización de otros investigaciones en muestras séricas en otras áreas geográficas a fin de realizar comparaciones (interlaboratorios) de los valores de referencia a fin de consensar un protocolo del procedimiento del TSH en recién nacidos.

CAPITULO V:

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

A partir del estudio de la data de los niveles de la hormona tirotrópica TSH, de 516 neonatos entre pre término y a término en sangre extraída a las 48 horas del nacimiento se ha llegado a las siguientes conclusiones:

- Los valores de TSH de los recién nacidos (n = 84) **pre término** no tuvieron diferencia significativa según sexo; los valores de referencia son de 1,50 a 9,58 uUI/mL correspondiendo al intervalo de percentil interfáctílico de 2,5 a 97,5, las muestras fueron procesadas en el equipo COBAS e 411 analyzer, por el método “Electro-quimioluminiscencia (ECLIA).

- Los valores de TSH de los recién nacidos **a término** presentaron diferencia estadística significativa según sexo ($p=0,0001$); los valores de referencia de la hormona TSH en recién nacidos mujeres (n=199) son de 0,97 a 9,80 uUI/mL y en varones (n=215) de 1,32 a 11,40 uUI/mL correspondiendo para ambos casos el intervalo de percentil interfáctílico de 2,5 a 97,5, las muestras fueron procesadas en el equipo COBAS e 411 analyzer, por el método “Electro-quimioluminiscencia (ECLIA).

- Los valores de TSH de recién nacidos, no presentaron correlación ni con el peso al nacer, ni la edad gestacional tanto para los pre-término como los recién nacidos a-término.

5.2 RECOMENDACIONES

- ❖ Dado que el cálculo de valores de referencia para un analito es recomendado tener un n de 120 datos (IFCC international federation chemistry clinical). se recomienda revisar y verificar los valores de referencia de los recién nacidos pre término.
- ❖ Observar si los valores tienen variación en las diferentes estaciones del año o si presenta algún tipo de fluctuación en los valores obtenidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Adriana Valenzuela, Marta Ascurra, Margarita Cabral, Fabiola Blanco. Stella Rodríguez, Idalina Dalles. Valor de Referencia de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) por Inmunoensayos en Neonatos del Paraguay. *Pediatría (Asunción)*, Vol. 38; Nro. 2; Agosto 2011. Pág. 101-104.
2. Juana Romero, Gerardo Palacios., Valores de referencia de Triyodotironina total (TT3), Tiroxina Libre (FT 4) y Tirotropina (TSH) obtenidos por quimioluminiscencia en niños menores de 6 años del noreste de México. 2014;*Gaceta Médica de México* 150 Supl 2:248-54
3. Ministerio de Salud- Instituto Nacional de Salud del Niño., Guía de Práctica Clínica: Hipotiroidismo Congénito; 2013 Lima – Perú.
4. Rcart Álvarez; Teoria de Valores de Referencia; 2013; Disponible en: www.dep15.san.gva.es/laboratorio/Web/Teoria%20valores%20referencia.pdf
5. Jesús G. Ninomiya, Irma Z. P. De Coronado, Raúl Aguilar R., Fisiología Humana Endocrinología y Metabolismo. México: Editorial Manual Moderno S. A.; 1995.
6. Pedro Luis Hernández Gonzales, et al. Estilos de Afrontamiento y salud mental en madres de niños con hipotiroidismo congénito *Investigación y Practica en Psicología del desarrollo*.
7. Molero G., Miguel I.;Evaluación de las disfunciones tiroideas; 2008; pg:39-43. Disponible en: www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/1702/39/00390043-LR.pdf
8. Raúl Sánchez, Emilio Cabello, Raúl Sánchez, Carmen Valenzuela, Pedro Muñoz. Niveles Séricos de TSH, T4 y T3 en cordón de recién nacido a término, 24 Horas, Cinco y 30 días de edad. Departamento de Pediatría –

Unidad de Endocrinología Pediátrica-Servicio de Medicina Nuclear UPCH.
Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.

9. Pablo Y., Sebastián Fuentealba , Marcela Torrent.; Intervalo de referencia de determinaciones bioquímicas en el laboratorio central del Hospital de Trelew, Argentina; 2012; 46(1):15-22. Disponible en: www.scielo.org.ar/scielo.php?script
10. Álvaro I. Blasco Barbero, 2008-2012: "Valores de TSH neonatal en recién nacidos pretérmino de la provincia de Alicante.
11. Sánchez, R., Cabello, E., y otros. Niveles séricos de TSH, T4 Y T3 en cordón de recién nacidos a término, 24 Horas, cinco y 30 días de edad. Departamento de Pediatría-Unidad de Endocrinología Pediátrica –Servicio de Medicina Nuclear UPCH-Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú.
12. Cueva Aponte, K; Huiracocha Piedra, J. 2013: Determinación de la hormona Tirotrópica (TSH), Tetrayodotironina Libre (T4Libre) en mujeres embarazadas que cursan el primer trimestre de gestación.
13. Garriga Gascón M. J., López Sigüero J.P., Ibáñez Moya A., Peran Mesa S., Valores normales de TSH en el cribado Neonatal del Hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. Laboratorio de hormonas. Hospital Civil. Endocrinología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Málaga. España. 2006. Barcelona.

