

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
Sección Departamental de Fisiología (Fisiología Animal)



**Funciones tiroidea y suprarrenal materna y fetal, durante la
gestación y el parto: correlación con el desarrollo fetal**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

María Mercedes Aramendi Ramos

Directores

Antonio González González

Pilar González Gancedo.

Madrid

ISBN: 978-84-8466-805-3

© María Mercedes Aramendi Ramos, 1992

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
SECCION DEPARTAMENTAL DE FISIOLOGIA ANIMAL
HOSPITAL LA PAZ

FUNCIONES TIROIDEA Y SUPRARRENAL, MATERNA Y FETAL, DURANTE LA
GESTACION Y EL PARTO: CORRELACION CON EL DESARROLLO FETAL

M^a Mercedes Aramendi Ramos

Junio 1992

Memoria presentada por la licenciada
M^a Mercedes Aramendi Ramos, para optar
al grado de Doctor en Farmacia.

Madrid, 21 de Junio de 1992

M^a Mercedes Aramendi Ramos



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
SECCION DEPARTAMENTAL
DE FISIOLOGIA ANIMAL

ROCIO MUÑOZ CALVO, DIRECTORA DE LA SECCION DEPARTAMENTAL DE FISIOLOGIA ANIMAL
DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

C E R T I F I C A: Que la licenciada en Farmacia D^a. Mercedes Aramendi Ramos,
ha realizado bajo mi direccion conjunta y supervisión el
trabajo que presenta como Tesis Doctoral: "Funciones tiroi
dea y suprarrenal materna y fetal durante la gestación y
el parto: correlación con el desarrollo fetal".

Garantizo las técnicas empleadas así como los resultados.

Y para que conste y surta los efectos oportunos firmo el
presente certificado en Madrid a veintitres de Junio de
mil novecientos noventa y dos.

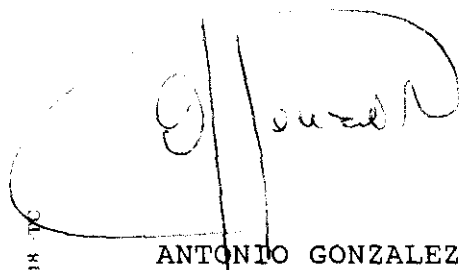
A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'R. Muñoz Calvo', with a long horizontal flourish underneath.

D. Antonio González González, Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital La Paz, y Profesor Titular de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, y Dña. Pilar González Gancedo, Jefe de Servicio del Laboratorio de Bioquímica del Hospital La Paz,

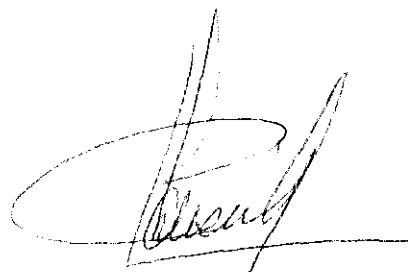
CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado: "FUNCIONES TIROIDEA Y SUPRARRENAL MATERNA Y FETAL DURANTE LA GESTACION Y EL PARTO: CORRELACION CON EL DESARROLLO FETAL", presentado por Dña. M^a Mercedes Aramendi Ramos, ha sido realizado bajo nuestra dirección, considerándolo apto para ser admitido como Tesis Doctoral.

Y para que conste, a los efectos pertinentes, firmamos el presente certificado en Madrid, a veintitrés de Junio de 1992.



ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ



PILAR GONZALEZ GANCEDO

AGRADECIMIENTOS

-A la Dra. Dña. Pilar González Gancedo, por su confianza, estímulo, orientación y apoyo, y por haber permitido la realización de este trabajo.

-Al Dr. D. Antonio González González, por su espíritu crítico y sus consejos, durante el desarrollo de la presente memoria.

-A la Dra. Dña. Rocío Muñoz Calvo, por aconsejarme de forma precisa sobre el tema.

-Al Dr. D. Andrés Moya, del Servicio de Ginecología, por haber hecho posible este trabajo, con su valiosa colaboración.

-A la Dra. Dña. M^a Luisa Argente, del Servicio de Ginecología, por su cooperación en la obtención de algunas muestras.

-A la Dra. Dña. Cristina Grande Aragón, del Servicio de Bioquímica, por facilitarme la revisión de Historias Clínicas y la obtención de unas muestras concretas, procedentes de mujeres gestantes.

-A las A.T.S., Dña. Elia de Guzmán y Dña. Melchora Torres, del Servicio de Bioquímica del Hospital La Paz, por su colaboración en la determinación del Sulfato de Dehidroepiandrosterono-

na.

-A las Auxiliares de Clínica, Sara López y Soledad Vázquez, del Servicio de Bioquímica del Hospital La Paz, por su eficaz ayuda.

-A los Drs. D. Miguel Angel Américo González, Jefe de Servicio y Dña. Gloria Galera Moreno, del Servicio de Laboratorio, del Ambulatorio Hermanos Miralles, mi lugar de trabajo, por la comprensión demostrada, durante la realización de la tesis.

A mis padres

INDICE

1.-	INTRODUCCION.....	1
2.-	REVISION BIBLIOGRAFICA.....	4
2.1.-	<u>CRECIMIENTO FETAL</u>	4
2.1.1.-	<u>Recuerdo Histórico</u>	4
2.1.2.-	<u>Factores reguladores</u>	5
2.1.2.1.-	Factores genéticos.....	5
2.1.2.2.-	Factores ambientales.....	6
2.1.2.3.-	Factores endocrinos.....	6
2.1.2.3.1.-	Hormonas maternas.....	7
2.1.2.3.2.-	Hormonas placentarias.....	7
2.1.2.3.3.-	Hormonas fetales.....	10
2.1.2.4.-	Otros factores.....	14
2.1.3.-	<u>Evaluación del crecimiento</u>	15
2.2.-	<u>FACTORES DE CRECIMIENTO</u>	19
2.2.1.-	Somatomedinas (IGF-I e IGF-II).....	19
2.2.2.-	Factor de crecimiento epidérmico (EGF).....	22
2.2.3.-	Factor de crecimiento nervioso (NGF).....	22
2.2.4.-	Factor transformador del crecimiento (TGF- β).....	23
2.2.5.-	Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).....	23
2.3.-	<u>RELACION HORMONAS-FACTORES DE CRECIMIENTO</u>	25
2.3.1.-	Hormonas Tiroideas.....	25
2.3.2.-	Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	25
2.4.-	<u>GESTACION</u>	26
2.4.1.-	Función Tiroidea Materna.....	26

2.4.1.1.- Relación Materno-Fetal.....	29
2.4.2.-Tiroides Fetal.....	31
2.4.3.- Suprarrenal Materna.....	36
2.4.3.1.- Relación Materno-Fetal.....	39
2.4.4.- Suprarrenal Fetal.....	40
2.5.- <u>PARTO:Implicación Materna y Fetal</u>	44
3.- OBJETIVOS.....	47
4.- MATERIAL Y METODOS	48
4.1.- <u>Material</u>	48
4.1.1.- <u>Descripción de la población</u>	48
4.1.1.1.- Gestantes estudiadas durante el embarazo.....	48
4.1.1.2.- Gestantes estudiadas en el momento del parto....	50
4.1.2.- <u>Determinaciones Hormonales</u>	52
4.1.2.1.- Sangre Materna.....	52
4.1.2.2.- Sangre de Cordón Umbilical.....	52
4.2.- <u>Métodos</u>	53
4.2.1.- <u>Metodología analítica</u>	53
4.2.1.1.- Tiroxina Total.....	53
4.2.1.2.- Tiroxina Libre.....	54
a)Método Directo (Análogo).....	54
b)Método Secuencial.....	55
4.2.1.3.- Triiodotiroxina Total.....	56
4.2.1.4.- Tirotropina.....	56
4.2.1.5.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	57

4.2.2.- <u>Control de calidad</u>	59
4.2.3.- <u>Sistemas de contaje isotópico</u>	59
4.2.4.- <u>Metodología estadística</u>	59
4.2.4.1.- Análisis de distribución de población.....	59
4.2.4.2.- Análisis estadístico de los datos.....	59
4.2.4.3.- Estudio de variabilidad.....	60
5.- RESULTADOS.....	62
5.1.- <u>GESTACION</u>	62
5.1.1.- Tiroxina Total.....	62
5.1.2.- Tiroxina Libre.....	64
a) Método Directo (Análogo).....	64
b) Método Secuencial vs. Método Directo.....	66
5.1.3.- Triiodotiroxina Total.....	69
5.1.4.- Tirotropina.....	71
5.1.5.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	79
5.2.- <u>Factores que influyen durante la gestación</u>	81
5.2.1.- Componentes de varianza: variabilidad biológica....	81
5.2.2.- Factores perinatales.....	85
5.3.- <u>CURVAS DE NORMALIDAD GESTACION-PARTO</u>	95
5.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	97
5.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	101
5.4.- <u>DETERMINACIONES HORMONALES EN EL PARTO</u>	103
5.4.1.- <u>Factores perinatales</u>	103
5.4.1.1.- <u>Consumo de Tabaco</u>	103

5.4.1.1.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	103
5.4.1.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	107
5.4.1.2.- <u>Edad Gestacional</u>	108
5.4.1.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	108
5.4.1.2.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	129
5.4.1.3.- <u>Tipo de Parto</u>	135
5.4.1.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	135
5.4.1.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	148
5.4.1.4.- <u>Peso Fetal</u>	151
5.4.1.4.1- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	151
5.4.1.4.2.-Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	174
5.4.1.5.- <u>Sexo Fetal</u>	181
5.4.1.5.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	181
5.4.1.5.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	189
5.4.1.6.- <u>Crecimiento Fetal normal y patológico</u>	191
5.4.1.6.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	191
5.4.1.6.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	207
6.- DISCUSION.....	210
6.1.- <u>GESTACION</u>	210
6.1.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	210
6.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	227
6.2.- <u>Factores que influyen durante la gestación</u>	230
6.2.1.- Variabilidad Biológica.....	230
6.2.1.1.- Hormonas Tiroideas maternas y Tirotropina.....	230

6.2.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	233
6.2.2.- Factores Perinatales.....	235
6.2.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina	235
6.2.2.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	239
6.3.- <u>CURVAS DE NORMALIDAD GESTACION-PARTO</u>	240
6.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina	240
6.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	245
6.4.- <u>DETERMINACIONES HORMONALES EN EL PARTO</u>	247
6.4.1.- <u>Factores perinatales</u>	247
6.4.1.1.- <u>Consumo de Tabaco</u>	247
6.4.1.1.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	247
6.4.1.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	250
6.4.1.2.- <u>Edad gestacional</u>	252
6.4.1.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotroipna.....	252
6.4.1.2.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	265
6.4.1.3.- <u>Tipo de parto</u>	268
6.4.1.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	272
6.4.1.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	272
6.4.1.4.- <u>Peso Fetal</u>	275
6.4.1.4.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	275
6.4.1.4.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	279
6.4.1.5.- <u>Sexo Fetal</u>	281
6.4.1.5.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	281
6.4.1.5.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	283
6.4.1.6.- <u>Crecimiento Fetal Normal y Patológico</u>	284

6.4.1.6.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.....	284
6.4.1.6.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.....	290
7.- CONCLUSIONES.....	292
8.- BIBLIOGRAFIA.....	295

ABREVIATURAS

ACTH:Hormona adrenocorticotropa.

ANOVA:Análisis de varianza.

AU:Arteria umbilical fetal.

CBG:Globulina transportadora de cortisol ó transcortina.

CIA:Crecimiento intrauterino aumentado.

CIR:Crecimiento intrauterino retardado.

cpm:cuentas por minuto.

CRF:Factor hipotalámico liberador de corticotropina.

CVa:Coeficiente de variación analítico.

CVg:Coeficiente de variación interindividual.

CVi:Coeficiente de variación intraindividual.

DC:Diferencia crítica.

DHEA:Dehidroepiandrosterona.

EGF:Factor de crecimiento epidérmico.

ESM:Error standard de la media.

FGF:Factor de crecimiento de los fibroblastos.

FSH:Hormona folículo estimulante.

GH:Hormona del crecimiento.

hCG:Gonadotropina coriónica humana.

hPL :Lactógeno placentario humano.

HTA:Hipertensión arterial.

IGF:Factor de crecimiento insulín dependiente.

IH:Indice de heterogeneidad.

Ii: Índice de individualidad.
LH: Hormona luteotrópica.
NGF: Factor de crecimiento nervioso.
PRL: Prolactina.
rT3: Triiodotiroxina reversa.
SDHEA: Sulfato de dehidroepiandrosterona.
SM: Sangre materna.
SP1: Proteína 1 específica del embarazo.
T3T, T3: Triiodotiroxina.
T4L: Tiroxina libre.
T4T, T4: Tiroxina total.
TBG: Globulina transportadora de Tiroxina.
TBPA: Prealbúmina, transportadora de Tiroxina.
TGF- β : Factor transformador de crecimiento.
TRF: Factor hipotalámico liberador de Tirotropina.
TSH: Tirotropina.
VU: Vena umbilical fetal.

1.- INTRODUCCION

1.- INTRODUCCION

Durante la gestación, aumenta la actividad de la glándula tiroidea, y se producen algunos signos que recuerdan al hipertiroidismo, ya que el volumen glandular y metabolismo basal están incrementados.

Es frecuente, la observación de patrones hormonales que corresponden a hiperactividad tiroidea y que cuestionan si la mujer es eutiroides durante el embarazo (Skjöldebrand 1982, Belchetz 1987).

Se considera, que la gestación es un factor de riesgo para la glándula tiroidea, en especial si se trata de mujeres aparentemente normales que presentan una anomalía tiroidea en estado subclínico. Actualmente, ya se está considerando la utilidad de su despistaje sistemático (Glinoeer 1991a). Los cambios inducidos por el estado de gestación, pueden estimular tanto la remisión como la exacerbación de una enfermedad tiroidea preexistente (Lowe 1991).

Por lo tanto, cobra de nuevo relevancia, el establecimiento, con las nuevas metodologías (más sensibles y específicas), de los valores de referencia apropiados, en función de los cambios que se producen durante la gestación, sobre la economía tiroidea materna normal.

Es necesario también conocer las posibles interrelaciones madre-feto y factores obstétricos (ganancia de peso materno, edad gestacional, peso fetal), ya que las hormonas tiroi-

deas regulan en el organismo joven, el crecimiento y desarrollo. Es conocido, que un estado de déficit de iodo repercute en el desarrollo fetal normal (Danforth 1989, Hetzel 1989a).

Son muchos los enigmas que rodean el proceso del crecimiento fetal intrauterino. Se piensa que no está directamente relacionado con un mecanismo único, sino que podría estar regulado por una complicada interacción multifactorial sobre la base de un ya establecido potencial genético (Han 1989).

De forma general, se considera que el crecimiento intrauterino está fundamentalmente influenciado por estos factores:

- Factores nutritivos, aportados por una adecuada circulación placentaria.

