Intervalos de referencia para tirotrópina sérica durante los primeros 14 días de vida

Reference intervals for serum thyrotropin during the first 14 days of life

Dra. María Lucy Yaniskowski^a

RESUMEN

Introducción. La detección precoz del hipotiroidismo congénito evita la morbilidad física con retardo mental. En un esfuerzo para incrementar la especificidad del programa de pesquisa, nuestro objetivo fue definir intervalos de referencia para tirotrópina sérica en recién nacidos (RN) de entre 2 y 14 días de vida.

Población y métodos. Todos los recién nacidos (RN) de la pesquisa neonatal entre los años 2001 y 2007. Se determinó tirotrópina sérica por electroquimioluminiscencia. Se excluyeron: niños con hipotiroidismo congénito confirmado, los fallecidos antes del mes, los menores de 1500 g, las muestras de otra institución, con TSH < 0,01 μ U/ml y las tomadas con más de 14 días de vida. Herramientas estadísticas: pruebas t de Student, medidas de centralidad y dispersión, y transformaciones logarítmicas.

Resultados. Población estudiada: 6772 RN (total 7869), el 50,48% fueron varones. La relación varón/ mujer fue similar durante los 14 días. La edad promedio al testeo fue 5,85 días ($\pm$ 2,58) en el 75% de los RN, mientras que para TSH la media fue 4,42 μ U/ml ($\pm$ 4,17). Se encontró relación inversa entre edad y TSH (día 2 una media de 5,82 μ U/ml y al día 14 de 2,58 μ U/ml).

Conclusión. Se encuentra evidencia estadística de relación negativa entre TSH y edad del RN. Los intervalos de referencia desarrollados para TSH contribuyen a una mejor evaluación del estado tiroideo en el RN y ayudan a definir una conducta terapéutica individual apropiada.

Palabras clave: tirotrópina sérica, intervalos de referencia, período neonatal.

SUMMARY

Introduction. Early detection of congenital hypothyroidism (CH) prevents impaired cognitive and motor development at problems. To increase the screening program specificity, we defined reference intervals for serum TSH in newborns between 2 and 14 days of life.

Patients and methods. Newborn infants from our neonatal screening program between 2001 and 2007. Serum TSH was determined by electrochemiluminescence. There were excluded neonates who died before the first month of life or with less than 1500 grams at birth, samples with TSH < 0,01 μ U/ml., processed after 14 days of life and from other medical centers. Statistical tools: Student t-tests, measures of centrality and dispersion, and logarithmic transformations.

Results. Studied population: 6772 newborn infants out of 7869, 50.49% were males. The male/female ratio was similar during the 14 days. The

mean age at testing was 5.85 days ($\pm$ 2.58), and the mean of TSH value was 4.42 μ U/ml ($\pm$ 4.17). Inverse relationship was found between age and TSH (mean TSH at days 2 and 14 was 5.82 μ U/ml and 2.58 respectively).

Conclusion. We found statistical evidence on an inverse relationship between TSH and age in newborn infants within 14 days of age. Reference intervals for TSH contribute to a better assessment of thyroid status in neonates and to define an appropriate conduct for individual therapy.

Key words: serum thyrotropin, reference intervals, neonatal period.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2012.27>

INTRODUCCIÓN

El término hipotiroidismo congénito (HC) se emplea para definir el cuadro clínico originado por el déficit de hormonas tiroideas presente desde el nacimiento.

Es una enfermedad que si no es diagnosticada y tratada precozmente origina retardo intelectual y diversas alteraciones metabólicas.^{1,2}

La pesquisa neonatal tiene como objetivo la detección precoz del HC, siendo en ello indiscutible la utilización de marcadores precisos y una interpretación adecuada de sus resultados. Sin embargo, esta tarea no es fácil pues diversos factores influyen sobre los marcadores.

Inicialmente se utilizaban marcadores clínicos, o sea los síntomas y signos del HC, pero su aparición tardía les impide cumplir con los requisitos esperados para la detección temprana. El debut de los marcadores bioquímicos (Québec, Canadá, 1974) cambia esta situación, puesto que son capaces de marcar una situación de riesgo precozmente, con lo cual pasan a ser una mejor herramienta en el programa de pesquisa neonatal.³⁻⁵

a. Hospital Privado de Córdoba.