14. Cortéz, E., Mayayo Dehesa, A., Ferrández Longás*, J.I. Labarta Aizpún*, R., Martínez-Lázaro. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotrípina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos.
15. Adriana Valenzuela, Marta Ascurra, Margarita Cabral, Fabiola Blanco, Stella Rodríguez, I Dalina Dalles. Valor de Referencia de la Hormona Estimulante de la Tiroides (TSH) por Fluoroimmunoensayo en neonatos del Paraguay.
16. Juana B. Romero – Villareal, Gerardo del Carmen Palacios-Saucedo, Luis Alberto Ocaña- Hernández, Mayra pompa-Carza, Fernando Rodríguez-Huerta, Manuel Hildebrando Gonzáles-Lozano y Alejandro: Valores de referencia de Triyodotironina total (TT3), tiroxina libre (FT4) y Tirotrópina (TSH) obtenidos por quimioluminiscencia en niños menores de 6 años del noreste de México.
17. María Lucy Yaniskowski. Tirotrófina sérica en screening neonatal intervalos poblacionales de referencia y su correlación clínica.
18. Carmina Fuscaldo y Yadira Estrada. 1979. Valores normales de T3-T4 y TSH en niños de 6 días a 36 meses.
19. Martínez F. Jorge; Anatomía y Fisiología del Sistema Endocrino; 2012; disponible en: www.elmodernoprometeo.es/Sitioweb/Anatomia/endocrino.pdf
20. Costanzo, Linda, PhD; Fisiología; 5ta Ed.; España, Elsevier España S. L.; 2014, 411 pg.

21. Junqueira L. C., Carneiro J., Histología Básica, 12va. Ed., Argentina, 2015, Edit. Med. Panamericana, 103-106 pág.
22. Deller T., Welsch U., Histología, 3ra Ed., España, 2014, Ed., Panamericana,
23. Martínez F. Jorge; Anatomía y Fisiología del Sistema Endocrino; 2012; disponible en: www.elmodernoprometeo.es/Sitio_web/Anatomia/endocrino.pdf
24. Hernández M., Rendon S., Fisiología de las Glándulas Tiroideas y Paratiroides
 Disponible: en: <http://seorl.net/pdf/cabeza%20cuello%20y%20plastica/140%20-%20fisiolog%c3%8da%20de%20las%20gl%c3%81ndulas%20tiroides%20y%20paratiroides.pdf>
25. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt, Histología Texto y Atlas Editorial Mc GRAW-HILL Interamericana; 1997.
26. Hernández M., Rendon S., Fisiología de las Glándulas Tiroideas y Paratiroides
 Disponible en: <http://seorl.net/PDF/cabeza%20cuello%20y%20plastica/140%20-%20FISIOLOG%C3%8DA%20DE/20GL%C3%81NDULAS%20TIROIDES%20Y%20PARATIROIDES.pdf>
27. Principios básicos de la función tiroidea; 2015; disponible en: www.endocrino.org.co/wp-content/uploads/2015/12/Principios_Basicos_de_la_Funcion_Tiroidea.pdf

28. Junqueira L. C., Carneiro J., Histología Basica, 12va. Ed., Argentina, 2015, Edit. Med. Panamericana, 103-106 pág.
29. Ninomiya J., De Coronado I., Aguilar R., Fisiología Humana endocrinología y Metabolismo, Edic. 2005, México, Edit. El Manual Moderno S.A. pág. 51-61
30. Hernández M., Rendon S., Fisiología de las Glándulas Tiroides y Paratiroides
Disponible en:
<http://seorl.net/pdf/cabeza%20cuello%20y%20plastica/140%20-%20fisiolog%c3%8da%20de%20las%20gl%c3%81ndulas%20tiroides%20y%20paratiroides.pdf>
31. Ramon Gustavo, Sistema Neuroendocrino y Actividad Física. Disponible en:
http://viref.udea.edu.co/contenido/menu_alterno/apuntes/ac23-sistemaNE.pdf
32. brandan nora, llanos isabel, hormonas hipotalámicas e hipofisarias, 2011,
disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/carrera-medicina/bioquimica/hhh.pdf>
33. Guyton y Hall, Tratado de Fisiología Medica 12va Edición, España. Editorial Elsevier, 2011.
34. Martínez F. Jorge; Anatomía y Fisiología del Sistema Endocrino;2012;
disponible en: www.elmodernoprometeo.es/Sitio_web/anatomia_endocrino.