- Factores ambientales (Hábitos maternos).

- Factores endocrinológicos (Hormonas maternas, placentarias y fetales).

En relación a estos últimos, aunque en las primeras semanas de gestación, el feto depende hormonalmente de la madre, a partir de la duodécima, se puede decir que constituye una unidad funcional independiente.

Las hormonas promotoras del crecimiento intraútero, pueden diferir de las que tienen importancia en la vida postnatal.

Recientemente, se ha descrito la importancia de los factores de crecimiento, potentes mitógenos, en el desarrollo fetal, así como sus relaciones con la actividad tiroidea (Mitchell 1989, Minuto 1989) y suprarrenal (Garnier 1990a).

El embarazo, está asociado con un marcado aumento de hormonas tiroideas totales, respecto a los valores propios de mujer no embarazada (Skjöldebrand 1982, Hassan 1991). Sin embargo, la situación no es totalmente clara en lo que respecta a la variación de los valores de Tiroxina Libre (T4L) (Kimura 1990, Roti 1991) y de Tirotropina (TSH) (Price 1990, Glinoe 1990), tanto durante el embarazo, como en el parto (John 1987, Mitsuda 1990).

Igualmente, existe controversia en cuanto al papel de las glándulas suprarrenales en el crecimiento fetal (Lee 1989, Garnier 1990a). La variación de su factor de secreción mayoritario, el Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA), a lo largo de la gestación, aunque ha sido en parte motivo de investigación (Takayama 1983, O'Leary 1991), no tiene aclarada su influencia en el desarrollo intrauterino.

Habitualmente, en el feto que crece bien, la mortalidad perinatal es escasa. Sin embargo, este índice es de 4 a 8 veces superior si existe una anomalía en su desarrollo y crecimiento. Una razonable prevención de este efecto, se basaría en una detección precoz.

2.- REVISION BIBLIOGRAFICA

2.1- CRECIMIENTO FETAL

2.1.1.- Recuerdo Histórico.

El crecimiento humano, ha sido siempre un debatido motivo de estudio, sobre todo desde la perspectiva neonatal. Respecto a la vida intrauterina, las investigaciones no son tan proliferas, aunque ya Aristóteles (384-322 ac) en su obra "De generatione animalium", atribuye a los fetos masculinos una mayor rapidez de crecimiento.

Hasta el Renacimiento, no se intenta buscar una mayor explicación y por primera vez Jean Fernel (1497-1558), utiliza la palabra "Fisiología", como nombre de una parte de su obra general de "Medicina", en la que se pregunta sobre el crecimiento pre y postnatal.

Los primeros estudios sobre el crecimiento, datan del siglo XIX. Adolph Quetelet (1796-1874), lo relaciona con explicaciones matemáticas, y en 1842, publica unas tablas con el modelo matemático en peso y altura correspondiente a niños y niñas, desde el nacimiento hasta alcanzar el completo desarrollo.

Las primeras observaciones sobre las dimensiones fetales datan de 1860, fecha en que se empiezan a construir las primeras curvas de crecimiento sobre el periodo fetal, con los datos obtenidos a partir de abortos y de recién nacidos.

En 1909, Stratz, publica las curvas de peso y crecimiento

correspondientes al periodo fetal completo (Tanner 1981 a) basándose en medidas antropométricas de fetos recién nacidos.

Desde entonces, y hasta la actualidad, con la introducción de métodos ultrasonográficos, que permiten el estudio in útero durante la gestación, se han ido perfeccionando estas curvas (Rodeck 1988).

En cuanto a las razones fisiológicas del crecimiento, desde el punto de vista endocrinológico, no se comienza el estudio hasta cerca de mediados del siglo actual (1940). A partir de los años 1960-1970, con la aparición de ensayos químicos fiables, se realizan las primeras investigaciones hormonales, en un principio aplicadas a la población infantil, y al periodo puberal (Tanner 1981 b).

2.1.2.- Factores reguladores.

Existe una interacción, entre el factor genético del embrión y los factores epigenéticos ó ambientales que alteran la expresión del genoma (Han 1989).

2.1.2.1.- Factores Genéticos

El genoma regula y guía el crecimiento y desarrollo del embrión y feto en un sentido predeterminado, y durante este trayecto, genes específicos se activan y desactivan en etapas determinadas de la vida embrionaria y fetal. En estas fases, es cuando los factores epigenéticos, pueden influenciar el creci-

miento, por su efecto sobre el patrón normal de expresión genética (genes promotores e inhibidores).

2.1.2.2.- Factores ambientales

Son factores relacionados con los hábitos maternos y que se ha visto que pueden afectar el alcance de un adecuado peso al nacer. Se consideran los siguientes factores de riesgo:

- Edad materna (menor de 18 años y mayor de 35) (Fescina 1983).
- Paridad, nivel socioeconómico, raza (Seidman 1988, Gürson 1979).
- Hábitos maternos: Tipo de trabajo (Launer 1990), tabaco, nutrición, trastornos metabólicos e ingesta de medicamentos ó drogas (Seidman 1988, Snow 1989).

2.1.2.3.- Factores endocrinos

La fisiología endocrina fetal, difiere en muchos aspectos de la endocrinología de la vida postnatal y los mecanismos reguladores del crecimiento fetal no siguen exactamente el esquema que se observa tras el nacimiento (Mazlan 1990).

Los órganos endocrinos fetales, son funcionales hacia finales del primer trimestre del embarazo. A partir de entonces el feto es autosuficiente, desde el punto de vista hormonal (Liggins 1982). Pero no se puede olvidar que a pesar de ello no es una entidad independiente y que existen tres compartimentos relacionados entre sí:

-1) Materno.

-2) Placentario.

-3) Fetal.

2.1.2.3.1.- Hormonas maternas

Actúan de una manera indirecta:

1) Manteniendo los niveles sanguíneos de glucosa y de otros nutrientes que afectan el metabolismo y desarrollo fetal (Müller 1988, Peck 1991, Sadler 1988).

2) Manteniendo una adecuada perfusión placentaria, nivel en el que participarían las catecolaminas, angiotensina II y prostaglandinas (Giussi 1981).

2.1.2.3.2.- Hormonas placentarias

La placenta es un lugar de intercambio, nutrición y homeostasis fetal. Tiene además funciones como órgano endocrino, esenciales para el mantenimiento del embarazo.

La placenta humana, es de tipo hemocorial (Palacín Prieto 1988), separa las circulaciones fetal y materna y controla la transferencia de moléculas y gases.

El feto se une a ella mediante el cordón umbilical, que contiene tres vasos: dos arterias y una vena. La sangre fetal con bajo contenido en oxígeno, fluye hacia la placenta a través de las dos arterias umbilicales. Retorna al feto enriquecida en oxígeno a través de la vena umbilical (Williams 1973a).

En la placenta, se metabolizan hormonas maternas y fetales y se intercambian sustancias en ambos sentidos: madre-feto y feto-madre (Diczfalusy 1974). Se sintetizan hormonas especí-

ficas y péptidos cuya estructura y propiedades biológicas están relacionadas con las hormonas hipofisarias e hipotalámicas (Thoulon 1989). Estas hormonas penetran a circulación fetal y materna, pero no necesariamente en el mismo grado (Williams 1973 b).

Algunas hormonas placentarias han sido relacionadas con el crecimiento fetal:

-Lactógeno Placentario (hPL)

Llamado también somatomamotropina coriónica, es una glicoproteína (Pm 22000), cuya estructura y propiedades biológicas están relacionadas con la hormona del crecimiento (Fisher 1986).

Es secretado por el sincitiotrofoblasto y su concentración en plasma materno incrementa, en relación al crecimiento de la placenta.

Recientemente, se ha descrito, la presencia de receptores de GH en tejido fetal (hígado y músculo), y que el hPL posee ciertas acciones somatotrópicas como es el estímulo de la liberación de somatomedinas (IGF-I) en cultivo de fibroblastos procedentes de fetos humanos de 13 a 19 semanas (Hill 1988).

Está relacionada con el peso fetal, pero se desconoce si es un factor directo de crecimiento (Langhoof-Roos 1989).

-Gonadotropina Coriónica Humana (hCG)

Es una hormona glicoproteica (Pm 36000-40000), constitui-

da por dos subunidades α y β , estructuralmente relacionadas con la hormona Folículo estimulante (FSH), Luteotrópica (LH) y Tirotropina (TSH).

Se sintetiza en el sincitiotrofoblasto y se secreta a circulación materna a través de la interfaz villosa. Su detección en suero de mujer embarazada es muy precoz. Alcanza el máximo entre las semanas 8^a-10^a y luego se detecta otro pequeño pico entre las semanas 18 y 35 (Lachlan 1988).

Se transfiere al líquido amniótico a través de dos rutas (Cuckle 1991):

- 1) Indirecta: Pasa al feto a través de la vena umbilical y del feto al líquido amniótico, por la orina.
- 2) Directa, por difusión desde la placenta.

Sus funciones principales son: mantener el cuerpo lúteo y estimular la función testicular fetal y adrenal, así como la producción de progesterona en la placenta (Fisher 1986).

No se relaciona directamente con el crecimiento, pero es esencial para mantener el embarazo.

Recientemente, se ha confirmado que la hCG tiene actividad tirotrópica en la mujer embarazada normal (Yoshimura 1991)

-Otras hormonas placentarias.

Existen otras hormonas placentarias cuyo papel fisiológico no es bien conocido.

Entre ellas, se ha descrito un péptido similar a la GH y

diferente del hPL (Hennen 1987, Frankenne 1988), que bioquímicamente corresponde a una variante de la GH codificada por el gen GH-V y cuya actividad se correlaciona con la somatomedina C (anabólica) (Caufriez 1990). Se elaboran también en la placenta distintos factores liberadores hipotalámicos como GnRh (factor liberador de gonadotropinas), CRF (factor liberador de corticotropina) y somatostatina (Ringler 1990).

En cuanto a la síntesis de hormonas esteroideas, la placenta es una glándula incompleta ya que necesita de la colaboración fetal y materna para su producción (Siiteri 1966).

Estrógenos y progesterona no se relacionan directamente con el crecimiento fetal. El estriol, junto con la hPL, se ha relacionado con las variaciones de peso fetal (Giussi 1981).

2.1.2.3.3.- Hormonas fetales

Están en menor ó mayor grado implicadas en el control del crecimiento, por sus efectos metabólicos (Jones 1985).

-Insulina

La insulina de origen fetal, modula el metabolismo de la glucosa, factor limitante aportado por la sangre materna (Jones 1988), y esencial para el crecimiento. En este sentido, la insulina ejerce un papel como posible "hormona del crecimiento". Se ha demostrado que existe asociación entre nivel circulante de insulina y peso fetal (Kaplan 1972, Susa 1984).

-Hormona del Crecimiento (GH)

La GH es ya detectable desde la 9ª-10ª semana de gestación. Los niveles fetales, son más elevados que los observados en adultos (Goodyer 1987).

Está relacionada genéticamente con el hPL (ó hCS). Pertenecen a una familia de genes muy similares, alineados en la misma orientación transcripcional, en una distancia de 55 Kb sobre el brazo largo del cromosoma 17. Son: el gen hGH-N (expresado por las células somatotropas de la hipófisis), y los genes hCS-L, A, V y B expresados por el sincitiotrofoblasto de la placenta (Parks 1989).

La secreción de la hormona del crecimiento, está influenciada por factores neuroendocrinos estimulantes e inhibidores (De Gennaro 1989, Vance 1990).

La secreción de GH fetal, es dependiente del hipotálamo del feto, ya que el factor liberador de GH materno, no es capaz de atravesar la placenta (De Zegher 1990).

A pesar de los elevados niveles de GH en el feto, su función reguladora del crecimiento no es importante, probablemente, debido a una inmadurez de receptores (Gluckman 1988, Hatemi 1989a).

-Prolactina (PRL)

Los niveles circulantes de PRL en el feto, están controlados por su propia hipófisis fetal (Saltzman 1986). Son mayores en neonatos que en adultos (Badawi 1978).

Existen dos variantes de PRL: no glicosilada y glicosilada. En la mujer gestante, y según avanza la gestación, aumenta la forma glicosilada (Coshen 1990).

Durante el embarazo, la PRL se origina en tres compartimentos: hipófisis materna, hipófisis fetal y en la decidua y membranas, la cual se vierte al líquido amniótico (Saltzman 1986).

La PRL ejerce acción osmorreguladora, lactogénica y moduladora de las acciones endocrinas de otras hormonas (Josimovich 1983), contribuyendo, en situaciones patológicas como la diabetes, a un retardo en el alcance de la madurez pulmonar fetal (Saltzman 1986), cuando los niveles están disminuidos.

-Hormonas Tiroideas

Participan en la maduración ósea del feto, en particular a nivel de epífisis, afectando moderadamente el crecimiento longitudinal (Thoulon 1989).

Las Hormonas Tiroideas están relacionadas con el desarrollo normal del pulmón, intestino, cerebro (Lucas 1988), y metabolismo óseo (Arosón 1990, Rossi 1990, Sánchez-Ufarte 1990).

- Hormonas Esteroideas

Cortisol: Estimula la actividad de enzimas intestinales, la maduración del epitelio intestinal y la producción del surfactante pulmonar (Torres 1984).

El exceso de corticosteroides, ejerce efectos negativos

para el crecimiento (Síndrome de Cushing y retardo de crecimiento en niños). Se atribuye, a una inhibición transitoria de la secreción de GH ó a un estímulo de la liberación de inhibidores de somatomedinas ó a una inhibición del metabolismo del colágeno en tejidos periféricos (procolágeno I) (Hyams 1988).

Hormonas Sexuales: El crecimiento fetal también está influenciado por el efecto anabólico de las hormonas sexuales: -Los estrógenos, con acciones antagónicas (inhiben crecimiento placentario, estimulan crecimiento óseo y las contracciones del miometrio).

-Los andrógenos, actuando en colaboración con los estrógenos (acciones anabólicas). Son responsables de la diferenciación sexual en el primer trimestre de la gestación (Rosenfield 1972).

El Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA), es el producto de secreción mayoritario de la corteza suprarrenal. Se sintetiza en la zona fetal y se utiliza por la placenta para la síntesis de Estriol. En 1964, Smith describió en niños un síndrome relacionado con retardo del crecimiento y retardo mental (Síndrome de Smith-Lemli-Opitz) (Chasalow 1985). Esta anomalía, parece estar relacionada con un defecto en el metabolismo de esteroides, y se han encontrado niveles muy elevados de SDHEA.

Aunque existen distintas opiniones al respecto, se han descrito también niveles de SDHEA elevados en niños prematu-

ros (Forest 1980).