Correspondencia:
Dra. María Lucy Yaniskowski:
lucyanis@hotmail.com

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 30-5-2011
Aceptado: 20-12-2011

El uso de TSH como marcador en la pesquisa permite detectar el hipotiroidismo primario (origen tiroideo), no así el de origen hipofisario, donde la tiroxina (T4) juega un rol más preciso. Muchos programas de América del Norte usan T4 como marcador. Sin embargo, la mayoría de los centros sanitarios utilizan tiotropina (TSH) como marcador en la pesquisa, adjudicándosele 99% de especificidad y 97,5% de sensibilidad. A pesar de ello, los programas están en constante revisión dado que muchos factores inciden sobre su eficacia.⁶ Uno de los elementos vulnerables son las muestras, y con respecto a ello se debe considerar su origen (sangre de cordón, suero, o sangre periférica), la conservación y la edad apropiada para su obtención. Otra situación por considerar son las influencias que soporta la TSH, propias del neonato, de la madre y del medio, por lo que son motivo de estudio: el peso, la edad gestacional, el sexo, enfermedades graves y congénitas, modo de parto, gemelaridad, exposiciones a fármacos en el embarazo o período neonatal, sufrimiento fetal de diversas etiologías, enfermedades maternas y presencia de anticuerpos tiroideos.⁷⁻¹⁸

Si bien no es el propósito de este trabajo, el estudio de niños prematuros merece una atención especial dado que el bajo peso de nacimiento ha sido señalado como un factor independiente que afecta los niveles de TSH en la pesquisa, con el agravante originado de posible sepsis, nutrición e hipoxemia.¹⁹ La persistencia de TSH elevada en los RN de muy bajo peso (<1500g) ha permitido proponer una segunda evaluación al mes de vida en esta población, y a algunos autores preguntarse si se debería considerar un valor límite diferente para estos casos.^{19,20}

Si además de la influencia de los factores referidos, observamos las fluctuaciones fisiológicas de TSH en el período neonatal, podríamos inferir que al ajustar el valor obtenido a la edad del recién nacido (RN) mejoraría la especificidad del diagnóstico en situaciones inciertas. Al respecto, Soldin y cols., expresan: "...los intervalos de referencia son una herramienta que ayuda a interpretar los resultados del laboratorio en pacientes individuales" concepto reforzado por Hubner y cols.: "...intervalos de referencia continuos dependientes de la edad cumplen mejor con la realidad biológica".^{21,22} Sin embargo, la bibliografía ofrece pocos informes sobre los intervalos de referencia para TSH sérica (TSHs) en el período neonatal y muchos de ellos son en poblaciones pequeñas y con muestras selectivas.²³⁻²⁵

Corresponde distinguir entre intervalos de re-

ferencia y límites de decisión; los primeros describen las características biológicas de una población definida como sana. La información recogida permite decidir si el individuo en estudio pertenece o no a esa población, y generalmente se define como el 95% del intervalo central de la curva de distribución. Los límites de decisión separan una población, los individuos por fuera de ellos (arriba o debajo) son tratados en forma diferente y estadísticamente las curvas de respuesta relativa [curvas ROC (*Receiver-operating characteristic*)] y los valores predictivos son las técnicas más utilizadas.²⁶ Si este concepto lo aplicamos en la interpretación de la pesquisa neonatal se podría decir que los intervalos de referencia de TSH serían de gran ayuda para una evaluación apropiada de los niños en riesgo de disfunción tiroidea; es decir, aquellos que fueron positivos para el valor de corte (límite de decisión) de pesquisa neonatal. En un esfuerzo para incrementar la especificidad del programa de pesquisa, nuestro objetivo fue definir intervalos de referencia para TSH sérica en RN de entre 2 y 14 días de vida.