35. Brandan Nora, Llanos Isabel, Hormonas Hipotalámicas e Hipofisarias, 2011, Disponible en: <http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes//Carrera-Medicina/BIOQUIMICA.pdf>
36. Molero J., Calvo I., Evaluación de las Disfunciones tiroideas, 2008. Disponible en: <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/0/LR.pdf>
37. Guillén Destéfano J., Moreno E., Glándula Pituitaria y Sistema Portal Hipofisario Disponible en: www.monografias.com/trabajos6/glapu/glapu.shtml
38. José María Moleiro García, Isabel, Miguel Calvo. Evaluación de las disfunciones tiroideas, 2008 No 1.702. www.jano.es
39. Medical Systems S.p.A.; Hormona estimulante de la tiroides o Tirotopina; Spiacente il Vostro browser non supporta Java. 2017©Medical Systems S.p.A. Società soggetta a direzione e. Disponible en: <http://163.178.103.176/CasosBerne/8hEndocrino/Caso45-1/hormona>.
40. Scarone Susana; Embriología, Anatomía y Fisiología de las Glandulas Hipofisarias; 2017; Disponible en : <http://tuendocrinologo.com/endocrinologia>
41. José María Moleiro García, Isabel, Miguel Calvo. Evaluación de las disfunciones tiroideas, 2008 No 1.702. www.jano.es
42. Gomez M., Danglot-Banck; Aceves M.; Clasificación de los Recien Nacidos; Pediatría; 2012; vol: 79; pag.:32-39. Disponible en: www.medigraphic.com/pdfs//pediat/sp-2012/sp121g.pdf.

43. Ticona Rendon, Huanco Apaza; Crecimiento fetal en el recién nacido peruano; 2008 http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/ginecologia/vol54_n1/pd
44. Fuentes Arderiu Xavier; Intervalos de Referencia; NOTICONAQUIC 2011;54:46-51; Disponible en : <http://www.ifcc.org/media/215857/Intervalos>
45. Roche Diagnostic; Analizador cobas e 411: Electroquimioluminiscencia en el laboratorio, España; Disponible en: www.cobas.com
46. El reactivo Elecsys; Disponible en: www.rochediagnostics.ch/content/dam/corporate/roche-dia_ch/documents/broschueren/professional_diagnostics/serumar/EN_TSH_FactSheet.pdf

A N E X O S

ANEXO 1:

MODELO DE FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

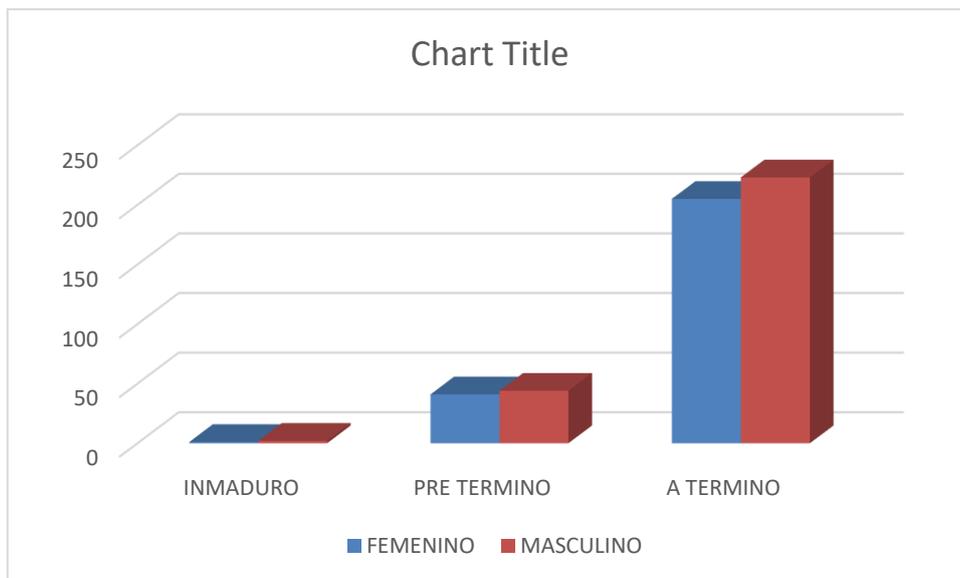
1) Recolección de datos:

b) Datos del paciente

- N° HC:
- Fecha de nacimiento
- Sexo :
- Edad:
- Peso:
- Talla:
- Edad Gestacional:
- Fecha de recolección de muestra
- Hora de recolección de muestra
- Diagnóstico clínico (sintomático/asintomático) si es que lo tuviera