2.1.2.4.- Otros factores

En la evaluación del crecimiento fetal, considerando como referencia del mismo, el peso del recién nacido, se han identificado numerosas circunstancias relacionadas con el mismo. Entre ellas están:

a)-Valoración del grado de nutrición. Se evalúan los cambios hemodinámicos y diferencias metabólicas de los recién nacidos de bajo peso (Mortensen 1988, Boehm 1989). Se ha propuesto la determinación de Transferrina como factor de crecimiento celular y de nutrición (Pré 1989).

b)-Valoración del metabolismo óseo. Se ha valorado la fosfatasa alcalina placentaria, como enzima con valor predictivo, en el screening durante el embarazo, para detectar recién nacidos de bajo peso (Brock 1988). También se ha sugerido, la valoración de osteocalcina (Rodin 1989) (marcador de síntesis ósea). Su determinación no tiene valor durante el embarazo (niveles no detectables desde el segundo trimestre), pero sí es de utilidad en el seguimiento de la normalización del desarrollo estatura-ponderal de los recién nacidos prematuros (Covi 1988).

c)-Valoración de proteínas de origen placentario. Se sinteti-

zan en la placenta, y se han utilizado para detectar precozmente anomalías en el crecimiento. Entre ellas destacan la Taurina placentaria (Ghisolfi 1989), SP1 (Schwangereschafsprotein 1) y el PAPP-A (proteína plasmática asociada al embarazo) (Westergaard 1984a,b,c).

2.1.3.- Evaluación del crecimiento.

El crecimiento fetal normal, es el resultado de una multiplicación celular sin interferencias, que incluye la división celular, diferenciación y síntesis de principios inmediatos, enzimas y hormonas que dan como producto final un recién nacido a término, en el que se ha expresado totalmente todo su potencial genético (Fescina 1988, Hintz 1987).

El control fisiológico del crecimiento, es muy complejo, pudiendo variar los mecanismos de regulación en función del tejido y la fase de desarrollo. La velocidad de crecimiento más rápida ocurre durante el segundo trimestre de gestación, momento a partir del cual, el crecimiento tiende a disminuir uniformemente.

La evaluación del crecimiento fetal intraútero, se basa fundamentalmente en el estudio ecográfico de las medidas antropométricas fetales.

Tras el nacimiento, se comparan los datos antropométricos del recién nacido (peso, talla, perímetro cefálico, índice pon-

deral) (Fitzhardinge 1989), con los patrones obtenidos de neonatos sanos teniendo en cuenta, la edad gestacional (Herrero de Lucas 1982, González González 1983).

Existe una gran variedad de publicaciones al respecto (Fescina 1983, Ounsted 1985a, Lawrence 1989). En nuestro caso, se han utilizado las tablas de Lubchenco, para ambos sexos y para gemelos mono y dicoriónicos (Lubchenco 1966). Relacionan el peso, la talla, el perímetro cefálico e índice ponderal, con las semanas de gestación (desde la 23 a la 43).

Mediante la utilización de las tablas anteriores es posible definir el crecimiento intrauterino normal (recién nacido cuyos índices antropométricos se encuentran dentro de los percentiles 10 y 90 de la población de referencia a una edad gestacional dada) y diagnosticar un crecimiento patológico:

- a) Crecimiento intrauterino retardado (CIR).
- b) Crecimiento intrauterino aumentado (CIA).

En función de las semanas de gestación, se define como CIR a un recién nacido cuyos datos antropométricos están por debajo del percentil 10 de la población normal (Yogman 1989), y como CIA al recién nacido que sobrepasa el percentil 90, caso frecuente en la diabetes gestacional (Langer 1988).

La detección precoz del CIR es muy importante debido a que es causa de alta morbilidad y mortalidad (Fitzhardinge 1972, Wennergren 1988, Larson 1989). Con el empleo de ultrasonidos, es posible reconocer un crecimiento fetal deficiente,

pero la principal desventaja, es que no siempre se emplea de forma rutinaria, como screening sobre toda gestante.

Igualmente, hay que señalar, que el diagnóstico ecográfico de un crecimiento anómalo, es un hecho tardío, puesto que llegado ese momento, ya muy poco se puede hacer por el feto. Se precisa pues un diagnóstico precoz.

En este sentido, se han intentado establecer factores que ayuden a seleccionar una población de riesgo (Lawton 1988, Sijmons 1989a), y que tienen en cuenta la ganancia de peso materno entre las 28 y 32 semanas, presión arterial, datos de las gestaciones anteriores, historia de enfermedades crónicas ó infecciosas, sangrado actual y hábitos maternos (tabaco).

También se ha intentado el empleo de parámetros bioquímicos, utilizando pruebas que miden la función fetoplacentaria, para detectar el CIR. En un estudio prospectivo, Gerhard (Gerhard 1988), relaciona diversos parámetros (Estriol, Lactógeno Placentario (hPL), fracción β de la Gonadotropina coriónica humana, Proteína 1 específica del embarazo (SP1), 17β Estradiol y excreción urinaria de estrógenos) y su valor pronóstico sobre el desarrollo fetal. Recomienda la determinación de Estriol y hPL en neonatos de alto riesgo. Sin embargo McDowell (1988), cuestiona su validez ya que aunque el hPL es más sensible que el Estriol en la detección de un bajo peso, su sensibilidad sigue siendo muy baja, puesto que contribuye en un bajo porcentaje a la detección del CIR (35%), frente al método ecográfico.

No obstante, la ecografía, con la estimación de diversos índices (diámetro biparietal, longitud fetal, diámetro torácico, diámetro abdominal transverso y longitud de fémur), y cuyas ventajas son evidentes, aunque permite una apreciación muy aproximada in útero del crecimiento fetal, y es inocuo, no proporciona el conocimiento exacto del peso, ni del volumen y superficie fetal (parámetros tridimensionales) (Thoulon 1989).

Tampoco se han obtenido mejores resultados utilizando Doppler (Sijmons 1989b) ó cordocentesis (Porreco 1990).

El diagnóstico final tiene por tanto carácter retrospectivo, y se confirma tras el nacimiento.

2.2.- FACTORES DE CRECIMIENTO

Los Factores de Crecimiento, son sustancias polipeptídicas de pequeño peso molecular, con actividad mitogénica y que estimulan el crecimiento y metabolismo celular.

Están presentes en la circulación materna, fetal y líquido amniótico. En la placenta, existen receptores específicos y también en los tejidos fetales (Haugel de Mouzon 1987). Se sin tetizan generalmente en el mismo tejido donde van a actuar, siguiendo un patrón autocrino ó paracrino (Thoulon 1989).

La vida embrionaria, es un periodo de rápido crecimiento y diferenciación, en el que hasta ahora se ha visto que participan en su control los siguientes factores de crecimiento (Underwood 1984, Hill 1985, Hall 1988, Heath 1989):

- 1)-IGF.
- 2)-EGF.
- 3)-NGF.
- 4)-TGF- β .
- 5)-FGF.

2.2.1.- Somatomedinas (IGF-I e IGF-II).

Las Somatomedinas, o Factores de crecimiento insulino-miméticos, fueron descubiertas en 1957 por Salmon y Daughaday. Desde 1976, se conocen dos formas distintas en suero humano: IGF-I e IGF-II. Son dos polipéptidos con un 62% de homología entre sí, y homólogos a la molécula de proinsulina (regiones A

y B).

Se piensa que un gen ancestral común dió lugar a dos genes, uno codificador para la proinsulina y otro para el IGF. De la duplicación de este último, surgieron el IGF-I (cromosoma 12) y el IGF-II (cromosoma 11) (Le Bouc 1988, Rutanen 1990, Chevenne 1991), siendo este último el de actividad predominante en vida fetal (Underwood 1984, Heath 1989).

Existen receptores específicos en la placenta a partir de las 6 semanas de gestación.

Las somatomedinas, se sintetizan en placenta, hígado y otros tejidos fetales. Tienen actividad mitogénica, estimulante del cartílago y algunas acciones similares a las de la insulina (Phillips 1980, Sara 1980). El IGF-II, tiene actividad mitogénica (fibroblastos humanos) y metabólica (Conover 1987).

Circulan unidas a proteínas transportadoras (BP): IGFBP-1, IGFBP-2 e IGFBP-3 (Rutanen 1990), constituyendo una reserva circulante. Sus acciones, están limitadas por la unión y el modo de unión a proteínas transportadoras (Cianfarani 1989, Holly 1989).

La mayor parte de los tejidos estudiados, poseen receptores específicos. Se considera que actúan como hormonas paracrinas (crecimiento compensatorio y reparador) y endocrinas (crecimiento general) (Nexo 1988).

Existen factores hormonales, que regulan su síntesis como son el cortisol, hormonas tiroideas, hormonas sexuales y prolactina (Chevenne 1991, Le Bouc 1988, Oppizzi 1986). Durante

la vida fetal, la GH hipofisaria no controla la biosíntesis de IGF, y es probable que este papel lo asuma la GH placentaria y el lactógeno placentario (Furlanetto 1978, Merimeé 1982, Clemons 1989).

Los niveles de IGF incrementan durante el embarazo (Luthman 1991) y se correlacionan con el peso fetal y la edad gestacional (Gluckman 1976, Ashton 1978, Wilson 1982a, Haugel de Mouzon 1987).

En relación con la regulación del crecimiento fetal, los bajos niveles de somatomedinas encontrados en el retardo de crecimiento intrauterino, se han relacionado más bien con una alterada nutrición intraútero (Foley 1980).

Otros autores, no encuentran diferencias en los niveles de somatomedinas, en relación al retraso del crecimiento, por lo que se piensa, que existen otros factores que pueden estar implicados en la inhibición del crecimiento fetal (Saaman 1987).

Tampoco se han relacionado las somatomedinas con los niveles de GH (Hatemi 1989b). Se han encontrado niveles incrementados en relación con la macrosomía fetal (Hill WC 1989).

No existen evidencias directas, de la relación IGF-I e IGF-II con el crecimiento y metabolismo fetal (Glückman 1988). Posteriormente, se ha visto que la hipófisis fetal ejerce un control sobre el crecimiento que no es mediado por las somatomedinas (Daughaday 1989). Entre los factores IGF, parece ser que en humanos, el IGF-II es un factor de crecimiento fetal

con importancia durante el primer trimestre de gestación (Chevenne 1991).

2.2.2.- Factor de crecimiento epidérmico (EGF).

El Factor de crecimiento epidérmico (Epidermic growth factor ó EGF), fué descubierto por Cohen (Cohen 1962), como contaminante del NGF (Factor de Crecimiento Nervioso). Se identificó inicialmente como urogastrona (Underwood 1984).

Se detecta actividad de Factor de Crecimiento Epidérmico (EGF), desde la 16ª semana de gestación en tejido fetal humano (riñón y tracto gastrointestinal). A esta edad gestacional, ya existen receptores de EGF en placenta, hígado, pulmón y riñón (Nexo 1988).

Está implicado en procesos de crecimiento y diferenciación durante el desarrollo fetal (Hill 1985). Se encuentra en todos los fluidos biológicos y sus efectos metabólicos están relacionados con la estimulación del transporte de glucosa, glucólisis y síntesis de hCG (Haugel de Mouzon 1987).

2.2.3.- Factor de crecimiento nervioso (NGF).

El Factor de crecimiento nervioso (Nervous Growth Factor ó NGF), es un factor diferenciador, crítico para el desarrollo de neuronas simpáticas y sensoriales, y de importancia en el desarrollo cerebral. Tiene funciones de mantenimiento y diferenciación.

Se ha localizado en placenta y se encuentra en numero-

tos tejidos en la vida postnatal (corazón, cerebro, hígado, riñón pulmón y glándulas submaxilares (Underwood 1984, Hill DJ 1985) Difiere del resto de los factores de crecimiento, en su especificidad. Interacciona con los IGF II e insulina, en la diferenciación y crecimiento de neuronas fetales (Kaplan 1972, Hill D J 1989a).

2.2.4.- Factor transformador del crecimiento (TGF- β)

El Factor transformador del crecimiento (Transforming growth factor ó TGF- β), fué descubierto en líneas celulares tumorales, y recientemente se ha visto que puede tener una función fisiológica, como agente de rápida proliferación celular en el desarrollo fetal.

Se ha identificado en placenta y plaquetas (Hill 1985), tejido conectivo y óseo (Slack 1989). Tiene acción moduladora del crecimiento y estimula en algunos tipos de fibroblasto la producción de fibronectina y colágeno, máximos componentes de la matriz extracelular (Hill D J 1989b).

2.2.5.- Factor de crecimiento de los fibroblastos (FGF).

El Factor estimulante del crecimiento de los fibroblastos (Fibroblast growth factor ó FGF), existe en hipófisis, cerebro, glándulas adrenales y ovario (variante básica). La variante ácida, predomina en cerebro y tejido neuronal (Slack 1989). Se ha demostrado, que es capaz de estimular la proliferación, en líneas celulares de origen mesodérmico y endodérmico.

co (Underwood 1984).

2.3.- RELACION HORMONAS-FACTORES DE CRECIMIENTO.

Los factores de crecimiento, pueden ser considerados, como mediadores hormonales, en el sentido de que modulan, las acciones de las hormonas clásicas, sobre los órganos diana (Underwood 1984).

2.3.1.- Hormonas Tiroideas.

La síntesis de NGF, se encuentra bajo el control de las hormonas tiroideas (Underwood 1984, Hill 1985). También, están relacionadas, con el EGF (Thoulon 1989, Mukku 1984, Kanamori 1989) e IGF (Rappaport 1980, Le Bouc 1988, Clemmons 1989b).

Regulan localmente, junto con otras hormonas (catecolaminas, glucocorticoides) y las somatomedinas, la función de los fibroblastos, productores de las sustancias amorfas y fibrosas del tejido conectivo (Faber 1990).

2.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

El FGF Y EGF estimulan in vitro, la proliferación de cultivos celulares procedentes de la zona fetal y definitiva de las glándulas adrenales (Crickard 1981).

También se conoce que antes de la pubertad, el SDHEA, influye sobre los niveles de somatomedinas (Garnier 1990b).

2.4.- GESTACION.

2.4.1.- Función Tiroidea Materna.

Durante el embarazo, se produce un aumento gradual en el volumen de la glándula tiroidea, relacionado con su mayor vascularización (Loquet 1989, Rassmussen 1989) y con un estado de déficit relativo de iodo, causado por un aclaramiento renal incrementado y una extracción preferencial de iodo por la placenta (Ingbar 1978a, Fortuny 1990, Burrow 1990).

Igualmente, se produce un aumento en el tamaño de la hipófisis, como consecuencia de la hiperplasia de las células lactotropas por acción de la hiperestrogenemia (González 1988).

Se han identificado tres factores que estimulan la secreción tiroidea durante el embarazo (Burrow 1990, Kimura 1990, Glincoer 1990):

- 1) La propia TSH hipofisaria materna.
- 2) La gonadotropina coriónica.
- 3) La TSH coriónica.

Además, durante el embarazo, se producen algunos cambios hormonales, que afectan indirectamente, la fisiología del Tiroidea y han de ser tenidos en cuenta, en la valoración de sus productos de secreción.