POBLACIÓN Y MÉTODOS

La población se constituyó sobre el registro para pesquisa neonatal del Hospital Privado de Córdoba (HPCba) y las historias clínicas de los RN. La pesquisa se realiza mediante muestras de sangre periférica en las que se separa el suero y utiliza TSHs como primer marcador. No se utiliza sangre entera disecada en papel de filtro. En muestras con valor superior a la línea de corte se determina tiroxina (T4) como segundo marcador. En los niños < 1500 g se obtuvo una segunda muestra entre los 15-30 días o antes del egreso hospitalario. Dichas muestras no están incluidas en este estudio. Los valores de corte son para TSH= 10 µU/ml y para T4= 10 ng/dl. Todas las muestras son procesadas en el Laboratorio de Endocrinología del HPCba mediante un analizador automático –equipo Roche Elecsys inmunoanálisis– de electroquimioluminiscencia (ECLIA).

El estudio incluyó todos los RN entre septiembre del 2001 y septiembre del 2007. Se excluyeron: niños con HC confirmado, fallecidos antes del mes, menores de 1500 g, muestras procesadas en otra institución, obtenidas a más de 14 días de vida por el escaso número de determinaciones, y con TSH < 0,01 µU/ml en hijos de madres hipertiroideas con anticuerpo bloqueador del receptor de TSH positivo (TRab +).

Las herramientas estadísticas fueron pruebas t de Student, medidas de centralidad y disper-

sión e intervalos de confianza para los intervalos de referencia de TSHs. En mediciones biológicas, los valores pueden caer en un patrón simétrico (curva gaussiana) o asimétrico. En nuestro caso, la TSHs es una variable numérica sin distribución normal (normal es el nombre de la función de probabilidad que tienen que seguir los datos para analizar; se trata de una distribución simétrica, en forma de campana, que no significa que tiene que ser igual para cada día), por lo que el primer paso fue lograr esta condición. La metodología consistió en calcular el logaritmo natural (ln) para cada valor de TSHs y a partir de esta variable transformada $-\ln(\text{TSH})$ se estimó un intervalo de confianza del 95% para la media de TSH por día de muestra. La transformación antilogarítmica de los límites de confianza llevó el análisis a valores originales de TSH. Alternativamente, se calcularon los intervalos de referencia en base a media y desviación estándar (DE). Para ello, se sumó y restó la DE a la media del $\ln(\text{TSH})$. Por regla empírica, los intervalos de referencia así calculados abarcan aproximadamente el 68% y 95% del total de las observaciones. Al igual que en el caso anterior, por transformación antilogarítmica se llevó estos valores a niveles de TSHs. Los intervalos de confianza obtenidos tienen dos ventajas sobre los intervalos de referencia en base a media y DE: primero, los intervalos de confianza son más precisos (es decir, de menor amplitud), puesto que en su obtención se considera la distribución específica de la variable, lo que conlleva a menor

probabilidad de error. Segundo, los intervalos de confianza permiten conocer la probabilidad de error de predicción, en este caso 5%. Por ser una valoración geométrica, la media del $\ln(\text{TSH})$ no permite hacer la conversión antilogarítmica.

Proyecto aprobado por el departamento de Docencia e Investigación del Hospital Privado de Córdoba (Protocolo HP4 -109), constituyente de una parte de Tesis doctoral de la autora aprobada por la Universidad Nacional de Córdoba (Resolución N° 3284).

RESULTADOS

En el período de estudio nacieron en el HPC-ba 7869 niños. De este total se excluyeron 1097, resultando 6772 RN la población en estudio, 3419 (50,48%) varones y 3353 (49,51%) mujeres. La población excluida estaba compuesta por 43 fallecidos, 60 niños < 1500 g, 6 HC confirmados, 821 muestras de otro centro, 163 RN con TSH de más de 14 días de vida, y 4 con TSH < 0,01. Se registraron 300 niños por arriba de la línea de corte, todos detectados antes de los 14 días de vida.

En base a registros sobre los días de vida en que se tomó la muestra, se construyó una curva asimétrica, que permitió ver que las determinaciones se hicieron antes de los 7 días en un 75% de los casos, y antes de los 12 días en un 97% de los casos, con promedio de 5,85 ($\pm 2,58$) días.

