

# Valores de referencia para TSH (IRMA) y T4 total (RIA) durante el primer mes de vida

Osti, Mario Raúl; Mahieu, Stella; Botto Cecilia; Bezombe, Marta; Calvo, María L.

Cátedras de Patología Humana y Fisiología Humana. Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas. Universidad Nacional del Litoral. Paraje "El Pozo". (3.000) Santa Fe, Argentina. Te/ Fax : 042- 571153

**RESUMEN:** Se estudiaron las variaciones en las concentraciones séricas de TSH por metodología IRMA y T4 total por metodología RIA, en niños neonatos de hasta 30 días de vida. Se procesaron 2.841 muestras de suero para TSH y 990 muestras séricas para T4. Los valores obtenidos fueron agrupados por edades en cinco grupos: 48 horas de vida, de 3 a 7; de 8 a 15; de 16 a 22 y de 23 a 29 días de vida. Los datos logrados permiten verificar una disminución significativa tanto de TSH como de T4 total durante las tres primeras semanas. Se comprueba que a partir del vigesimotercer día de vida, sólo un 25% de los niños tiene niveles de TSH sérica mayores a 4,5 uIU/ml (percentilo 95 del valor máximo de la población adulta). Este estudio poblacional permite adoptar un criterio determinado de normalidad, evitando así la sobrestimación de patologías tiroideas.

REFERENCE LEVELS OF SERUM TSH (IRMA) AND TOTAL T4 (RIA) DURING THE FIRST MONTH OF LIFE.

**SUMMARY:** Fluctuations in serum TSH concentrations by IRMA methodology and total T4 levels by RIA were studied in newborns from birth until the 30th day of life. Two thousand eight hundred and forty-one serums for TSH quantification and nine hundred and ninety samples for T4 measurement were processed, which were classified into five groups as follows: 48 hours; 3 to 7; 8 to 15; 16 to 22 and 23 to 29 days of life. The obtained data allow to verify a significant decrease of both TSH and T4 levels along the first three weeks of life. We proved that after the 23rd day from birth only 25% of the newborns show serum TSH level above 4,5 uIU/ml (95 percentile of maximum values for adults). This population study allows to adopt a normality criterion of diagnosis to avoid overestimation on thyroid pathologies.

## Introducción

Los programas de pesquisas para enfermedades congénitas en neonatos gozan hoy de amplia difusión. Uno de sus objetivos es la detección temprana del hipotiroidismo congénito a través del dosaje de TSH y/o T4 total (1-3).

Los resultados patológicos encontrados por métodos screening deben ser confirmados en todos los casos, siendo TSH y T4 parámetros de elección. Es sabido que los niveles de dichas hormonas durante los primeros días de vida son, en condiciones normales, más elevados que los de la población adulta<sup>(4)</sup>. No obstante que las técnicas inmunoradiométricas y radioinmunoanálisis son de uso habitual hace varios años, no existen muchos trabajos que contribuyan a establecer valores de referencia para dichas variables en la población neonatal, particularmente en nuestro medio. En Buenos Aires se estudió la evolución de valores de TSH sérica por método inmunoradiométrico en una misma muestra poblacional entre 2 y 180 días de vida, observándose variaciones fisiológicas importantes en cada período examinado y confirmando la necesidad de establecer valores de referencia<sup>(5)</sup>. A nivel internacional se han realizado determinaciones para

TSH ultrasensible, T3 y T4 con el analizador Abbot IMX en rangos de edades muy amplias (6-7).

Frente a un diagnóstico de hipotiroidismo neonatal es conveniente, a fin de evitar alteraciones irreversibles, comenzar el tratamiento substitutivo antes de los 30 días de vida. Esto exigiría contar con valores de referencia acotados a estrechos grupos etarios dentro de dicho período.

Nuestro objetivo fue determinar los valores normales de TSH sérica por metodología inmunoradiométrica y T4 por metodología radioinmunoanálisis durante el primer mes de vida, en una muestra poblacional de la ciudad de Santa Fe.

## Material y métodos

Fueron efectuados 2.841 dosajes de TSH y 990 de T4 total en niños, comprendidos entre 48 horas y 30 días de vida, nacidos en la maternidad del Hospital Iturraspe de Santa Fe. Las condiciones necesarias para incorporar a los niños a la muestra poblacional fueron: recién nacido a término, peso apropiado para la edad gestacional, parámetros endocrinológicos normales a la evaluación clínica, madre sin antecedentes de hipotiroidismo ni utilización de drogas que modificaran la función tiroidea.

En muestras de suero obtenido de sangre entera por punción capilar se determinó TSH (metodología inmunoradiométrica con dos anticuerpos monoclonales y separación magnética - Serono - Maia Clone-Milan-Italia) y Tiroxina total (metodología radioinmunoensayo, tubos recubiertos- Diagnostics Products Corporation-Los Angeles- USA). Las muestras fueron analizadas cada siete días a fin de no demorar la identificación de posibles casos patológicos.