GRÁFICO N° 2

Recién nacidos atendidos en el laboratorio clínico, clasificación según edad gestacional y sexo. Lima 2016



$$X^2 = 0.26$$

G.L. = 2

$p > 0.05$

No significativo

GRÁFICO N° 2

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

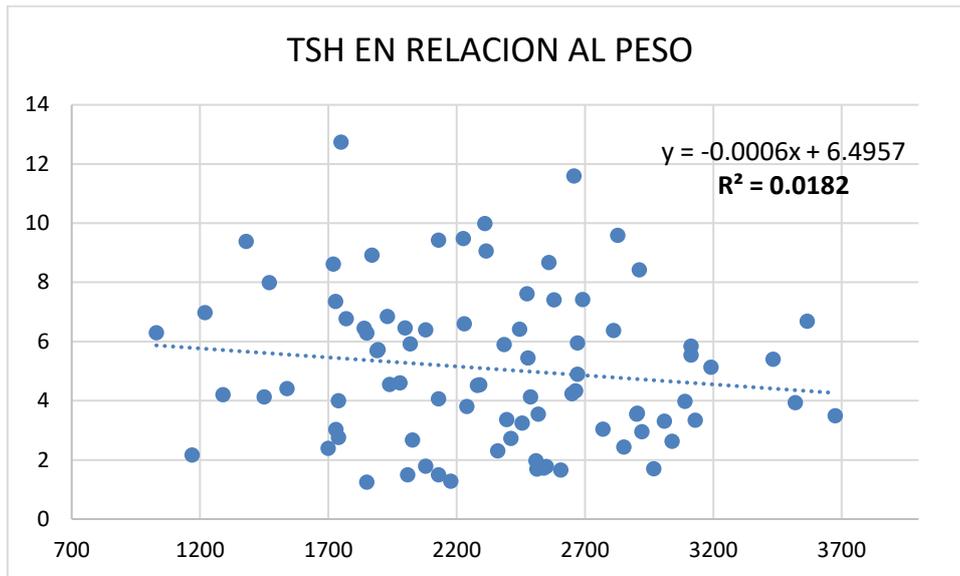


GRÁFICO N° 3

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con la talla de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

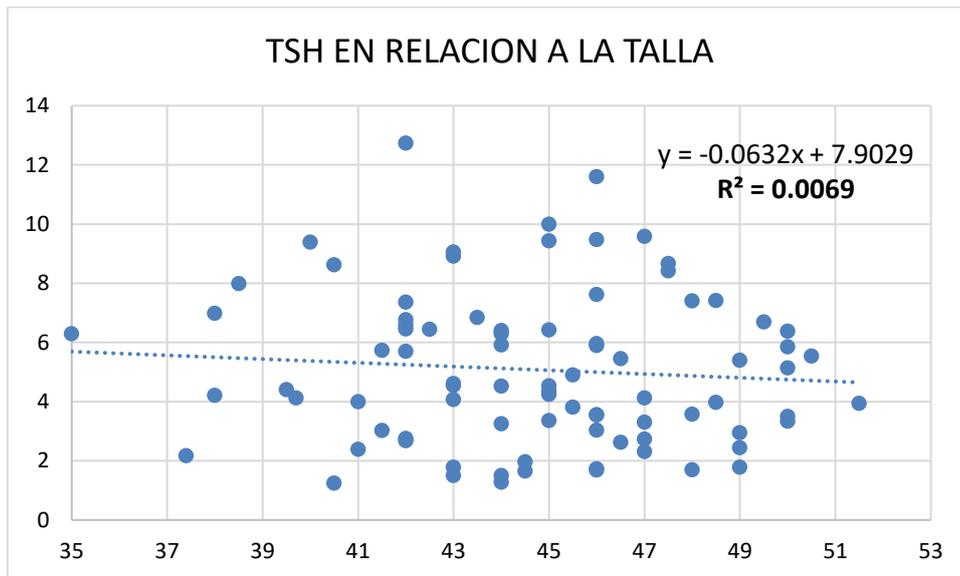


GRÁFICO N° 4

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con la edad gestacional de Recién Nacidos pre término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016