La media de todas las muestras para TSH fue 4,42 ($\pm 4,17$) $\mu\text{U/ml}$. Las determinaciones medias diarias de TSH muestran un descenso de los va-

TABLA 1. Descriptivo de la población, límites de confianza inferior y superior, e intervalos de referencia ± 1 DE y ± 2 DE

Días	Población n (varón/mujer)	Media ln (TSH)	Desv. típ. ln (TSH)	Límite inferior Confianza (95%)	Límite superior Confianza (95%)	Media TSH $\mu\text{U/ml}$	Media -1 DE TSH $\mu\text{U/ml}$	Media + 1 DE TSH $\mu\text{U/ml}$	Media -2 DE TSH $\mu\text{U/ml}$	Media + 2 DE TSH $\mu\text{U/ml}$
	6772 (3419/3353)									
				TSH $\mu\text{U/ml}$	TSH $\mu\text{U/ml}$					
2	56 (27/29)	1,6694	0,6510	4,46	6,32	5,82	2,77	10,18	1,44	19,52
3	658 (341/317)	1,3818	0,7069	3,81	4,24	5,01	1,96	8,10	0,97	16,37
4	1.677 (819/858)	1,3506	0,6888	3,78	4,03	4,80	1,94	7,69	0,97	15,30
5	1.348 (699/649)	1,1838	0,6537	3,50	3,74	4,11	1,70	6,28	0,88	12,07
6	1.071 (563/508)	1,2035	0,5742	3,26	3,48	3,88	1,88	5,92	1,05	10,50
7	923 (462/461)	1,2329	0,5450	3,34	3,58	3,44	1,99	5,92	1,15	10,21
8	385 (198/187)	1,2378	0,5662	3,31	3,69	3,96	1,96	6,07	1,11	10,70
9	206 (102/104)	1,1597	0,5824	2,98	3,48	4,07	1,79	5,70	0,99	10,22
10	154 (80/74)	1,2050	0,4960	3,08	3,61	3,40	2,03	5,48	1,24	9,00
11	112 (56/56)	1,2547	0,4651	3,22	3,82	3,45	2,20	5,58	1,38	8,89
12	82 (36/46)	1,2012	0,5695	2,93	3,77	3,77	1,88	5,87	1,06	10,38
13	52 (15/37)	1,0579	0,4854	2,52	3,30	2,89	1,77	4,68	1,09	7,60
14	48 (21/27)	0,9920	0,5929	2,27	3,20	2,58	1,49	4,88	0,82	8,83

DE: desvío estándar.

Desv. típ.: desviación típica.

lores conforme al transcurso de los días, a mayor edad del niño menor valor de TSH. Como ejemplo se observa que el valor medio de TSH al 2^{do} día fue 5,82 μ U/ml y a los 14 días de 2,58 μ U/ml. (Figura 1).

La Tabla 1 muestra media y desviación típica del ln(TSH) de los 6772 RN por sexo, límites de confianza inferior y superior, e intervalos de referencia en base a $\pm$ una y dos DE. Se observa distribución similar por sexo por día de estudio.

De los 300 RN por sobre la línea de corte seis

presentaron hipotiroidismo congénito con los siguientes valores de TSH (μ U/ml) a la pesquisa: 51,25/110,2/74/27,03 /200/y 32,75 (Figura 2). La población de falsos positivos resultante es 294 (4,34%) utilizando la línea de corte de TSH= 10 μ U/ml, si esta población la observamos a +2 DE, este grupo se reduce a 113 RN (1,66%).

DISCUSIÓN

La capacidad de TSH para detectar HC es indudable. Sin embargo, está en constante revisión la

Figura 1. Distribución de los valores de TSH sérica en el total de RN en estudio (n= 6772) según los días de muestra

En cajas se limitan los Pc 25 –Pc 75 y la raya horizontal señala la media para TSH. En bigotes los intervalos de TSH para cada día cuyos valores extremos se consignan en el cuadro inferior. El número de niños evaluados en cada día (n=) se señalan en recuadro al extremo superior del bigote de cada caja. Pc= Percentil.

estrategia óptima para su aplicación, dado que algunas variables biológicas inciden sobre sus valores.