Se efectuó la estadística descriptiva correspondiente y el testeo de normalidad de las variables en estudio por cada período establecido y en general. Se obtuvieron valores promedio, desvío estándar, medianas, modo, percentilos y cuartiles en cada período. Se determinó la prevalencia de casos con valores de TSH por encima de 4,5 uUI/ml. en cada grupo (valor que corresponde al percentilo 95 del valor máximo de referencia en la población adulta).

Se utilizó Análisis de la varianza con un 95% de confianza para establecer si existían diferencias

significativas entre los grupos. Según las variables tuvieran o no distribución normal se empleó un ANOVA paramétrico o el de rangos de Kruskal - Wallis con distinto número de repeticiones por grupo, previa comprobación de la idoneidad del modelo. Para la detección de las diferencias significativas entre medias se usó el método de Mínima Diferencia Significativa (L.S.D.) (8-11).

Los análisis estadísticos se efectuaron con el programa SPSS (12).

## Resultados y discusión

En la Tabla 1 se detallan los valores de TSH: media, desvío standard, mediana, modo, rango intercuartílico en los períodos indicados y el porcentaje de valores por encima de 4,5 uUI/ml.

En la Tabla 2 se detallan los valores de T4 total: media, desvío estandard, mediana, modo y rango intercuartílico.

**Tabla 1.** Valores de TSH en uUI/ml.

ESTADÍSTICAS	PERIODOS en días de vida				
	2(grupo 1) n = 14	3 a 7(grupo 2) n = 839	8 a 15(grupo 3) n = 970	16 a 22 (grupo 4) n = 424	23 a 29(grupo 5) n = 240
MEDIA	6,20	4,53	4,08	3,69	3,58
D.S.	4,27	3,05	2,63	2,28	2,09
MEDIANA	5,30	3,76	3,45	3,37	3,10
R. INTERQ.	1,81	3,41	2,95	2,79	2,50
MODO	4,45	5,00	3,20	5,00	4,80
VALORES SUP. A 4,5 EN %	62,50	82,68	33,41	26,98	25,64

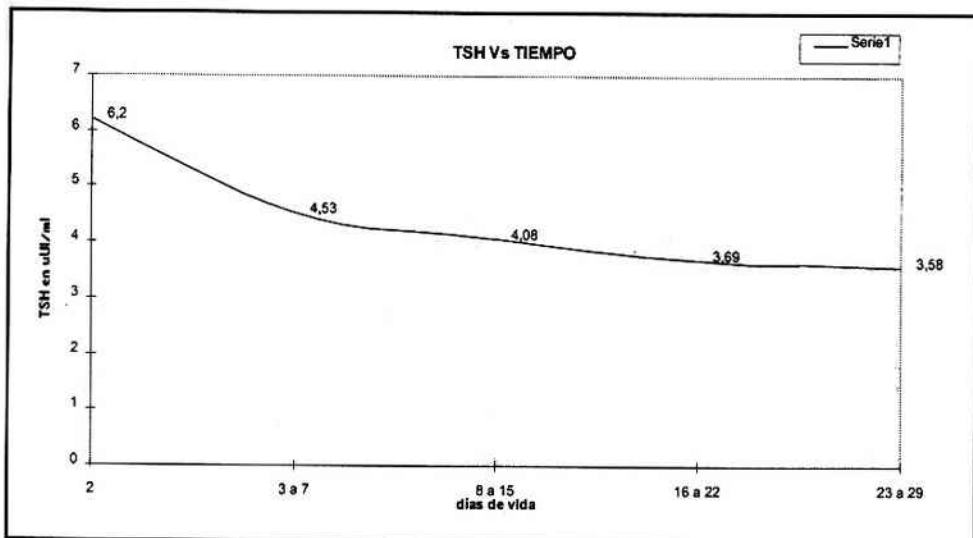
**Tabla 2.** Valores de T4 total en ug por dl.

ESTADÍSTICAS	PERIODOS en días de vida				
	2(grupo 1) n = 9	3 a 7(grupo 2) n = 358	8 a 15(grupo 3) n = 437	16 a 22(grupo 4) n = 121	23 a 29(grupo 5) n = 65
MEDIA	15,02	13,05	12,21	11,62	11,14
D.S.	2,28	2,53	2,40	2,49	2,44
MEDIANA	14,76	13,00	12,00	11,40	10,87
MODO	14,74	15,00	11,50	13,50	10,00
R. INTERQ.	3,00	3,30	2,80	3,80	3,70

En ambas tablas es posible observar una franca disminución tanto de los valores de TSH como de T4 durante las primeras tres semanas de vida. Así mismo, se comprueba que para TSH, el modo

(valor más frecuente hallado), no difiere substancialmente de 4,5 uUI/ml en los distintos períodos. En la Figura 1 se observa como disminuye TSH en función del tiempo.

**Figura 1.** Valores de TSH en función del Tiempo



T4 resulta normalmente distribuida en cada uno de los períodos estudiados; TSH, en cambio, no tiene distribución normal en ninguno de ellos.