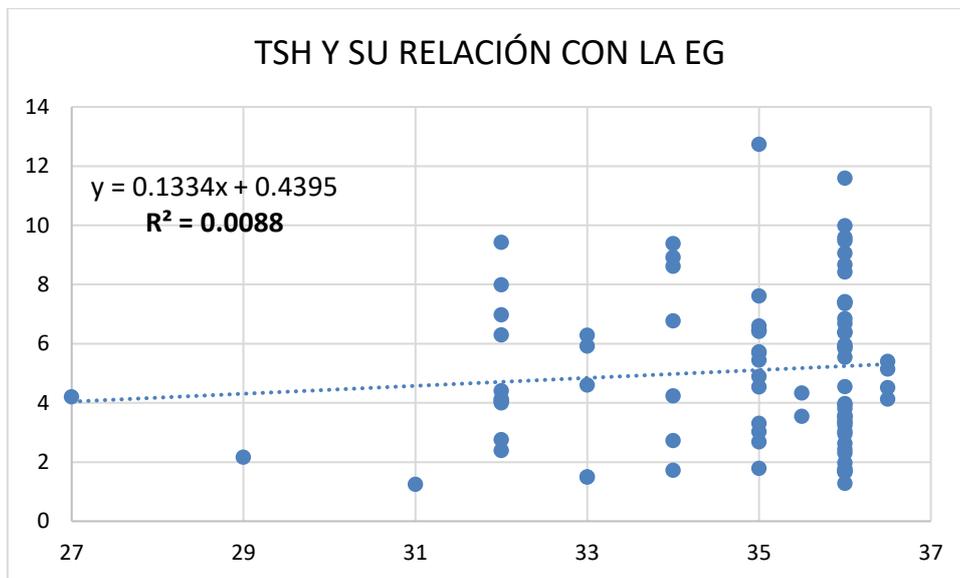


GRÁFICO N° 5

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

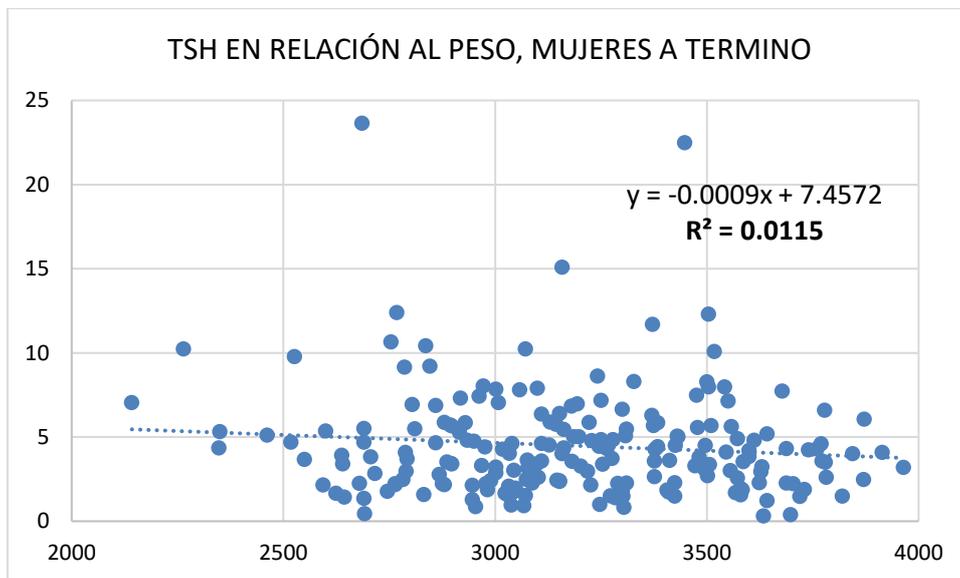


GRÁFICO N° 6

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la talla del Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