Con respecto a la edad al momento de obtención de la muestra, algunos autores han considerado un criterio de corte de TSH ajustado por edad como una medida eficaz para reducir la población de falsos positivos. Allen y cols., sobre una población de pesquisa de HC de 37 927 RN y

con un valor de corte de 20 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (sangre entera disecada) observaron 273 RN positivos, y refieren luego que, al ajustar los valores por edad del RN, esta población se reduce un 48%.²⁵ En nuestra población, los RN por arriba de la línea de corte significaban un 4,34%, que analizados a + 2DE resultan 1,66%, lo que significaría una reducción en 38,2% de la población de falsos-positivos. Sin

FIGURA 2. Límites de confianza para TSH sérica según días de vida del RN

Intervalos de referencia para TSH sérica en ± 1 DE en línea llena. Intervalos de referencia para TSH sérica en ± 2 DE en línea punteada. RN con diagnóstico confirmado de HC ubicados por el valor de TSH a la edad de su pesquisa en círculos abiertos (O).

embargo, debe señalarse que la línea de corte de TSH de 10 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (en suero) utilizada en nuestro programa es baja, comparada con la de la mayoría de los programas.

El descenso fisiológico y la reducción de los intervalos de TSH en el transcurso del tiempo se ponen de manifiesto al comparar los valores de la media y los intervalos entre los días 2 y 14 de vida; ellos son para media 5,82 $\mu\text{U}/\text{ml}$ contra 2,58 $\mu\text{U}/\text{ml}$ y para intervalos a + 2DE de 1,44-19,52 $\mu\text{UI}/\text{ml}$ contra 0,82-8,83 $\mu\text{UI}/\text{ml}$. Con respecto a esta observación, Lott y cols., estudiaron una población de 161 244 RN con muestras obtenidas en sangre desecada (papel de filtro), en quienes encontraron que la brecha entre máximo y mínimo de TSH es menor a mayor edad, expresados en los valores para menores de 24 h TSH= 1,77 y 46,4 $\mu\text{UI}/\text{ml}$, y para los mayores de 4 días de vida de entre 0 y 12 $\mu\text{UI}/\text{ml}$. Esto les permite inferir el siguiente comentario: "...alguna reducción en el número de pruebas confirmatorias podría lograrse con valores de corte múltiples basados en la edad".²⁷ Esta consideración es atendible; sin embargo, el uso de múltiples valores de corte es de difícil aplicación, con lo que recomendaría su aplicación para individualizar la conducta de pacientes con dificultades diagnósticas.

Otro ejemplo al respecto es el de Wiedemann y cols., quienes en una población de 1712 RN, a término, sanos y con más de 2500 g, determinaron un intervalo de referencia en suero al quinto día de vida de TSH= 0,4-9,05 $\mu\text{U}/\text{ml}$ (inmunofluorescencia "IMx hTSH").²⁸ Nuestros límites de referencia también en suero al día 5^{to} fueron TSH= 1,03-12,72 $\mu\text{UI}/\text{ml}$, los cuales son similares a los referidos anteriormente.

Evans y col., establecen el intervalo superior de referencia para TSH sérica en muestras de sangre desecada, entre los días 5 y 8 de vida, sin excluir prematuros ni niños enfermos. Obtuvieron el Pc 97,5 por un método no paramétrico y aplicaron una conversión teórica asumiendo un hematócrito de 55% para tener valores de referencia para TSH sérica. Su valor fue 7,22 $\mu\text{U}/\text{ml}$; en ese mismo rango de edad nuestro límite superior de confianza fue 3,48-3,74 $\mu\text{UI}/\text{ml}$. La explicación de los autores es que la conversión podría haber sobrestimado el límite superior. El estadístico usado por nosotros tiene menor probabilidad de error pues se calculó sobre una población con distribución normal (posconversión logarítmica).²⁶

La metodología estadística de la transformación logarítmica aplicada por nosotros no

es novedad, en la bibliografía sobre intervalos de referencia es defendida y recomendada por distintos autores. Kawahara y cols. utilizaron transformación logarítmica en la obtención de intervalos de referencia de TSH y tiroxina libre durante la primera semana de vida; Marwaha y cols., para intervalos de referencia de hormonas tiroideas en niños sanos en edad escolar; y Jensen y cols., en intervalos de referencia de TSH sérica en adultos sanos.^{27,30-32}