El ANOVA con 95% de confianza mostró: a- Para TSH, diferencias estadísticamente significativas entre los tres primeros grupos y entre éstos y el quinto grupo ( $p < 0,05$ ). Se observó homogeneidad

entre los grupos 3 y 4 y entre los grupos 4 y 5. b- Para T4, diferencias estadísticamente significativas entre los 4 primeros grupos ( $p < 0,05$ ) y homogeneidad entre el grupo 4 y 5.

En la tabla 3 se detallan los percentilos para TSH y T4 sin discriminar por grupos.

**Tabla 3.** Percentilos para TSH y T4.

PERCENTILOS	VARIABLES	
	TSH en uUI/ml.	T4 en ug/dl.
95,00	9,50	17,00
75,00	5,20	14,00
50,00	3,50	12,34
25,00	2,25	10,74

Nuestros resultados muestran coincidencias con los hallazgos de otros autores (5), particularmente para TSH, referente a los valores medios obtenidos y al porcentaje de niños que superan el

valor de 4,5 uUI/ml. Se confirmó, también en coincidencia, la existencia de amplias variaciones fisiológicas en cada grupo.

## Conclusiones

Habitualmente los programas para detectar hipotiroidismo congénito están basados en las determinación de TSH y/o T4 (1-3). De cualquier manera, los resultados patológicos deben ser confirmados en todos los casos a través de nuevas evaluaciones en plasma o en suero sanguíneo para TSH, T4 total y T4 fracción libre (13). Por lo tanto, resulta imprescindible establecer un criterio adecuado y uniforme de normalidad para TSH (14) especialmente, de acuerdo al período en que se efectúa la toma de muestra.

Este estudio contribuye al conocimiento de la dinámica de TSH y T4 total durante los primeros 30 días de vida, haciendo sus principales aportes a través de una elevada casuística y una mayor discriminación por edades.

El valor similar del modo para TSH en todos los grupos, así como el hecho de que su percentilo 95 en los cinco períodos examinados corresponde a una concentración de 9,5 uU/ml, establecería, además, un criterio más restrictivo para la estimación de patologías tiroideas en recién nacidos normales, evitando la sobrestimación en esta última, reduciendo el costo en estudios y tratamientos innecesarios.

## Agradecimientos

Trabajo realizado con fondos de la Universidad Nacional del Litoral, a través de la Programación CAI + D.

Agradecemos a la Licenciada Elena Carrera por sus valiosas sugerencias y apoyo en el estudio estadístico efectuado.

## Bibliografía

- 1- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. 1.992. Issue in New-born Screening Pediatrics. Vol. 89, 2, 345.
- 2- Fisher D.A.; Dussault Y.H.; et al. 1.979. Screening for congenital hypothyroidism, results of screening 1 million North American infants. *J. Pediatr*; 94: 700.
- 3- Osti M., Mahieu S., Botto C., Calvo M.L., Bezombe M. 1.997. Aplicación de un programa de detección precoz de hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Dos años y medio de experiencia. *Boletín del Colegio de Bioquímicos de la Provincia de Santa Fe 1ra. Circunscripción*, 27, 24-28.
- 4- Rosillo Y. 1.993. "El laboratorio actual en endocrinología". Edit. Akadia, Argentina, 147.

- 5- Boquete H.; Sequera A.; Celadilla M.L.; Holland M.; Saskyn M.; Cohen A.; Fideleff H. 1.994. Immunoradiometric Assay of Thyrotropin during the First Six Months of Life. *Horm. Res*; 41: 222-224.
- 6- Rifai N.; Morales A.; Albalos F.; Soldin S. 1.993. Pediatric reference ranges for ultrasensitive hTSH on the Abbot IMx Analyzer. *Cli. Chem. (Abstracts) of Meeting Papers*; 39, 6: 1770-1771.
- 7- Soldin S.; Morales A.; Albalos F.; Rifai N. 1.993. Pediatric reference ranges for total T3 and total T4 on the Abbot IMx Analyzer. *Cli. Chem. (Abstracts) of Meeting Papers*; 39, 6: 1771.
- 8- Altman D.G. 1.991. *Practical Statistics for medical research* - Londres Chapman and Hall, 478 - 481.
- 9- Glauz S. 1.994. Todo está en las cifras - *Journal of the American College of Cardiology*; 3, 6: 308 - 310.
- 10- Steel - Torrie. *Bioestadística*. Mc Graw Hill. 1988; 141-164.
- 11- Montgomery D. 1.991. *Diseño y análisis de experimentos*. Grupo Editorial Iberoamericana; 65 - 96.
- 12- SPSS. *Statistical Package for the Social Sciences*; 1.995. Versión 6.1.3, Lic. Nº 3102899.
- 13- Davy Y.; Daneman D. et al. 1.985. Congenital hypothyroidism. *Am. L. Dis Child*; 139, 1028-1030.
- 14- Toublanc I.E. 1.992. Comparisson of epidemiological data on congenital hypothyroidism in Europe with those of other parts of the world. *Horm Res*; 38: 230.