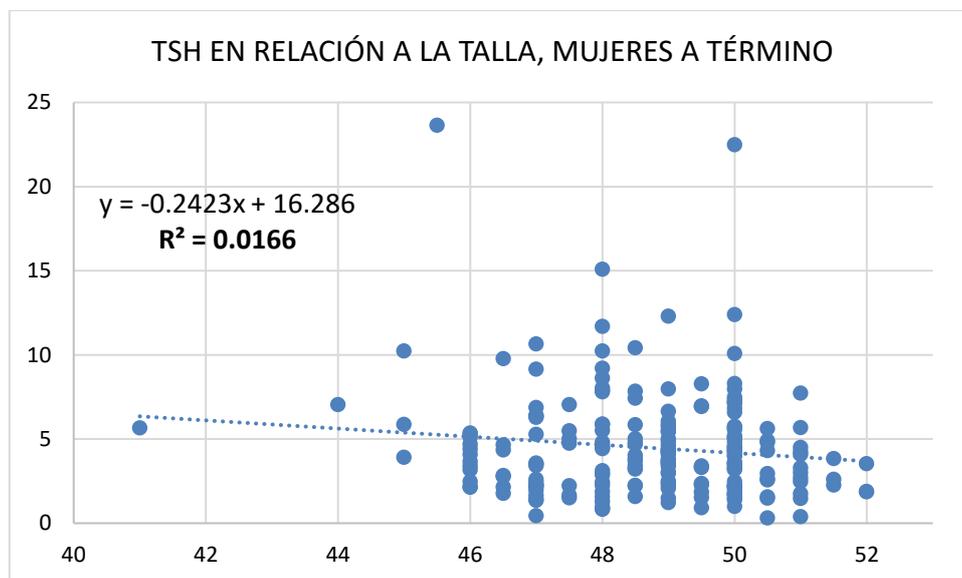


GRÁFICO N° 7

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la edad gestacional de Recién Nacidos mujeres a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016

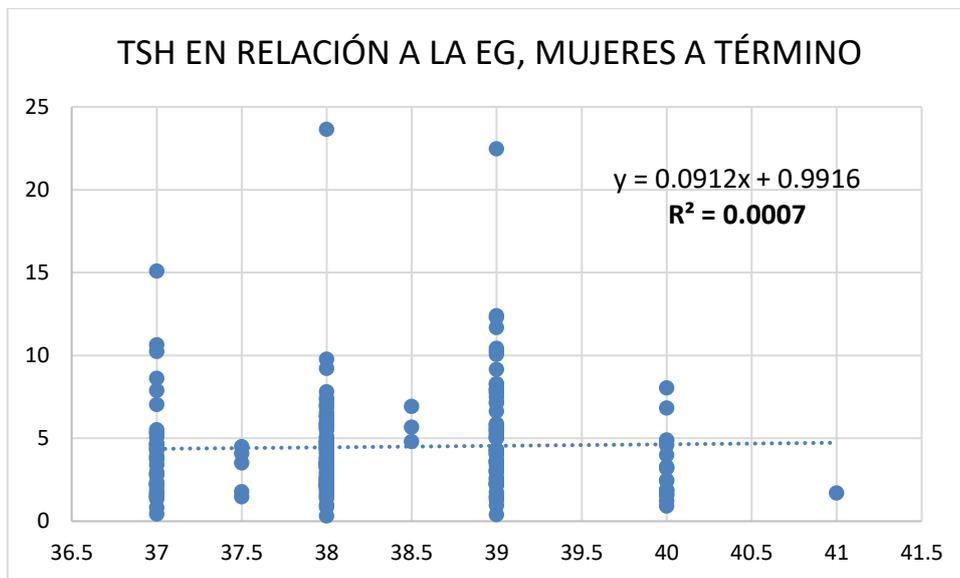


GRÁFICO N° 8

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con el peso de Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016

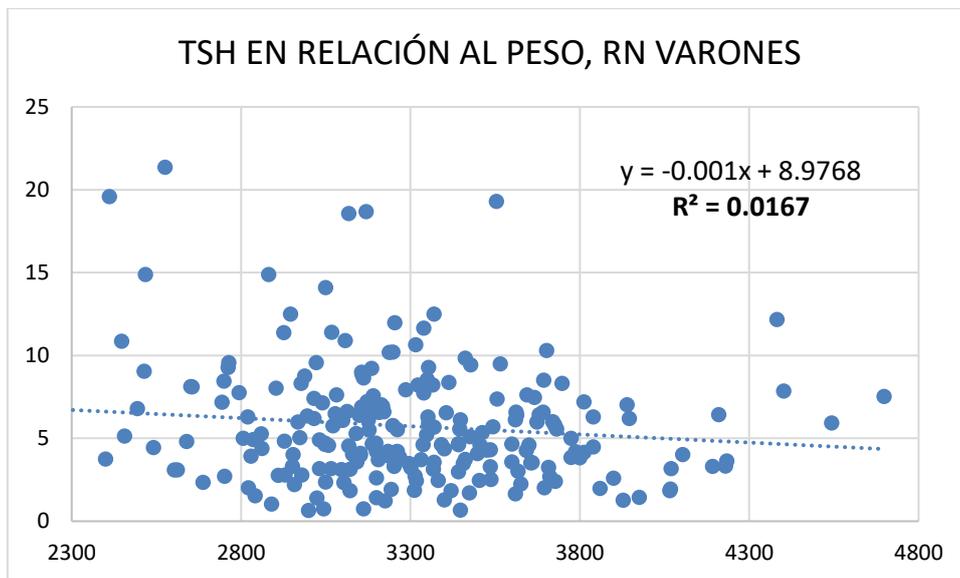


GRÁFICO N° 9

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la talla del Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016