Otro criterio para obtener intervalos de referencia consiste en sumar y restar a la media una o dos DE. Este método fue empleado por Osti y cols., para obtener intervalos de referencia de TSH sobre 2841 muestras en suero procesadas mediante un análisis inmunoradiométrico.³² En 14 RN a las 48 h de vida obtuvieron una media (± 1 DE) de TSH de 6,20 (1,93-10,47) $\mu\text{U}/\text{ml}$, siendo nuestros equivalentes en una población de 56 RN a igual tiempo TSH 5,82 (2,77-10,18) $\mu\text{U}/\text{ml}$. Cuando aplicamos la misma observación sobre su segundo grupo, conformado por 358 niños nacidos entre los días 3 y 7, encontramos una media (± 1 DE) igual a TSH 4,53 (1,48-7,58) $\mu\text{U}/\text{ml}$, y en nuestra población agrupada en igual período de tiempo (n= 5652), la media (± 1 DE) fue TSH 4,24 (1,93-8,11) $\mu\text{U}/\text{ml}$. Los valores en ambos grupos son similares para TSH sérica a pesar de la diferencia en el número de niños, los ensayos bioquímicos, la agrupación por día y la metodología estadística usada.

Además, nuestros resultados coinciden con los de Griffiths y cols., al no encontrar grandes variaciones de valores de TSH a partir del séptimo día.³³

Otro criterio tomado en cuenta para la propuesta de valores de corte en la pesquisa neonatal es la observación de cuán lejos de la media se encuentra el valor patológico. Al respecto, Delage y cols., refieren que: "La sensibilidad del método es confirmada por la sustancial desviación observada entre la media normal y los casos patológicos...".³⁴ En nuestra población patológica (HC) encontramos un valor mínimo de TSH= 27,03 $\mu\text{U}/\text{ml}$ al octavo día, siendo la referencia en límite superior + 2DE igual a 10,30 $\mu\text{U}/\text{ml}$. Este resultado permite sostener que es muy poco probable que nuestros valores propuestos arrojen una población de falsos-negativos, salvo casos de hipotiroidismo hipofisarios.

Este trabajo contribuye al conocimiento de la dinámica de TSH neonatal. Sin embargo, tiene limitaciones en la exclusión de neonatos con muy bajo peso y sugiere su estudio, dado que ellos merecen un capítulo especial.

CONCLUSIONES

Se encuentra evidencia de relación inversa entre TSH y edad del recién nacido, siendo la aplicación de intervalos de referencia de TSH sérica una herramienta útil para reducir la población de falsos positivos. Los intervalos presentados para TSH sérica entre los días de vida 2 y 14 permiten aplicar un criterio más estricto para estimar la patología tiroidea en el RN, lo cual contribuye a una conducta terapéutica individual más específica.