Debido al incremento en la concentración de estrógenos, se produce un estímulo hepático de la síntesis de TBG, proteína transportadora de Tiroxina, que se estabiliza hacia las 20-24 semanas (Glincoer 1990, Sjölandebrand 1987, Bartalena 1990).

Tiene como consecuencia, un aumento en la ligazón de T4T y de T3T, elevándose por lo tanto los niveles circulantes de dichas hormonas. Los niveles de TBPA ó transthyretina, permanecen constantes (Sjöldebrand 1982, Hassan 1991). Los niveles de albúmina, descienden según avanza la gestación (Rateliffe 1986, Ball 1989). El porcentaje aproximado de unión de hormonas tiroideas (Hintze 1990) a proteínas transportadoras, es de un 75% (TBG), 15% (TBPA) y 10% (Albúmina).

Las concentraciones maternas de hormonas tiroideas, están pues afectadas por las variaciones de sus proteínas transportadoras, y por la actividad de la glándula, ante estímulos propiamente fisiológicos.

Parece ser, que además se produce también cierta alteración en la función hipotalámica, ya que la administración exógena de T3T en grandes dosis durante el embarazo, no deprime los niveles de T4T circulante a un grado comparable, al que presentan mujeres no embarazadas en tratamiento estrogénico. Entre las semanas 16-20 de gestación, la respuesta al factor TRF es mayor que durante las semanas 6-12, probablemente, por influencia estrogénica (Furth 1983).

Se han descrito distintos patrones de variación, en la concentración de hormonas tiroideas, a lo largo de la gestación.

La Tiroxina Total y la Triiodotiroxina Total, están elevadas, si se comparan con los valores normales de mujeres no gestantes (Guillaume 1985, Price 1989). Según avanza la gesta-

ción, los niveles de T4T, aumentan (Guillaume 1985, Glincoer 1990), disminuyen (Rasmussen 1989) ó permanecen constantes (Burrow 1990, Price 1990), según distintos autores.

Las concentraciones de T3T, a lo largo del embarazo, se ha descrito que aumentan (Gow 1985, Glincoer 1990) ó que no varían (Rasmussen 1989, Burrow 1990).

En cuanto a la fracción libre de Tiroxina (T4L), se ha referido, que durante el embarazo se produce un aumento respecto a las no gestantes (Guillaume 1985, Kimura 1990), una disminución (Parker 1985, Nakayama 1986, Rodriguez Espinosa 1988, Roti 1991), ó que los niveles son estables (Price 1989, Wallace 1990).

Estas variaciones, tienen un significado controvertido, y podrían ser debidas simplemente a razones metodológicas, en función de las variaciones de TBG, albúmina, ó ácidos grasos libres (Stockigt 1983, Spencer 1985, Pearce 1986, Liewendahl 1990, Sapin 1990).

Otros autores estiman, que a pesar de las discrepancias existentes, hay razones para pensar, que el descenso de T4L durante la gestación es un hecho real (Wilke 1982, Wilke 1983, Ball 1989, Price 1989).

En cuanto a la TSH, se ha comunicado que los niveles basales en la gestación, son similares, a los de mujer no embarazada (Price 1989) ó inferiores (Ball 1989, Glincoer 1990), permaneciendo constantes a lo largo de la misma (Gow 1985, Rasmussen 1989), ó aumentando (Glincoer 1990, Price 1990).

Por todo ello, la interpretación de la concentración de hormonas tiroideas durante el embarazo, debe sobre todo ser cautelosa. La T4L y TSH son las determinaciones recomendadas por la Sociedad Americana del Tiroides (Surks 1990).

Dado el profundo efecto del embarazo sobre la función Tiroidea, es importante, el reconocimiento de sus anomalías, ya que una función anormal, interfiere con el inicio, mantenimiento, y normal desarrollo de la gestación.

El hipotiroidismo materno no tratado, está asociado con abortos (Price 1990, Balen 1990, Tamaki 1990). Por otra parte, es conocida la incidencia de hipotiroidismo neonatal en hijos de madres con enfermedad de Graves (Momotami 1986, Davis 1989, Mortimer 1990).

Se ha relacionado la existencia de niveles muy bajos de T4L, junto con TSH elevada respecto a los niveles normales de la gestación, en mujeres preeclámpsicas (Lao 1988, Lao 1990).

La disfunción tiroidea durante el embarazo, se relaciona con el desarrollo de tiroiditis postparto (Jansson 1984, Lervang 1987, Fung 1988, Othman 1990), y psicosis (Stewart 1988).

2.4.1.1.- Relación Materno-Fetal

La placenta, es el medio de comunicación entre madre y feto, y el único punto de unión.

Posee actividad enzimática 3,3',5 desiodasa (T4-5-mono-desiodinasa tipo III), por lo que es capaz de degradar T4T y convertirla en rT3 (hormona inactiva, con cierta acción ter-

mogénica). Es la enzima predominante en vida fetal (Fisher 1990).

La actividad 3,3',5'-desiodasa (T4-5'-monodesiodinasa tipo II), que convierte T4T en T3T, es en la placenta escasa. Se expresa fundamentalmente en cerebro, hipófisis y tejido adiposo pardo. Es la principal enzima responsable del incremento de T3T en los tejidos en que se expresa. Su actividad aumenta en el último tercio de la gestación, y es mayor en los casos de hipotiroidismo (Fisher 1990).

Esto ha sido demostrado tanto en animales como en humanos (Yoshida 1985, Yoshida 1987). Las propiedades enzimáticas de la placenta, podrían ser una de las razones para que no sea efectivo, si es que existe, el paso de hormonas tiroideas maternas al feto.

En general, se ha considerado, que el paso de hormonas tiroideas a través de la placenta, es mínimo, y que la TSH no es capaz de cruzarla. El TRF, sí lo hace, pero no afecta al feto en condiciones fisiológicas (Furth 1983).

En modelos de experimentación animal, se ha demostrado, que las hormonas tiroideas disponibles para el embrión, son en un principio de origen materno (Woods 1984, Morreale de Escobar 1987a), y que la transferencia, también puede ocurrir a término, sobre todo si existe una hipofunción fetal. En este caso, las hormonas maternas serían capaces de mitigar los efectos adversos del hipotiroidismo (Morreale de Escobar 1988a, Morreale de Escobar 1989).

Se ha demostrado también, que la función tiroidea fetal es independiente de la TRH fetal y materna (Tonooka 1978, Obregón 1989a). Estaría gobernada por algún factor TRH-mimético de origen placentario.

En humanos, se ha comunicado recientemente que las hormonas tiroideas maternas, son esenciales para el control metabólico del feto (Kumar 1990), y que los hijos de madres hipotiroideas, sufren retardo de crecimiento intrauterino. La transferencia materna de T4, se regula en placenta, y varía según la carga endógena de Tiroxina fetal, siendo mayor a menor concentración en el feto (Redd Larsen 1989). Se produce paso de hormonas maternas a feto, en caso de hipotiroidismo congénito severo (Vulsma 1989).

2.4.2.- Tiroides Fetal.

Durante la gestación, se distinguen las siguientes fases para llevar a cabo el desarrollo completo (Fisher 1976, Fisher 1981):

- 1) Embriogénesis: aproximadamente hasta la semana 12.
- 2) Maduración hipotalámica: comienza hacia la 4ª-5ª semana de gestación y continúa hasta la 30ª-35ª (Fisher 1981).
- 3) Desarrollo del control neuroendocrino: desde la semana 16 hasta 1 mes de vida postnatal.
- 4) Maduración del metabolismo periférico tisular: desde la semana 30, hasta 1 mes de vida postnatal.

Aunque la actividad del Factor liberador de la Tirotro-

pina (TRF) es ya detectable en tejidos desde la cuarta semana, parece ser que en esta época, el hipotálamo, es poco efectivo como estimulante de la secreción de TSH, ya que entre las semanas 15-20 es cuando empiezan a establecerse las conexiones vasculares con la hipófisis (Pascual Leone 1988).

Durante la vida fetal, las concentraciones de TRF, están elevadas debido a la abundante liberación de este factor por tejidos extrahipotalámicos (Roti 1988).

Paralelamente, la glándula tiroides, relacionada filogenéticamente con el tracto gastrointestinal (Ingbar 1978b), comienza a formarse hacia la cuarta semana de vida embrionaria a partir de un divertículo endodérmico, situado entre la primera y segunda bolsa faríngea (Netter 1980). Desde esta situación, va migrando hasta alcanzar su posición y forma prácticamente definitiva en la 7ª semana, quedando como testigo el conducto tirogloso, que posteriormente se atrofia. Durante la migración, pueden quedar porciones persistentes (tiroides accesorios).

La formación de sustancia coloidal y captación de iodo, comienza hacia la séptima semana, y entre la 10 y la 12ª ya es capaz de sintetizar iodotironinas (Jaffé 1983). Existe correlación entre la maduración morfológica y bioquímica de la glándula tiroides fetal, según se ha visto en estudios con fetos humanos procedentes de abortos (Sinadovic 1986).

El estímulo para la síntesis, parece ser que no depende de la TSH fetal, al menos en la primera etapa ya que la TSH no

empieza a detectarse hasta la semana 11 (Ballabio 1989) ó 13 (Jaffé 1983). Sus niveles incrementan rápidamente hacia las 18-26 semanas (Fortuny 1990). El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo es capaz de responder a estímulos exógenos hacia la semana 30 (Hobel 1990), ya que hasta la mitad de la gestación, la función tiroidea permanece en estado basal (Fisher 1981).

La maduración de receptores es variable en el tiempo y según los tejidos. Aparecen antes en cerebro (T3) e hígado (Fisher 1989).

Utilizando animales como modelo experimental, para el estudio de la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal (Fraser M 1985, Castro 1986a), se ha demostrado la influencia que durante el periodo fetal pueden ejercer las hormonas tiroideas en la maduración (Mesiano 1987, Kan 1987a) y en el crecimiento óseo (Kan 1987b).

Los estudios realizados en humanos, corresponden a exámenes y análisis anatomopatológicos, procedentes de abortos espontáneos ó terapéuticos.

Los niveles hormonales, han sido estudiados en muestras de sangre fetal procedentes del cordón umbilical en el momento del parto.

Más recientemente, se han empleado técnicas de fetoscopia que permiten extraer muestras in vivo a lo largo de la vida intrauterina (Ballabio 1989). Estas técnicas, se realizan cuando está indicado un estudio prenatal (Wenstrom 1990). El grado de conocimiento en humanos, se complementa con los ha-

llazgos obtenidos en circunstancias patológicas.

La actividad secretora del tiroides fetal, comienza a incrementar hacia mediados de la gestación (Sterling 1977, Ballabio 1989).

La hormonogénesis, cualitativamente es completa en la tercera etapa el embarazo, y va dirigida fundamentalmente hacia la producción de T4T y r-T3 (Costa 1986).

El patrón de maduración hormonal fetal, según avanza la edad gestacional, ha sido descrito variablemente según los autores.

La Tiroxina Total, incrementa progresivamente según avanza la edad gestacional (Bernard 1977, Byfield 1978). Hacia las semanas 16-24 (Greenberg 1970), ó 36 (Thorpe-Beeston 1991a), se alcanza el valor adulto. Otros autores, refieren que a las 16-18 semanas, los niveles son inferiores a los registrados a término (Hindmarsh 1987), ó que aún no se han alcanzado los valores del adulto entre las 18-31 semanas (Ballabio 1989). También se ha propuesto, que el incremento es progresivo, según avanza la edad gestacional, hasta llegar a término (Bongers-Shokking 1984, Nagashima 1988, Oddie 1977, Wilson 1982b). Los niveles hormonales, quedarían estabilizados a las 42 semanas (Bernard 1977).

Igualmente, la Tiroxina libre, se ha visto que incrementa según avanza la gestación (Nagashima 1988), alcanzándose concentraciones similares a las del adulto a las 28 (Ballabio 1989) ó 36 semanas (Thorpe-Beeston 1991a).

Los niveles de Triiodotiroxina, aumentan con la edad gestacional, pero sus valores son siempre inferiores a los registrados por el adulto (Thorpe-Beeston 1991a, Bongers-Shokking 1984, Isaac 1979) y muy disminuidos en prematuros (Fitzhardinge 1989).

Respecto a la TSH, se ha descrito que no se correlaciona con la edad gestacional (Bongers-Shokking 1984), que se correlaciona negativamente (Oddie 1977) ó que incrementa según lo hace la edad gestacional, alcanzándose siempre niveles superiores a los observados en la vida adulta (Ballabio 1989, Thorpe-Beeston 1991a). Entre las 16-18 semanas de gestación, los niveles son inferiores en relación a los que presentan los recién nacidos a término (Hindmarsh 1987). Tras el nacimiento, hay una descarga de TSH y se alcanzan los niveles del adulto, a las 72-96 horas (Jacobsen 1977).

Se acepta que el sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo, es autónomo (Greenberg 1970, Fisher 1976), y que se desarrolla independientemente de la influencia materna (Fisher 1981, Penny 1986).

La secreción hormonal tiroidea, está más controlada por el nivel de yoduro que la TSH (Fisher 1981, Cappoen 1989).

Sin embargo, se ha determinado que la TSH fetal responde a la T4L fetal ya desde la 11ª semana (Greenberg 1970), alcanzando la maduración hacia la semana 37 (Hashimoto 1991).

En relación a la capacidad de respuesta ante el estímulo por hormonas tiroideas, se ha comprobado, que en el cerebro fe-

tal humano, ya existen receptores nucleares para dichas hormonas, desde la semana 10-13 de la vida embrionaria (Oppenheimer 1985, Ferreiro 1988).

La alteración de la función tiroidea en la vida fetal, origina trastornos en el desarrollo corporal y cerebral (Imura 1984, Hetzel 1989b).

La detección precoz y tratamiento del hipotiroidismo congénito, además de su efecto sobre el desarrollo mental, evita el retardo del crecimiento, quedando el potencial genético familiar, como determinante mayor de la altura adulta alcanzable por estos niños (Frost 1985, Arosón 1990).

2.4.3.- Suprarrenal Materna.

En el embarazo normal, no se producen grandes cambios morfológicos en la corteza suprarrenal materna, aunque sí existe descrito un aumento de tamaño de la zona fasciculata, como consecuencia de los cambios adaptativos que ocurren en la mujer durante la gestación (Dörr 1989).

Su secreción, es estimulada por la ACTH (hormona adrenocorticotropa), factor hipofisario, cuya secreción es a su vez regulada por el factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF).

No obstante, existen variaciones en la secreción del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal materno, durante la gestación.

El CRF, es un péptido producido en respuesta al stress.

Sus concentraciones son bajas ó indetectables en mujeres normales. Durante la gestación, se elevan drásticamente desde la semana 20 al final del embarazo (Sasaki 1984, Wolfe 1988a). Los mayores niveles, corresponden a embarazos pretérmino, gemelares y cuando existe rotura prematura de membranas (Wolfe 1988b, Wolfe 1990). Los altos niveles detectados en el tercer trimestre de gestación, podrían ser de origen placentario, ya que se ha detectado actividad CRF-mimética en extractos de placentas humanas a término (Shibasaki 1982, Linton 1987).