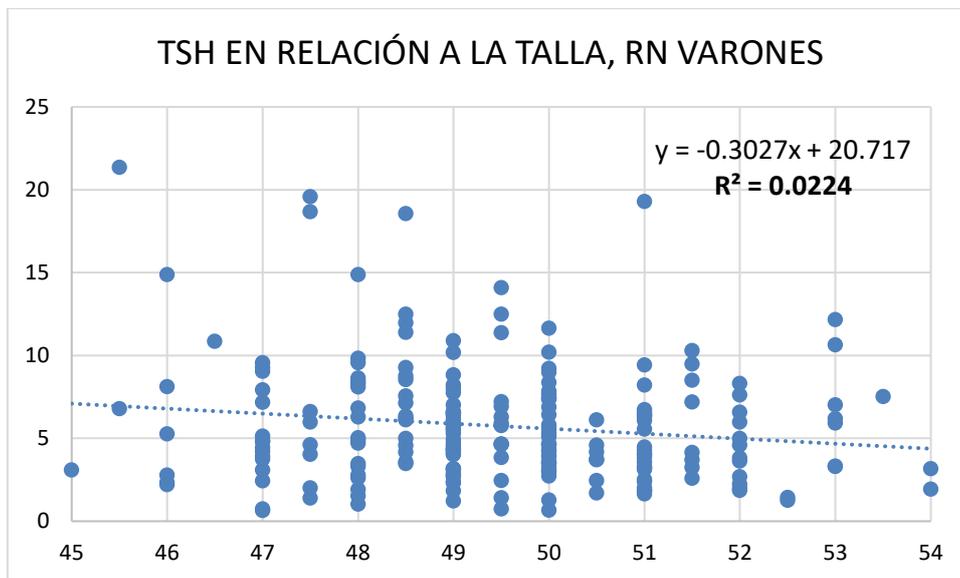


GRÁFICO N° 10

Valores del análisis de correlación r de Pearson de los niveles de TSH sérico con relación a la edad gestacional de Recién Nacidos varones a término, atendidos en un laboratorio clínico. Lima – 2016

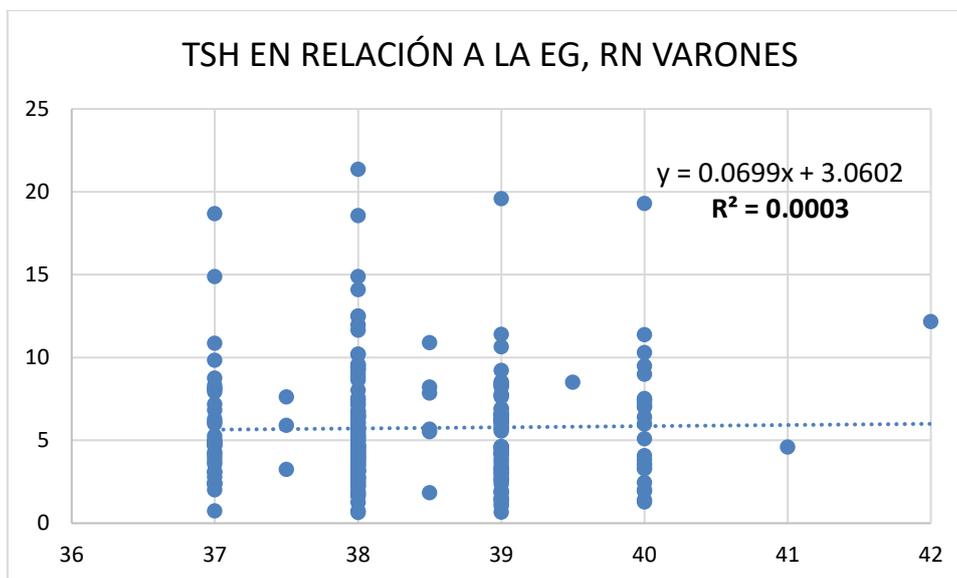


GRÁFICO N° 11

Valores de THS sérico de los recién nacidos pre término a 48 horas del nacimiento, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016.