Agradecimientos

A la Dra. María Isabel Gaido, del Laboratorio de Hormonas; al Servicio de Pediatría, y al centro de Cómputos del Hospital Privado de Córdoba, por el apoyo en la ejecución del programa de pesquisa. A las Licenciadas en Economía, Magister en Estadística, Norma Patricia Caro y María Inés Stimolo, por la participación en el procesamiento de los datos. Al Dr. Tomás Caeiro, por la lectura del manuscrito. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Iorkansky S. Tiroideopatías infante juveniles. Separata Montpellier. Buenos Aires: Química Montpellier (eds); 1997. Págs.13-15.
2. American Academy of Pediatrics; Rose SR and the Section on Endocrinology and Committee on Genetics, American Thyroid Association; Brown RS and the Public Health Committee, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society; Foley T, Kaye CI, Sundararajan S, Varma SK. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* 2006;117:2290-303.
3. Mayayo E, Santisteban P, Labarata JL, Ferrández A. Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: Pombo (eds); 2002;31:538-9.
4. Fort P. Thyroid disorders in infancy. Congenital hypothyroidism. *Pediatrics Endocrinology*. Fima Lifshitz (eds) 1985;12:274.
5. Dussault JH. The Anecdotal history of screening for congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4332-4.
6. Büyükgöbüz A. Newborn screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2006;19:1291-8.
7. Jones JH, Mackenzie J, Croft GA, Beaton S, et al. Improvement in screening performance and diagnosis of congenital hypothyroidism in Scotland 1979-2003. *Arch Dis Child* 2006;91:680-5.
8. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2003;143:587-91.
9. Medda E, Olivieri A, Stazu MA, Grandolfo ME, Fazzini C. Risk factors for congenital hypothyroidism: results of a population case-control study (1997-2003). *Eur J Endocrinol* 2005; 153:765-73.
10. Herbstman J, Apelberg BJ, Witter FR, Panny S, Goldman LR. Maternal, infant, and delivery factors associated with neonatal hormone status. *Thyroid* 2008;18:67-76.
11. Turan S, Bereket A, Angaji M, Koroglu OA, et al. The effect of the mode of delivery on neonatal thyroid function. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007;20:473-6.
12. Nohr SB, Laurberg P. Opposite variations in maternal and neonatal thyroid function induced by iodine supplementation during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:623-7.
13. Mayayo E, Santisteban P, Labarata JL, Ferrández A. Hipotiroidismo congénito. Cuadro clínico. Tratado de Endocrinología Pediátrica. 3ª ed. Madrid: Pombo (eds); 2002;31:539-56.
14. Smallridge RC, Landenson PW. Hypothyroidism in pregnancy: consequences to neonatal health. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2349-53.
15. Agullo AG, Tesis Doctoral. Valoración del crecimiento y maduración de los casos de hipotiroidismo congénito detectados por el programa de cribado neonatal en Cataluña (1986-1997) Universidad Autónoma de Barcelona 2006. [Acceso: 26 de diciembre de 2011]. Disponible en: <http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0601107-161014/>.
16. McElduff A, McEduff P, Wiley V, Wilcken B. Neonatal thyrotropin as measure in a congenital hypothyroidism screening program: influence of the mode of delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6361-3.
17. Mengreli C, Maniati-Christidi M, Kanaka-Gantenbein C, Girginoudis P, et al. Transient congenital hypothyroidism due to mater autoimmune thyroid disease. *Hormones (Athens)* 2003;2:113-9.
18. Vaidya B, Anthony S, Bilous M, Shiedls B, et al. Detection of thyroid dysfunction in early pregnancy. Universal screening or targeted high-risk. Case finding? *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:203-7.
19. Ng SM, Wong SC, Paize F, Chakkarapani E, et al. Multivariate analyses of factors that affect neonatal screening thyroid stimulating hormone. *J Pediatr Endoc Met* 2011;24:727-32.
20. Birjania S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *Inherit Metab Dis* 2011;34(3):827-33.
21. Soldin OP, Jang M, Guo T, Soldin SJ. Pediatric reference intervals for free thyroxine and free triiodothyronine. *Thyroid* 2009;19:699-702.
22. Hübner U, Englisch C, Werkmann H, Butz H, et al. Continuous age-dependent reference ranges for thyroid hormones in neonates, infants, children and adolescents established using the ADVIA Centaur Analyzer. *Clin Chem Lab Med* 2002;40(10):1040-7.
23. Kapelari K, Kirchlechner CM, Högl W, Schwertzer K, et al. Pediatric reference intervals for thyroid hormone levels from birth to adulthood: a retrospective study. *BMC Endocr Disord* 2008. Págs.8-15.
24. Kratzsch J, Schubert G, Pulzer F, Pfaeffle R, et al. Reference intervals for TSH and thyroid hormones are mainly affected by age, body mass index and number of blood leucocytes, but hardly by gender and thyroid autoantibodies during the first decades of life. *Clinical Biochemistry* 2008;41:1091-8.
25. Allen D, Sieger JE, Litsheim R, Duck SC. Age-adjusted Thyrotropin criteria for neonatal screening for hypothyroidism. *J Pediatr* 1990;117:309-12.
26. Evans C, Neale S, Geen J, Jones G, et al. Neonatal plasma TSH estimated upper reference intervals for diagnosis and follow up of congenital hypothyroidism. *Scand J Clin Lab Invest* 2011 Sep;71(5):394-8.
27. Ceriotti F, Hinzmann R, Panteghini M. Reference intervals: the way forward. *Ann Clin Biochem* 2009;46:8-17.
28. Lott JA, Sardovia-Iyer M, Speakman KS, Lee KK. Age-dependent cutoff values in screening newborns for hypothyroidism. *Clin Biochem* 2004;37:791-7.
29. Wiedemann G, Jonez-Mentzel L. Reference ranges for thyrotropin in the serum of full-term neonates compared with the ranges for full-term neonates with post-partal adaptation disorders, and premature neonates. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:35-9.