La ACTH, estimulada por el CRF, tiende a elevarse durante el segundo y tercer trimestre de gestación (Carr 1981, Jeske 1989). A su vez, existe una secreción concomitante de péptidos opioides endógenos, elevándose los niveles de β endorfina según avanza la gestación (Newnham 1893).

La acción de la ACTH, consiste en estimular el paso de colesterol a pregnenolona, actuando a nivel de membrana mediante aumento de los niveles de AMP cíclico. Estando este precursor aumentado, se activa el resto de la esteroidogénesis en la corteza suprarrenal. Para que esto ocurra, se necesita un aporte sanguíneo óptimo de sustratos (acetato, colesterol, glucosa) a la glándula.

Existen 3 receptores de membrana para la ACTH en las tres zonas de la corteza suprarrenal :glomerular (también con receptores para la angiotensina II), fasciculata y reticular.

Los productos principales de secreción son :
1) Mineralocorticoides (zona glomerular).

2) Glucocorticoides (zona fasciculata).

3) Andrógenos: DHEA y SDHEA y en menor cuantía androstenodiona (zona reticular).

Al mismo tiempo que los esteroides, se forman en la corteza, otros productos, que son sus formas sulfatadas. Constituyen material de reserva de las suprarrenales, y también son excretados a circulación, donde son escindidos (SDHEA) por sulfatasas en hígado ó en placenta, y se utilizan para su conversión a otros esteroides.

Durante el embarazo, además del estímulo por ACTH, los cambios en los niveles circulantes de esteroides suprarrenales, se deben al aumento en proteínas transportadoras inducido por el incremento de estrógenos.

La transcortina (CBG), aumenta progresivamente a lo largo de la gestación (Demey-Ponsart 1982). Los niveles de cortisol libre, sin embargo, se elevan durante el embarazo (Carr 1981, Dörr 1989). Parece ser que debido al incremento en progesterona, ésta desplaza al cortisol de sus lugares de unión a CBG, ya que posee una mayor afinidad (Dunn 1981). El aumento de corticosteroides en la gestante es de origen exclusivamente materno (Dörr 1989).

El SDHEA, producto de secreción mayoritario, tiene un aclaramiento metabólico aumentado, respecto a la dinámica observada en no gestantes, y tiende a aumentar según avanza la gestación (Everett 1980). Dicho aclaramiento, está influido no sólo factores placentarios (sulfatasas), sino que también intervie-

nen enzimas maternas de origen hepático (Béliste 1980).

Sin embargo se ha descrito que sus niveles permanecen constantes (Buster 1979, Nahoul 1985), aunque también se ha referido la existencia de niveles disminuidos (O'Leary 1991, Lauritzen 1983).

2.4.3.1.- Relación Materno-Fetal

En la placenta, existe actividad CRF (Wolfe 1988a) y ACTH (Arai 1976). Por sí misma, no es capaz de sintetizar esteroides, para lo que necesita el aporte de sustratos maternos y fetales.

Posee algunas enzimas relacionadas con la biosíntesis de progesterona que permiten la sincronización feto-materna, previo aporte de colesterol (20 α hidroxilasa, 22 epsilon hidroxilasa, 20-22 desmolasa, y 3 β -ol-deshidrogenasa-delta 5-delta 4 isomerasa).

El SDHEA, es hidrolizado a DHEA por acción de las aril-sulfatasas, y previo paso a Delta-4-androstenodiona (3- β -ol-deshidrogenasa delta 5-delta 4 isomerasa) es hidroxilado en posición 19 (19 hidroxilasa) y aromatizado a Estrona (E) y Estradiol (E2).

Por otra parte carece de 16 hidroxilasa, por lo que para poder sintetizar Estriol, necesita el aporte de un precursor procedente del feto: Sulfato de 16 α -OH-DHEA, el cual se metaboliza y aromatiza para formar Estriol y pasar a sangre materna.

Se estima, que la contribución materna para la producción de estrona y estradiol es de un 40-50% y la fetal de un 50-60%. En cambio en la producción de estriol, es fundamental el aporte de SDHEA de origen fetal, que contribuye aproximadamente en un 90%. El feto, en su hígado hidroxila en posición 16α , el SDHEA, para formar $16\text{-OH}\alpha\text{-SDHEA}$ (Bedin 1987). La contribución materna en sí, se ha descrito incluso que representa menos de un 1% (Madden 1976).

La característica principal del compartimento fetal es la conjugación rápida de los esteroides con sulfato y su aporte a la placenta, cuya actividad aril-sulfatasa es muy importante (Perry 1986, Chibbar 1990).

2.4.4.- Suprarrenal Fetal

La corteza suprarrenal fetal, de origen mesodérmico, aparece dividida en dos zonas a partir de la 6^a-7^a semana de gestación. La más interna, ó zona "fetal", está constituida por células eosinófilas, que poseen las características de las células productoras de esteroides. Esta zona fetal, está rodeada de una zona externa "definitiva", formada por células basófilas y muy semejantes a las de la zona glomerular adulta.

El peso de la suprarrenal fetal aumenta desde 100 mg en la 10^a semana de gestación hasta alcanzar 2 gramos en la 20^a semana.

En la zona definitiva, aparecen hacia la semana 30, los esbozos característicos de la corteza suprarrenal adulta (Du-

rand 1987, Sizonenko 1989). El ritmo máximo de crecimiento ocurre después de la semana 34.

La suprarrenal fetal, va aumentando su sensibilidad a la ACTH, según avanza la gestación. Los mayores niveles de ACTH fetal, se registran antes de la semana 34 (Winters 1974).

Los fetos humanos anencefálicos, tienen atrofiadas las suprarrenales, en especial la zona fetal. Los niveles en ellos detectados de SDHEA, son inferiores a los encontrados, de acuerdo con la edad gestacional, en abortos y recién nacidos normales. Sin embargo, en estos fetos anencefálicos, sigue existiendo un patrón de variación, según el cual los niveles disminuyen según aumenta la edad gestacional (Parker 1983a).

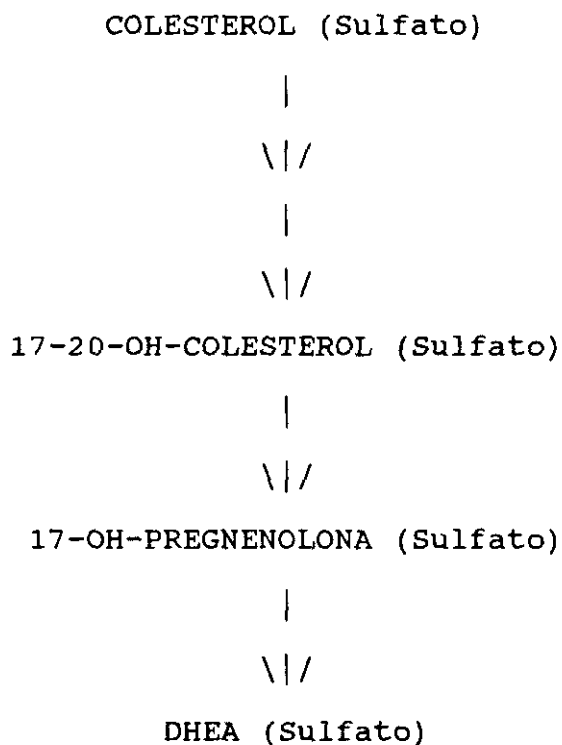
El poseer niveles detectables y variables de unos casos a otros, indica que pueden existir además otros factores que afecten su síntesis. Así, se ha visto recientemente, que junto al estímulo por ACTH, existen moduladores locales de la maduración de la glándula y de la síntesis de esteroides: los factores de crecimiento (EGF, IGF, TGF) (Reed M J 1989).

A su vez, la secreción de ACTH, está regulada por el CRF, cuyos niveles están elevados en sangre de cordón respecto a los que presentan niños prepúberes (Nagashima 1987).

La síntesis de SDHEA en feto, obedece pues al estímulo por ACTH de origen exclusivamente fetal, ya que la materna no es capaz de atravesar la placenta (Higano 1989), y al estímulo por factores locales tróficos. Los niveles de SDHEA detectados en sangre fetal, son también exclusivamente de origen fetal. El

SDHEA materno podría pasar la placenta, como se ha visto tras sobrecarga con SDHEA para evaluar la función placentaria, pero sufre en la misma la acción de las sulfatasas y se metaboliza a estrona y andrógenos, por lo que nunca pasaría al feto en la forma original (Higano 1989, Chibbar 1990).

La misión principal de la suprarrenal fetal, es la biosíntesis de SDHEA (Ainsworth 1981, Peterson 1983). La zona fetal de la corteza, carece de la enzima 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa-delta4-delta5-isomerasa, por lo que es incapaz de sintetizar progesterona, y necesita el aporte de la placenta. En compensación, suministra a la placenta los esteroides C19. Posee alta actividad de 16 hidroxilasa y sulfotransferasa y una enzima característica: la 17-20 colesterol hidroxilasa:



En animales (mono Rhesus), se ha visto que durante la vida fetal, hay un aumento de SDHEA en sangre de cordón, según aumenta la edad gestacional. Sus niveles están regulados por la ACTH y los factores de crecimiento (IGF-I, IGF-II, FGF), de origen placentario y adrenal (Serón-Ferré 1983, Pepe 1990).

En babuinos, el patrón regulador de la síntesis de SDHEA es distinto según la edad gestacional, con mayor participación de factores placentarios en el último periodo (Pepe 1989).

En humanos, los niveles fetales de SDHEA, parece ser que experimentan una elevación significativa entre las semanas 33 y 42 de la gestación (Parker 1983b, Nahoul 1985, Durand 1987). Se han relacionado con la madurez de la suprarrenal, el stress del parto y la prematuridad (Lee 1989, Sulyok 1988, Procianoy 1986).

2.5.- PARTO: Implicación Materna y Fetal.

La iniciación del parto, no es anunciada por grandes cambios en los niveles circulantes de las hormonas que se asume afectan a la actividad uterina. Esto es característico de la especie humana, ya que excepto en primates, en la mayoría de las especies se producen drásticas alteraciones previas (Germain 1990).

Existen múltiples factores implicados en su iniciación. Se considera que participan factores miometriales, maternos, fetales y cervicales (síntesis de prostaglandinas y activación del metabolismo del colágeno) (Fuchs 1984, Haugen 1991).

Entre los factores hormonales, destacan por su papel facilitador en la iniciación del parto, las hormonas esteroideas, progesterona, estrógenos y oxitocina.

Así en oveja, hipófisis y suprarrenales participan en el desencadenamiento del parto. Se produce un aumento en los niveles de ACTH, seguido de una elevación plasmática fetal de corticoides, sin que existan evidencias de transferencia placentaria de ACTH materna (Jones 1975).

En Macaca Mulata, hay un incremento previo de SDHEA en sangre fetal, de estrona y estradiol en sangre materna y de estrona, estradiol y prostaglandina F₂ α en líquido amniótico. Se piensa, que se produce una importante alteración del sistema endocrino materno-fetal, que permite localizar el desencadenamiento del parto en un tiempo y en un día determi-

nados (Walsh 1984).

El cortisol, cuya importancia en la maduración perinatal es conocida, tiene según ha sido demostrado, otro papel en la vida fetal durante el último periodo de la gestación: estimula el metabolismo periférico tiroideo, para preparar al feto a la vida extrauterina (Jones 1975).

Paralelamente, se ha descrito en humanos un aumento en las concentraciones de T3 y cortisol, según avanza la edad gestacional (Thomas 1978). Los niveles de corticosteroides se elevan algunas semanas antes de que se produzca el parto. El metabolismo fetal de T4, difiere marcadamente del propio de la vida adulta. La conversión periférica de T4 tiene como producto predominante rT3. Al nacer, hay un rápido descenso en rT3 con el consiguiente aumento en T3. Este cambio, se puede inducir prematuramente mediante administración fetal de dexametasona (Liggins 1976).

En embarazos gemelares, durante el parto, se ha observado que existen niveles aumentados de androstenodiona en arteria umbilical, lo que hace pensar, que la suprarrenal fetal, tiene un papel importante en la iniciación del parto (Norman 1984).

El papel definitivo de la suprarrenal fetal en humanos, no ha sido bien establecido. Se piensa que el feto en general, ejerce una acción coordinadora entre la producción de estrógenos por la placenta, la distensión uterina, y la síntesis de neurohormonas hipofisarias y otros factores estimulantes de la síntesis de prostaglandinas (Fuchs 1984, Haugen 1991), que

permiten llevar el parto a término en condiciones normales.

Estudios en distintas fases del parto, y en el postparto indican que el SDHEA y prostaglandina F_{2α}, pueden estar no sólo implicados en la iniciación del parto, sino también en su evolución (Moriyama 1989). Además, existe un aumento de SDHEA en el último periodo de la gestación (Parker 1982).

Por otra parte, existen factores de riesgo relacionados con una mayor incidencia de parto prematuro. Se consideran como tales, una historia obstétrica previa de parto pretérmino, factores maternos y la infección materna durante la gestación.

Entre los factores maternos, se asocian con una mayor incidencia los siguientes: edad materna (menor de 20 y mayor de 35 años), nivel socioeconómico bajo, primiparidad, talla baja, gestación múltiple, consumo de tabaco durante el embarazo, peso materno bajo al inicio de la gestación y escasa ganancia de peso durante la misma. Se ha estudiado también la incidencia del tipo de trabajo (sedentario ó no) y el stress.

La identificación de esta población de alto riesgo, permite el control (Mochizuki 1984, Treadwell 1989) y posible prevención del parto pretérmino (Fuchs 1983).

3.- OBJETIVOS

3.- OBJETIVOS

Los objetivos del trabajo, son el análisis de la función tiroidea y suprarrenal materna y fetal, mediante:

- 1) Estudio prospectivo de las variaciones fisiológicas de las hormonas tiroideas, a lo largo de la gestación (Niveles maternos), y en el momento del parto (Niveles maternos y fetales).
- 2) Estudio prospectivo de las variaciones fisiológicas del sulfato de dehidroepiandrosterona, por ser producto mayoritario de secreción adrenal fetal, a lo largo de la gestación (Niveles maternos), y en el momento del parto (Niveles maternos y fetales).
- 3) Valoración de la influencia hormonal tiroidea y suprarrenal sobre el crecimiento fetal normal, y sus principales anomalías:
 - a) Crecimiento intrauterino retardado (CIR)
 - c) Crecimiento intrauterino aumentado (CIA).
- 4) Establecimiento de una posible relación entre el consumo de tabaco durante la gestación, tipo de parto y sexo fetal, con las hormonas tiroideas y sulfato de dehidroepiandrosterona.