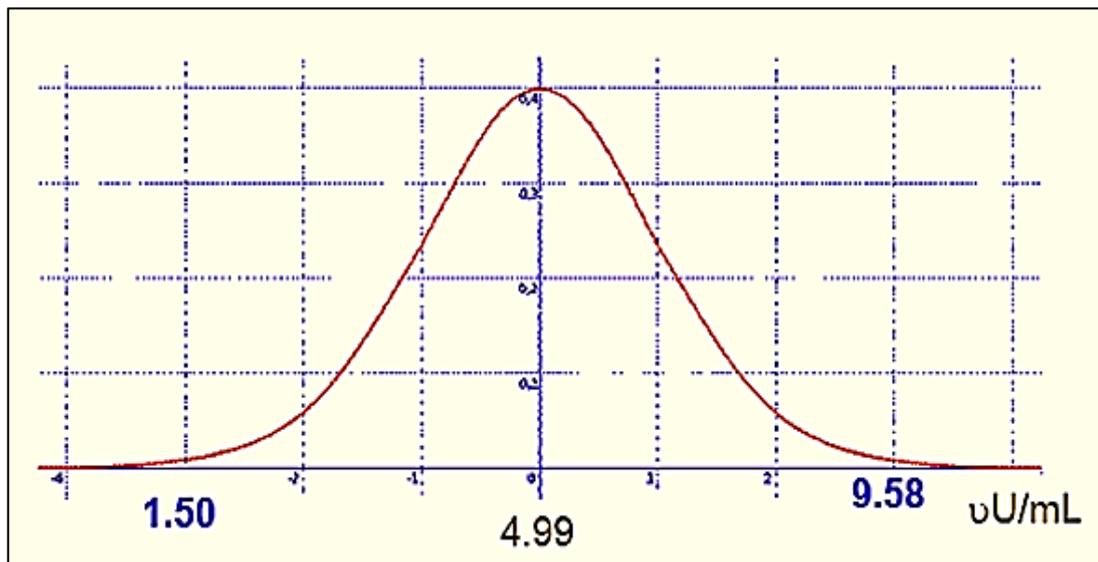


GRÁFICO N° 12

Valores de THS sérico de los recién nacidos a término a 48 horas del nacimiento según sexo, atendidos en un laboratorio clínico. Lima - 2016.

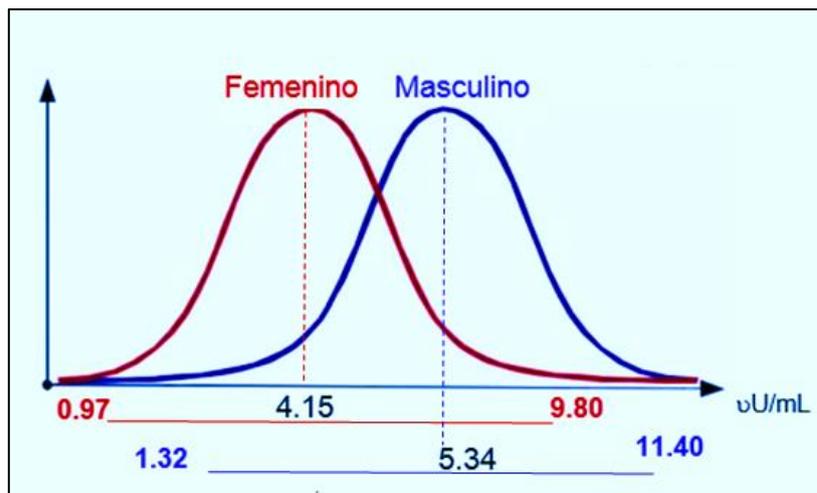




FOTO 1: Modulo de recepción de pacientes y muestras.



FOTO 2: Paciente entregando boleta de pago para solicitar prueba de TSH sérico



FOTO 3: Muestra centrifugada lista para llevar al equipo

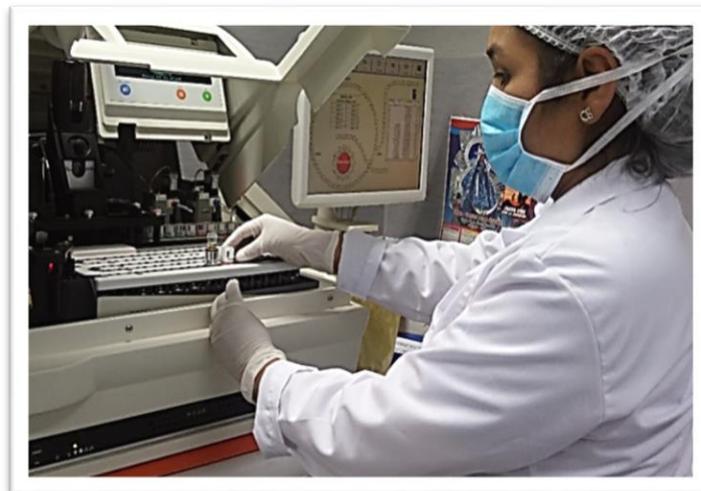


FOTO 4: colocación de muestra dentro de los rack del equipo