30. Kawahara K, Yokoya S. Establishment of reference intervals of thyrotropin and free thyroid hormones during the first week of life. *Clin Pediatr Endocrinol* 2002;11:1-9.
31. Marwaha RK, Tandon N, Desait A, Kanwar R, et al. Reference ranges of thyroid hormones in normal Indian school-age children. *Clin Endocrinol* 2008;68:369-74.
32. Jensen E, Petersen P, Blabjerg O, Hansen PS, et al. Establishment of a serum thyroid stimulating hormone (TSH) reference interval in healthy adults. The importance of environmental factors, including thyroid antibodies. *Clin Chem Lab Med* 2004;42:824-32.
33. Osti MR, Mathieu S, Botto C, Bezombe M, Calvo ML. Valores de referencia para TSH (IRMA) y T4 total (RIA) durante el primer mes de vida. *Revista Fac de Bioquímica y Ciencias Biológicas FABICIB* 1997; 1: 81-84. [Acceso: 26 de diciembre de 2011]. Disponible en: <http://biblioteca-virtual.unl.edu.ar:8180/publicaciones/handle/1/712>.
34. Griffiths KD, Virdi NK, Rayner PHW, Green A. Neonatal Screening for congenital hypothyroidism by measurement of plasma thyroxine and thyroid stimulating hormone. *Br Med J* 1985;291:117-20.
35. Delange F, Camus M, Winkler M, Dodion J, Ermans AM. Serum Thyrotrophin determination on day 5 of life as screening procedure for congenital hypothyroidism. *Arch Dis Child* 1977;52:89-96.

De los tiempos

Ocurre que en ese devenir al que los humanos llamamos tiempo y que suponemos que es algo consecutivo, un día tras otro, un año tras otro y así siempre, a veces, con la fuerza de lo inesperado, en el presente se cuelan retazos de lo vivido anteriormente, de manera que parecería que no está tan lejos como creemos. A todos nos cuesta asumir que envejecemos porque acumulamos tiempo en nuestro cuerpo y ello tal vez no es tanto como perder la juventud, sino que, sintiéndonos la misma persona de siempre, el espíritu no envejece, al menos no al mismo ritmo que el cuerpo. De manera que los retazos vividos viajan con nosotros en nuestro equipaje y de manera tal que no nos sorprende un recuerdo de veintitantos años anteriores como si fuera del día antes y nos obliga a hacer un auténtico esfuerzo para volver a la realidad del presente.

Dada la fuerza evocadora de esos reencuentros de nuestras vivencias, se podría pensar que lo que importa realmente tiene la tendencia de ir presentándose de vez en cuando en nuestro imaginario para que no se nos olvide esa especie de timón que dirige nuestra nave interior. Resulta difícil de explicar, pero sucede que el recuerdo tiene que ver con la intensidad de lo vivido y la intensidad tiene que ver, a su vez, con la impronta que nos causó la vivencia en cuestión, sea de amor o de conocimiento, o de lucidez en algunos aspectos del vivir. Tal vez estemos hechos de retazos, como esas colchas campesinas, de momentos intensos aderezados con algunas puntadas del tejido conectivo hecho de tiempos neutros.

No tenemos más que el presente, ya que el pasado se fue y el futuro todavía no ha llegado, pero ese presente se me figura como un mosaico imperfecto e inacabable donde se hallan dibujados esos momentos en que la vida cobra un gran sentido sin saber por qué. Tal vez el sentido de la vida tenga que ver sólo con vivirla de la manera que logremos hacerlo con lo que somos, y justamente ese vivir nos va transformando también en lo que vamos siendo. Y no más que eso, que ya es bastante.

R. MARGARIT,
psicóloga y escritora