4.- MATERIAL Y METODOS

4.1.- Material.

4.1.1.- Descripción de la población.

4.1.1.1.- Gestantes estudiadas durante el embarazo.

Se escogieron 61 mujeres normales, no fumadoras, sin patología crónica relevante y que acudieron por primera vez a consulta encontrándose entre las 16±2 semanas de gestación. Con el fin de disponer de un conjunto de muestras representativas durante el embarazo, se programaron otras dos revisiones de estas mismas mujeres para las semanas 26±2 y 36±2.

En cada mujer, se determinaron: Hormonas Tiroideas, TSH y Sulfato de dehidroepiandrosterona y posteriormente, se evaluaron los siguientes factores perinatales:

- Ganancia de peso (kilogramos) durante la gestación.
- Semanas de gestación al parto.
- Peso (gramos) del recién nacido.
- Sexo del recién nacido.

Para conocer el comportamiento respecto a las variaciones hormonales durante la gestación, fueron estudiadas únicamente las mujeres que acudieron las tres ocasiones (N=44). En la evaluación de los factores anteriormente citados, se consideraron, todos los casos disponibles en cada periodo del embarazo.

Sus características son:

- Edad: 20-35 años (edad media 27,79).

-Ganancia media de peso durante la gestación:13,31 Kg (6 a 32 Kg).

-Semanas de gestación al parto:Entre 35 y 42 (media 39,59 semanas).

-Peso medio del recién nacido:3272,32 gr (de 2200 a 4500 gr).

-Sexo Fetal:52,27% varones y 47,73% hembras.

Entre las 44 mujeres que acudieron las tres veces, fué posible en 12 de ellas, efectuar un cuarto control en el momento del parto (vaginal normal), obteniéndose sangre materna y fetal.

Sus características son:

-Edad:22-33 años (media 28,25 años).

-Ganancia media de peso durante la gestación:16 Kg (9 a 32 Kg).

-Semanas de gestación al parto:Entre 38,2 y 42 (media 39,59 semanas).

-Peso medio del recién nacido:3385,83 gr.(de 2750 a 4500 gr).

-Sexo Fetal:50 % varones y 50 % hembras.

4.1.1.2.- Gestantes estudiadas en el momento del parto.

Se estudian 305 mujeres en el momento del parto, determinándose en sangre materna y fetal (arteria y vena umbilical) las Hormonas Tiroideas, TSH y el Sulfato de dehidroepiandrosterona. Se relacionan estos hallazgos con los siguientes factores perinatales:

- Consumo de tabaco durante el embarazo.
- Edad gestacional.
- Tipo de parto.
- Peso Fetal (gramos) y datos antropométricos del recién nacido.
- Sexo Fetal.
- Anomalías del crecimiento fetal.

Este grupo, está formado por mujeres sin patología clínica relevante, con edades comprendidas entre 16 y 46 años (edad media 28,60), y cuyas principales características son:

- Mujeres fumadoras (más de 10 cigarrillos día): 25,66%.
- Primigestas: 48,68%, secundíparas: 32,58%, tercíparas: 14,23%, cuartíparas: 2,62% y quintíparas: 1,87%.
- Semanas de gestación al parto: entre 22 y 43,5 (media 38,8).
- Tipos de parto: -223 Vaginales.
 - 16 Instrumentales (forceps ó espátulas).
 - 61 Cesareas (35 Programadas y 26 con trabajo de parto).

Del total de gestaciones 11 fueron múltiples (9 gemela-

res y 2 triples).

Los datos globales de los recién nacidos fueron:

-Peso medio 3050,88 (500 a 5250 gramos).

-Talla media corporal:48,36 (25 a 59) cm.

-Perímetro medio cefálico:34,26 (25 a 54) cm.

-Sexo: 54,15 % varones y 45,85 % hembras.

4.1.2.- Determinaciones Hormonales.

4.1.2.1.- Sangre materna.

Se extrajeron mediante venipunción antecubital, 10 ml. de sangre total, anticoagulada con heparina. Las muestras, se centrifugaron (10'/3000 rpm.) y el plasma fué separado y congelado (-20°C) en alícuotas hasta su procesamiento.

De cada mujer, se obtuvieron las muestras correspondientes a las semanas 16±2, 26±2 y 36±2 (mujeres controladas durante el embarazo) y/o las correspondientes al momento del parto.

4.1.2.2.- Sangre de cordón umbilical.

Fué obtenida y anticoagulada con heparina, en el momento del parto, mediante pinzamiento del cordón y extracción de dos muestras del mismo, una correspondiente a arteria umbilical (5-10 ml) y la otra correspondiente a vena umbilical (5-10 ml). Las muestras, se centrifugaron, y el plasma fué congelado en alícuotas (-20°C) hasta su procesamiento .

4.2.- Métodos.

4.2.1.- Metodología analítica.

4.2.1.1.- Tiroxina Total (T4T)

Se determina mediante radioinmunoensayo competitivo en fase sólida (Penney 1987) (Gamma Coat TM 125I Total T4, Clinical Assays TM) empleando como calibrador L-Tiroxina en matriz sérica humana a las concentraciones de 0-13-51-103-154 y 257 nmol/L .

Fundamento : La T4T de la muestra es desplazada de su unión a proteínas séricas mediante la acción de un tampón que contiene ácido 8 anilino 1 naftaleno sulfónico 4mM y salicilato sódico 6mM y compete con el trazador de Tiroxina 125I(5 μ Ci), hacia un número limitado de lugares de enlace al anticuerpo (anti T4 humana de conejo) que se encuentra inmovilizado en la pared inferior de un tubo de poliestireno. Tras la incubación, (45'a temperatura ambiente), y desecho por aspiración del contenido del tubo, se estima el contaje de radioactividad. Las c.p.m. son interpoladas automáticamente en la curva de calibración ajustada también automáticamente a la mejor correlación. El contaje es inversamente proporcional a la concentración de T4T en la muestra del paciente.

La sensibilidad de la técnica fué de 4,5 nmol/L. Los CV intra e interensayo fueron para las concentraciones de 30,101 y 180 nmol/L respectivamente de: 5,95 y 9,15 , 4,70 y 5,95 , y de 5,35 y 5,52 %.

Los valores de referencia para población no gestante, están comprendidos entre 58 y 148 nmol/L.

4.2.1.2.- Tiroxina libre (T4L).

a) Método Directo (Análogo).

Es un radioinmunoensayo competitivo en fase sólida (Gamma Coat TM 125I Free T4, Clinical Assays TM), que emplea como calibrador L-Tiroxina en matriz sérica humana, a las concentraciones de 0-2-19-8,8-19,3-30-88 y 57,91 pmol/L. El método fue desarrollado por Ekins y col. en los años 1977-1978 (Ekins 1990).

Fundamento : La fracción libre de Tiroxina de la muestra y el trazador (125I T4L) compiten, hacia un número limitado de lugares de enlace al anticuerpo (anti-tiroxina humana de conejo), que se encuentra inmovilizado en el fondo de un tubo de poliestireno (pared interna). La cantidad de T4L que es contada (c.p.m.), tras el periodo de incubación (90'/37°C) y aspiración (eliminación) del contenido del tubo, es inversamente proporcional, a la concentración de T4L en la muestra.

Este método, se basa en la no interacción del trazador con proteínas séricas afines (ligadoras) .

La sensibilidad de la técnica fue de 0.9 pmol/L. Los CV intra e interensayo fueron respectivamente para las concentraciones de 10 , 16 y 40 pmol/L de: 4,34-14,22 , 5,64-9,72 , y 3,67-6,95 %.

Los valores de referencia para población no gestante, están comprendidos entre 9 y 23,2 pmol/L.

b) Método Secuencial.

Es un radioinmunoensayo competitivo en fase sólida (dos etapas), que emplea como calibrador L-Tiroxina en matriz sérica humana, a las concentraciones de 0-2-19-8,8-19,3-30,88 y 57,91 pmol/L (Gamma Coat TM 125I Free T4 (Two step) Clinical Assays TM). El método, fué desarrollado paralelamente por Ekins y Clinical Assays (Ekins 1985).

Fundamento :El proceso total, se lleva a cabo en tubo de poliestireno cuya pared interna inferior, está recubierta de anticuerpo de conejo anti-tiroxina humano. En una primera incubación (20'/37°C), la fracción de T4L del suero humano, se liga al anticuerpo específico inmovilizado. Posteriormente, la fracción de tiroxina que permanece ligada a proteínas séricas, se elimina por aspiración y lavado. En una 2ª incubación (60'a temperatura ambiente, se añade el trazador (125I T4, 5µCi) que se une a los lugares libres. Finalmente, el contenido es aspirado y desechado, leyéndose la radioactividad en un contador (con selección automática de la mejor curva e interpolación automática de las c.p.m.). La radiactividad, es inversamente proporcional a la concentración de tiroxina libre en la muestra.

El método, exige una rigurosa ejecución de los tiempos de incubación y lavado y una concentración crítica de anticuerpo para minimizar la deriva.

4.2.1.3.- Triiodotiroxina Total (T3T).

Se determinó mediante radioinmunoensayo competitivo en fase líquida, empleando para la curva de calibración T3 en matriz sérica humana, a las concentraciones de 0-0,5-1,5-3,6 y 12 nmol/L (Amerlex M T3 Ria kit, Amersham). Los métodos actuales de determinación, están basados en los desarrollados por Sterling en 1970 y Gharb en 1971 (Gruhn 1987).

Fundamento: La triiodotironina humana y triiodotiroxina marcada con ^{125}I ($<5\mu\text{Ci}$) compiten en la unión hacia un número limitado de lugares de enlace al anticuerpo (anti-T3). La proporción de ^{125}I T3 unida, es inversamente proporcional, a la concentración de T3 en la muestra. La fracción ligada, formada por un polímero de partículas magnetizables, se aísla mediante un separador magnético.

La sensibilidad de la técnica, fué de 0,15 nmol/L. Los CV intra e interensayo, fueron para las concentraciones de 0,5 , 1,5 y 4,4 nmol/L respectivamente de: 3,7 y 4,9 , 1,6 y 3,2 , y 2,5 y 3,7 %.

Los valores de referencia para población no gestante, están comprendidos entre 0,33 y 1,13 nmol/L.

4.2.1.4.- Tirotropina (TSH).

Se determinó mediante método radioinmunométrico (IRMA), empleando para la curva de calibración, TSH humana a las concentraciones de 0-0,15-0,5-1,5-5-15 y 50 mUI/L (TSH Inmunoradiométrique, Immunotech, SA).

Fundamento: es un método ultrasensible, que emplea dos anticuerpos monoclonales de ratón, dirigidos hacia epítomos diferentes de la molécula de TSH. El primer anticuerpo, está inmovilizado en la pared interna del fondo del tubo de poliestireno. La muestra y calibradores, son incubados en presencia del segundo anticuerpo, marcado con ^{125}I .

Después de incubar a temperatura ambiente, durante 2 horas y en agitación a 350 r.p.m., se aspira el contenido del tubo, se lava con buffer y se mide la radioactividad ligada al tubo. Las c.p.m. de la muestra son interpoladas en la mejor curva, automáticamente. Las c.p.m. de la muestra, son directamente proporcionales a la concentración de TSH.

La determinación inmunoradiométrica de TSH mediante anticuerpos monoclonales, permite un aumento, respecto a los métodos anteriores (desarrollados desde los años 60), de la sensibilidad y especificidad de la prueba (Gruhn 1987, Toft 1988).

La sensibilidad de la técnica fué 0,025 mUI/L. Los CV intra e interensayo fueron para las concentraciones de 2,5 , 11 17 mUI/L, respectivamente de 2,85-5 , 4-5 , y 1,94-4 %.

Los valores de referencia para población no gestante, están comprendidos entre 0,17 y 4,05 mUI/L.

4.2.1.5.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona (SDHEA).

Se determina mediante Bradíoimmunoensayo competitivo en fase líquida, empleando como calibrador SDHEA (sal sódica) en etanol, a las concentraciones de 0-0,42-0,84-1,69-3,39-6,78 y

13,57 $\mu\text{mol/L}$ (3H-S-Biomérieux). El método de determinación de SDHEA, fué descrito originariamente por Buster y Abraham en 1972 (Buster 1972).

Fundamento: El SDHEA de la muestra (ó calibrador), compete junto con el 3H-SDHEA en el enlace al anticuerpo específico anti SDHEA (bovino en seroalbúmina de conejo). Tras dos horas de incubación en tubos de cristal y en baño de hielo, se añade carbón-dextrano, que adsorbe la fracción libre. Mediante centrifugación, se obtienen dos fases: libre y ligada. La ligada al anticuerpo (sobrenadante), se transfiere a un vial de centelleo líquido para su contaje. La curva es calculada automáticamente. El grado de radiactividad de la muestra, es inversamente proporcional a la concentración de SDHEA.

La sensibilidad de la técnica fué de 0,4 $\mu\text{mol/L}$. Los CV intra e interensayo fueron para las concentraciones de 2, 5 y 10 $\mu\text{mol/L}$, del orden del 6 (intra) y 7% (inter).

Los valores de referencia, para población no gestante, están comprendidos entre 0,17 y 4,05 mUI/L.

4.2.2.- Control de calidad.

Fué llevado a cabo empleando sueros comerciales de origen humano valorados a 3 niveles distintos de concentración (bajo medio y alto) (Immunoassay controls comprehensive Tri-Level, Dade-Baxter), y un pool de sueros previamente valorado.

4.2.3.- Sistemas de contaje isotópico.

-Gamma Chem 9612, Labsystems. Serono Diagnostics.

-Liquid Scintillation Counter. LKB Wallace. 1211 Rack Beta.

4.2.4.- Metodología estadística.

4.2.4.1.- Análisis de distribución de población

Se estudia la normalidad de distribución de cada variable, mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov, contrastando el valor límite $D(n, \alpha)$, en Tabla de Lillierfors (Domenech 1982).

4.2.4.2.- Análisis estadístico de los datos.

-Cálculo de una estadística básica para cada variable: Media, desviación típica y error standard de la media.

-Cálculo de los percentiles 5 y 95 de la población.

-Cuando se comparan dos medias μ_1, μ_2 (pruebas paramétricas, contraste bilateral) se aplica la t de Student (para datos pareados) ó el test T de Student (para datos independientes, con corrección de Welch, si no son homogéneas las varianzas). Se acepta como significativa una p menor de 0,05.

-Cuando se comparan tres ó más medias, se realiza previamente un análisis de varianza (para datos pareados con aproximación univariada, ó para datos independientes). Si el estadístico F calculado es superior al F teórico, se aceptan que existen diferencias en el grupo a partir de una p menor de 0,05. En este caso se realiza un contraste de medias mediante una prueba de comparación múltiple (Test de Sheffé).

-Para conocer el grado de asociación entre variables, se empleó el coeficiente de correlación de Pearson, y se realizó según los casos un análisis de regresión simple ó múltiple.

-Aplicación de pruebas no paramétricas, en caso de que no se produzca una distribución normal.

4.2.4.3.- Estudio de variabilidad.

Mediante análisis de varianza (ANOVA), se estiman los componentes de Variación Analítica: $(SDa)^2$, Variación Intraindividual: $(SDi)^2$ y Variación Interindividual: $(SDg)^2$, calculándose los Coeficientes de Variación asociados (CVa, CVi, y CVg respectivamente).

Se calcula, el Índice de Individualidad (CVi/CVg) y la Diferencia Crítica entre dos resultados consecutivos: $2,77 * (CVa^2 + CVi^2)^{0,5}$ ($p < 0,05$) (Fraser CG 1989).

La aplicación del criterio de Diferencia Crítica sólo es válido cuando todos los individuos poseen la misma variación intraindividual. Este aspecto se determina midiendo el Índice de Heterogeneidad (IH), definido por el cociente entre: $[(SDa^2 + SDi^2)^{0,5}]$ y el coeficiente de variación teórico

$[2/(n-1)]^{0,5}$, si no existiera heterogeneidad. Un IH mayor de $1,45*[1+(2/2n)^{0,5}]$, indica alta Heterogeneidad.

Se estima también, el porcentaje de error añadido, debido a la variabilidad analítica (Fraser CG 1990):

$$\{[(CVA/CVi)^2 + 1] - 1\} * 100.$$

5.- RESULTADOS

5.1.- GESTACION

5.1.1.- Tiroxina Total.

Los valores medios observados de T4T (nmol/L) son superiores en los tres periodos de gestación estudiados [(172,01 ± 24,84) - (168,83 ± 21,78) - (168,95 ± 25,66)] al nivel medio normal (103 ± 22,5) propio de la mujer adulta (Tabla I, Fig.1).

El analisis de varianza pertinente, indica que durante la gestación, los niveles de T4T, aunque mayores, a los de la mujer no gestante, no varían entre los periodos estudiados (F=0,542, p=0,5864).

Consideradas individualmente, el 84% (14-18 semanas), 88,6% (24-28 semanas) y 72,7 % (34-38 semanas) del total de gestantes, mantiene niveles superiores al intervalo de referencia. El resto, se sitúa dentro del límite superior de la normalidad en mujer eutiroides (58-148 nmol/L).

No existe correlación entre T4T y semanas de gestación: r=0,0116 (p=0,8884).

TABLA I. NIVELES MEDIOS (\bar{x}) DE TIROXINA TOTAL (nmol/l)
A LO LARGO DE LA GESTACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	44	172,01	24,84	3,74	127,41	205,53
24-28	44	168,83	21,78	3,28	143,37	209,78
34-38	44	168,95	25,66	3,87	131,66	208,10

(F=0,542 p=0,5864)

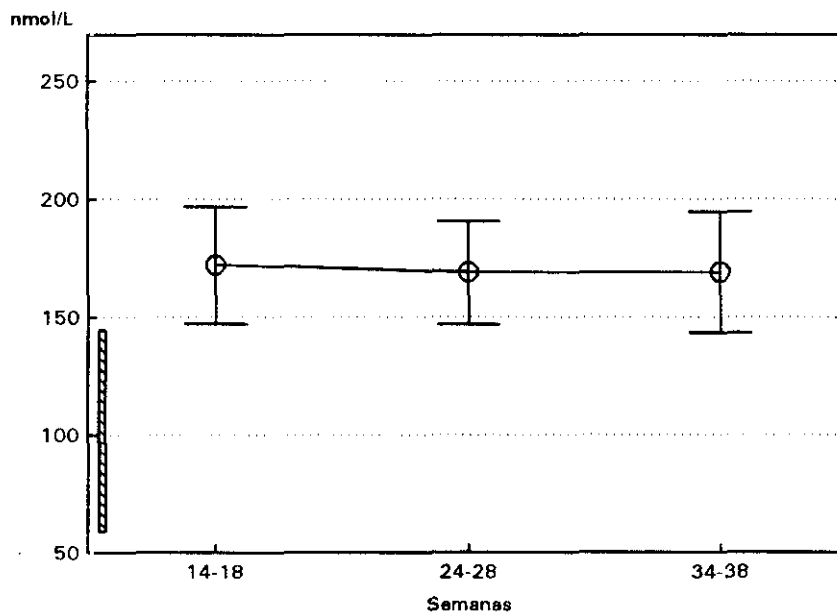
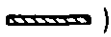


Fig 1. TIROXINA TOTAL MATERNA DURANTE LA GESTACION
Y VARIACION RESPECTO A NO GESTANTES ()
($\bar{x} \pm SD$)

5.1.2.- Tiroxina Libre.

a) Método Directo (Análogo)

Los valores medios (pmol/L) observados durante los tres períodos estudiados :[(13,69±2,88), (11,29±2,48) y (10,35±2,33)], se mantienen durante toda la gestación dentro del intervalo de referencia en adultos (9-23,2 pmol/L, media: 16,1±3,55 pmol/L), (Tabla II, Fig.2). Considerando los valores individualmente, hay un porcentaje de mujeres cuya T4L es inferior a 9 nmol/l. Representan el 0 % (14-18 semanas), el 21,7 % (24-28 semanas) y el 39,1% (34-38 semanas), del total de gestantes en cada etapa.

Realizado el análisis de varianza (F=32,679), hay diferencias estadísticamente significativas (p=0,0000), entre las tres determinaciones gestacionales.

Al realizar la comparación múltiple de medias, se pone de manifiesto que las variaciones observadas se deben a un descenso entre las semanas 14-18 y 24-28 (p=0,0000), siendo así mismo significativo, el descenso entre los valores medios observados entre las semanas 14-18 y 34-38 (p=0,0348).

Existe correlación entre los niveles de T4L y las semanas de gestación: r=-0,4280 (p=0,0001), estando el límite de confianza (0,95) comprendido entre -0,5913 y -0,2647.

TABLA II. NIVELES MEDIOS (\bar{x}) DE TIROXINA LIBRE (pmol/L)
A LO LARGO DE LA GESTACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	44	13,69	2,88	0,44	10,03	18,66
24-28	44	11,29	2,48	0,38	7,85	15,70
34-38	44	10,35	2,33	0,36	7,59	13,38

(F = 32,679 p < 0,0001)

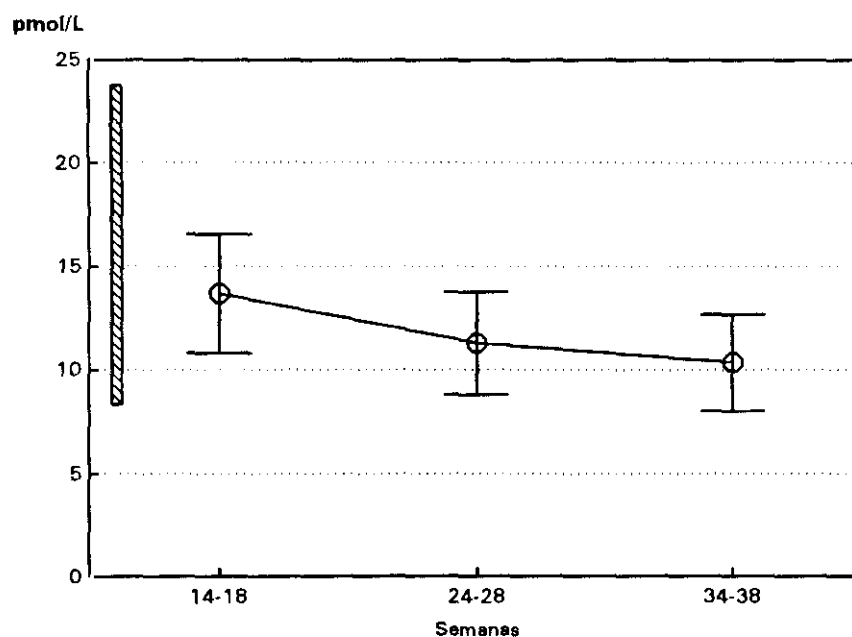
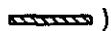


Fig 2. TIROXINA LIBRE MATERNA DURANTE LA GESTACION
Y VARIACION RESPECTO A NO GESTANTES ()
($\bar{x} \pm SD$)

Para conocer si el descenso a lo largo de la gestación es real ó dependiente de la metodología empleada, se realizó otro estudio en el que:

1º) Se comparó el "Método análogo de determinación de T4L con el "Método secuencial", cuantificando en paralelo 95 muestras.

2º) Se analizaron los resultados obtenidos en las distintas semanas de gestación mediante el "Método secuencial" para ver si se producían las mismas diferencias.

b) Método Secuencial vs. Método Directo.

La comparación de medias (datos pareados), indica que existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos ($t=-5,98$ $p<0,001$), siendo los resultados obtenidos por el método secuencial ($13,01\pm 3,17$), superiores en valor medio, a los realizados por el método análogo ($11,71\pm 2,98$) con un bias de 1,3 (Tabla III).

La correlación entre ambas técnicas, $r=0,7565$, fué significativa, estando los límites de confianza (0,95) comprendidos entre 0,6542 y 0,8316.

Las diferencias, fueron contrastadas trimestre a trimestre (Tabla IV), obteniéndose que las discrepancias entre ambos métodos, alcanzan significación estadística en las semanas 24-28 ($p=0,032$) y 34-38 ($p=0,00005$).

El contraste entre las variaciones en función de las semanas de gestación, indica que para el método secuencial, el

máximo descenso se produce entre las semanas 14-18 y 24-28 (p=0,00021).

Los valores medios (método secuencial) (pmol/L), para cada período de gestación, se mantienen dentro del intervalo de referencia de población eutiroides propio de este método: 9,39-25,86 pmol/L, pero inferiores a la media de dicha población: 17,625±4,12.

Son respectivamente, para cada uno de los tres períodos estudiados: [(14,1±2,37), (12,45±2,75) y (13,14±5,34)]. Un porcentaje de mujeres, tiene valores de T4L, por debajo del límite inferior de la normalidad en no gestantes (9,39 pmol/L). Son: 0% (semanas 14-18), 13,04% (semanas 24-28) y 26,08% (semanas 34-38).

TABLA III. TIROXINA LIBRE
Comparación de Métodos

Método	\bar{x}	SD	N	Valores de Referencia
Análogo	11,71	2,98	95	9 - 23,2 pmol/L
Secuencial	13,01	3,17	95	9,39-25,86 pmol/L
$p=0,00000$ ($t=5,89$)				

TABLA IV. TIROXINA LIBRE DURANTE LA GESTACION
Comparación de métodos

Método	Semanas 14-18			Semanas 24-28			Semanas 34-38		
	\bar{x}	SD	N	\bar{x}	SD	N	\bar{x}	SD	N
Análogo	13,48	2,40	32	11,08	2,98	36	10,40	3,12	27
Secuencial	14,09	2,37	32	12,45	2,75	36	13,14	5,34	27
$p > 0,1$			$p = 0,032$ ($t = -2,28$)			$p = 0,00005$ ($t = -5,005$)			

5.1.3.- Triiodotiroxina.

Durante la gestación, los niveles medios de T3T (nmol/L) observados [(2,64±0,59), (2,69±0,60) y (2,59±0,45)] (Tabla V, Fig.3), se sitúan cercanos al límite superior del intervalo de referencia de adultos eutiroides (0,8-2,7 nmol/L, media 1,75±±0,47).

No se detectan variaciones significativas entre los niveles de T3, durante el período estudiado (F=0,917 p=0,4079).

El coeficiente de correlación T3-semanas de gestación (r=- 0,0215) no es significativo (p=0,7941).

Un porcentaje de gestantes se mantuvo siempre con valores superiores al intervalo de referencia eutiroides: 38% (semanas 14-18), 54,5% (semanas 24-28) y 34% (semanas 34-38).

TABLA V. NIVELES MEDIOS (\bar{x}) DE TRIIODOTIROXINA (nmol/L)
A LO LARGO DE LA GESTACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	44	2,64	0,59	0,09	1,90	3,40
24-28	44	2,69	0,60	0,08	1,60	3,40
34-38	44	2,59	0,45	0,07	2,00	3,47

(F=0,917 p=0,4079)

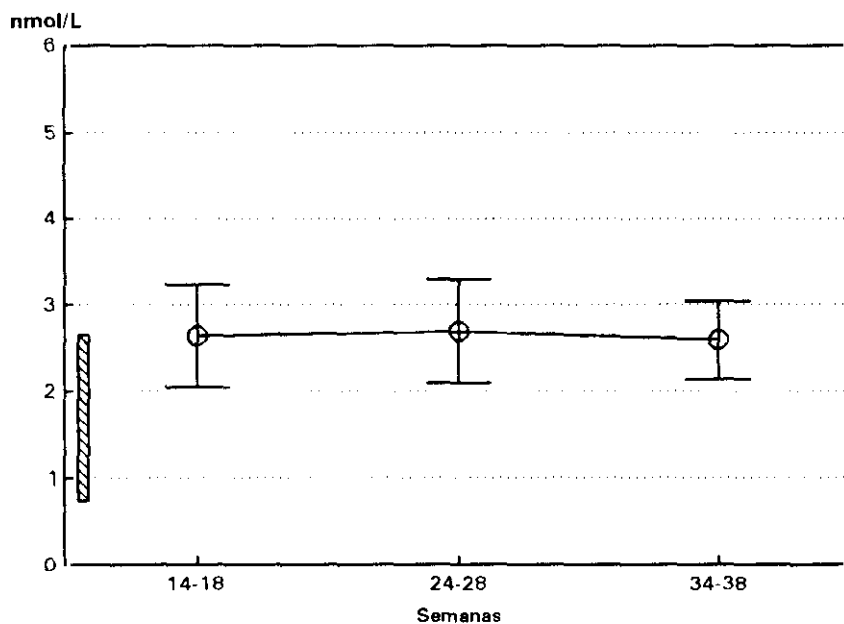



Fig 3. TRIIODOTIROXINA MATERNA DURANTE LA GESTACION
Y VARIACION RESPECTO A NO GESTANTES ()
($\bar{x} \pm SD$)

5.1.4.- Tirotropina.

Los niveles medios de TSH (mUI/L) en cada uno de los tres periodos (semanas 16±2, 26±2 y 36±2), son respectivamente 1,47±1,13 , 1,54±0,75 y 1,84±1,24 mUI/L (Tabla VI, Fig.4). Se mantienen dentro del intervalo de referencia en adultos [0,17-4,05 (valor medio 1,94±0,88)], y significativamente inferiores a la media de la población de referencia en las semanas 16±2 ($p < 0,05$) y en las semanas 26±2 ($p < 0,01$).

Existe un 4,5% de mujeres (semanas 14-18) y un 2,27 % (semanas 34-38), cuyos valores sobrepasan 6 mUI/L. Por el contrario, un 2,27 % (14-28 semanas) y un 4,5% (34-38 semanas) tienen una TSH inferior a 0,17 mUI/L.

No se producen variaciones significativas entre los valores medios de TSH ($F=2,38$ $p=0,0977$), a lo largo de la gestación. El coeficiente de correlación TSH-semanas de gestación ($r=0,0091$) no es significativo ($p=0,9123$).

TABLA VI. NIVELES MEDIOS (\bar{x}) DE TIROTROPINA (mUI/L)
A LO LARGO DE LA GESTACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	44	1,47	1,13	0,17	0,05	4,42
24-28	44	1,54	0,75	0,11	0,02	3,10
34-38	44	1,84	1,24	0,19	0,00	5,57

(F = 2,380 p = 0,0977)

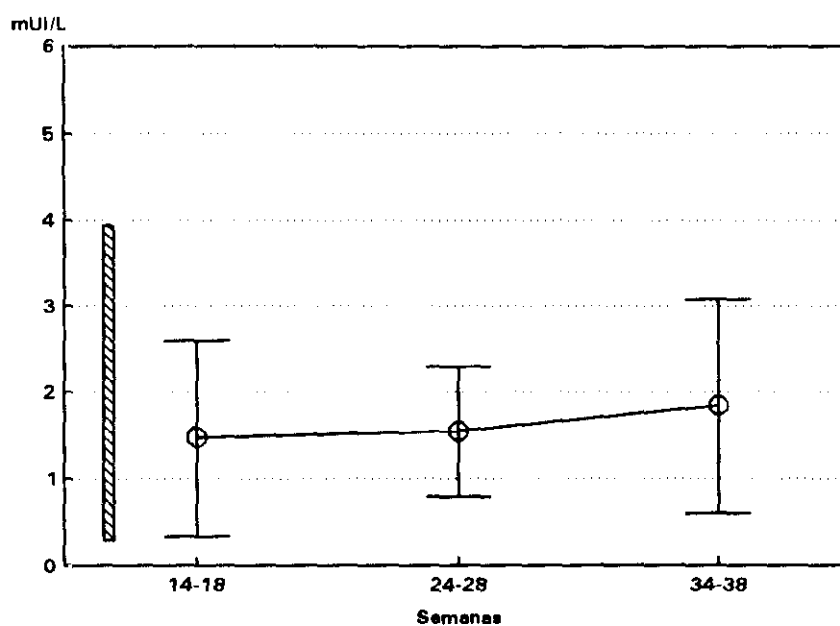



Fig 4. TIROTROPINA MATERNA DURANTE LA GESTACION
Y VARIACION RESPECTO A NO GESTANTES ()
($\bar{x} \pm SD$)

Indices Tiroideos

Relación T4T/T3T

La relación entre T4T y T3T para cada período de gestación analizado fué (media±error estándar de la media): $67,4 \pm 2,2$, $65,8 \pm 19,56$ y $67,23 \pm 15,75$, con un rango de variación respectivamente de : $37,76-96,80$ (14-18 semanas), $41,42-158,25$ (24-28 semanas) y $38,57-107,22$ (34-38 semanas). No existen variaciones significativas ($F=0,427$, $p=0,656$)

Relación T4L/TSH y correlación T4L-TSH

Los cocientes obtenidos para cada período fueron: (media±error estándar): $22,92 \pm 7,92$, $29,23 \pm 20,46$ y $10,25 \pm 2,89$. El rango de variación fué respectivamente: $2,46-345,58$ (semanas 14-18), $2,8-888,03$ (semanas 24-28) y $38,57-107,22$ (semanas 34 a 38). Estas diferencias, no son significativas ($F=0,99$, $p=0,38$).

No se produce correlación en ninguno de los períodos de gestación estudiados, entre T4L y TSH : $-0,1417$ (semanas 16 ± 2), $-0,1243$ (semanas 26 ± 2) y $-0,1624$ (semanas 36 ± 2).

Relación T3T/TSH y correlación T3T-TSH.

Para cada uno de los tres períodos las relaciones fueron (media±error estándar): $3,99 \pm 0,97$, $5,02 \pm 2,83$ y $2,39 \pm 3,69$. El rango de variación fué respectivamente: $0,49-42,5$ (semanas 14-18), $0,61-126,5$ (semanas 24-28) y $0,43-25$ (semanas 34-38). Las diferencias, no son significativas ($F=0,988$, $p=0,3809$).

No se produce correlación en ninguno de los períodos de gestación estudiados, entre T3 y TSH :-0,1502 (semanas 16±2), -0,0274 (semanas 26±2) y -0,1686 (semanas 36±2).

Regulación Tiroidea

Para delimitar con más precisión lo que ocurre a lo largo del embarazo, hemos considerado tres subgrupos: Bajo, Medio y Alto, en función de la T4T y T4L (Fig 5) que se corresponden con los percentiles bajo (1-33), medio (34-66) y alto (67-100) de la población.

Dentro de cada subgrupo y a lo largo de la gestación, los niveles de T4T (nmol/L) se mantienen constantes ($p > 0,1$), y los niveles de T4L (pmol/L) descienden ($p < 0,05$):

*T4T (nmol/L):

-Percentil Bajo: $140,46 \pm 13,64$ (semanas 14-18), $147 \pm 6,93$ (semanas 24-28) y $134,15 \pm 10,44$ (semanas 34-38).

-Percentil Medio: $169,8 \pm 6,5$ (semanas 14-18), $161 \pm 2,31$ (semanas 24-28) y $69,92 \pm 6,15$ (semanas 34-38).

-Percentil Alto: $197,92 \pm 13,78$ (semanas 14-18), $196,43 \pm 22,68$ (semanas 24-28) y $196 \pm 18,26$ (semanas 34-38).

*T4L (pmol/L):

-Percentil Bajo: $10,7 \pm 0,88$ (semanas 14-18), $9,02 \pm 1,2$ (semanas 24-28) y $7,77 \pm 0,73$ (semanas 34-38).

-Percentil Medio: $12,88 \pm 0,44$ (semanas 14-18), $10,96 \pm 0,42$ (semanas 24-28) y $10,06 \pm 0,49$ (semanas 34-38).

-Percentil Alto: $16,31 \pm 1,81$ (semanas 14-18), $13,7 \pm 1,36$ (semanas 24-28) y $12,73 \pm 2,39$ (semanas 34-38).

Los niveles de T3T, TSH y el cociente T4T/T3T, son:

*T3T (nmol/L):

-Percentil Bajo: $2,73 \pm 0,57$ (semanas 14-18), $2,33 \pm 0,7$ (semanas 24-28) y $2,65 \pm 0,34$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Medio: $2,43 \pm 0,8$ (semanas 14-18), $2,52 \pm 0,21$ (semanas 24-28) y $2,37 \pm 0,54$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Alto: $2,78 \pm 0,97$ (semanas 14-18), $2,8 \pm 0,6$ (semanas 24-28) y $2,67 \pm 0,53$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

*TSH (mUI/L):

-Percentil Bajo: $1,69 \pm 1,29$ (semanas 14-18), $1,87 \pm 0,88$ (semanas 24-28) y $2,18 \pm 0,8$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Medio: $1,43 \pm 1,20$ (semanas 14-18), $1,20 \pm 0,48$ (semanas 24-28) y $1,52 \pm 0,63$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Alto: $1,54 \pm 1,06$ (semanas 14-18), $1,57 \pm 0,61$ (semanas 24-28) y $1,65 \pm 1,74$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

*T4T/T3T:

-Percentil Bajo: $52,73 \pm 16,92$ (semanas 14-18), $68,33 \pm 20,96$ (semanas 24-28) y $51,1 \pm 7,43$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Medio: $71,87 \pm 13,27$ (semanas 14-18), $64,1 \pm 4,57$ (semanas 24-28) y $75,6 \pm 19,98$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

-Percentil Alto: $76,71 \pm 18,83$ (semanas 14-18), $74,95 \pm 28,53$ (semanas 24-28) y $75,66 \pm 14,14$ (semanas 34-38) ($p > 0,1$).

Las mujeres con mayor T4T y T4L, mantienen constantes los niveles de T3T, TSH y el cociente T4T/T3T durante toda la gestación ($p > 0,1$).

Las mujeres con menor T4T y T4L, mantienen constantes los niveles de T3T. Tienen mayores niveles de TSH que el resto de la población, aunque las diferencias no son significativas ($p > 0,1$). La TSH, tiende a incrementar según avanza la gestación, pero no significativamente ($p > 0,1$). La relación T4T/T3T es inferior en estas mujeres a la del resto de la población, en todos los períodos considerados ($p < 0,05$), excepto en las semanas 24-28 ($p > 0,1$).

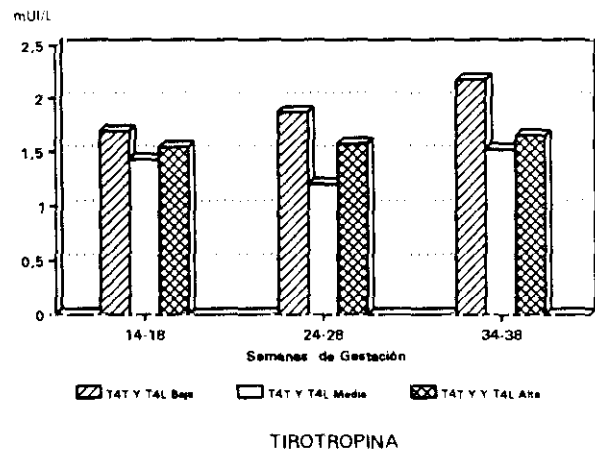
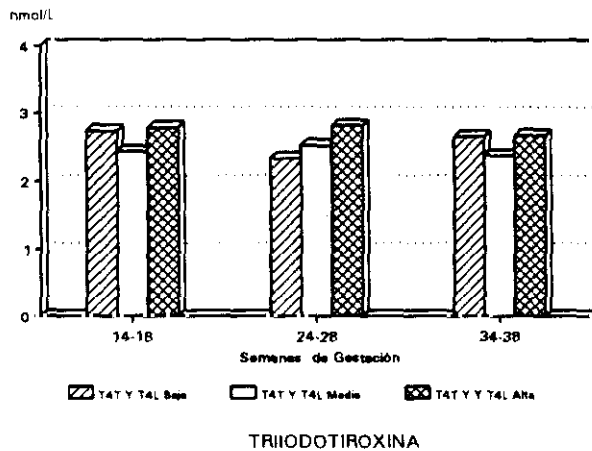
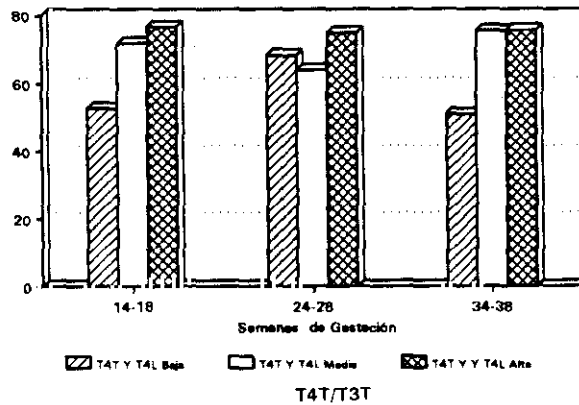
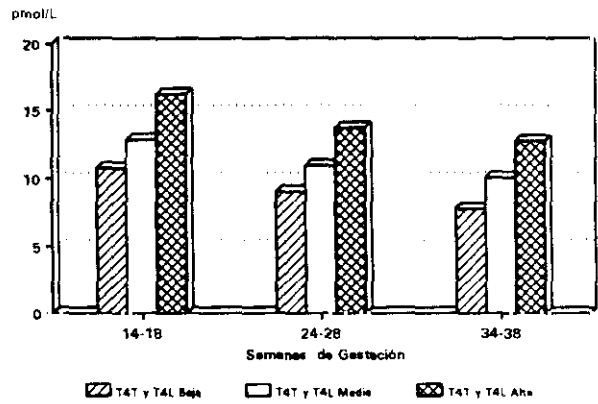
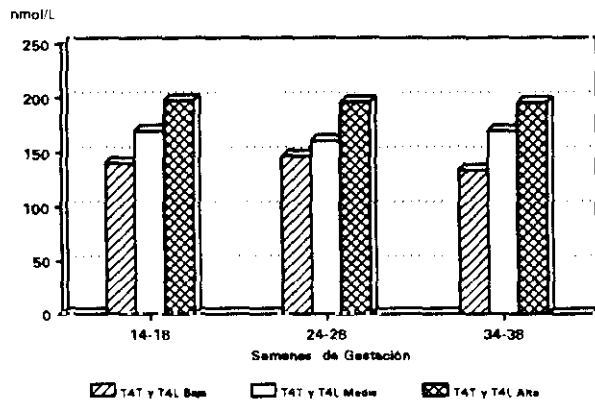


Fig 5. EVOLUCION EN GESTANTES DE LOS PARAMETROS TIROIDEOS, TSH Y T4T/T3T, EN FUNCION DE LOS PERCENTILES BAJO, MEDIO Y ALTO DE T4T Y T4L.

5.1.5.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Los valores medios de SDHEA ($\mu\text{mol/L}$) son : $4,96 \pm 3,44$ (semanas 16 ± 2), $4,51 \pm 2,79$ (semanas 26 ± 2) y $3,55 \pm 2,03$ (Tabla VII, Fig.6). En cada período estudiado, los niveles se mantienen dentro del intervalo de referencia propio de la mujer no embarazada ($1,46-5,56 \mu\text{mol/L}$, valor medio $3,51 \pm 0,25$).

En el periodo de gestación comprendido entre 14-18 semanas un 39% de las gestantes, tienen valores superiores a $5,56 \mu\text{mol/L}$. Durante los dos siguientes periodos de gestación considerados (24-28 semanas y 34-38 semanas), un 29,5% y un 18% respectivamente, presenta valores superiores. Un 11,3% (14-18 semanas), 11,3% (24-28 semanas) y un 22,7% de las gestantes, presentó niveles inferiores a $1,45 \mu\text{mol/l}$.

El ANOVA ($F= 5,375$ $p=0,0064$) indica que se producen diferencias estadísticamente significativas según avanza la gestación. La comparación múltiple de medias señala la producción de un descenso, que ocurre entre las semanas 16 ± 2 y 36 ± 2 ($p=0,0065$). Este descenso, es independiente del número de hijos ($p > 0,1$).

Existe correlación significativa entre niveles de SDHEA y semanas de gestación ($r=-0,2174$, $p=0,0071$). Los límites de confianza (0,95) están comprendidos entre $-0,3807$ y $-0,0547$.

TABLA VII. NIVELES MEDIOS (\bar{x}) DE SDHEA (umol/L)
A LO LARGO DE LA GESTACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	44	4,96	3,44	0,52	1,11	11,72
24-28	44	4,51	2,79	0,42	1,05	9,17
34-38	44	3,55	2,03	0,31	0,86	6,75

(F = 5,375 p = 0,0064)

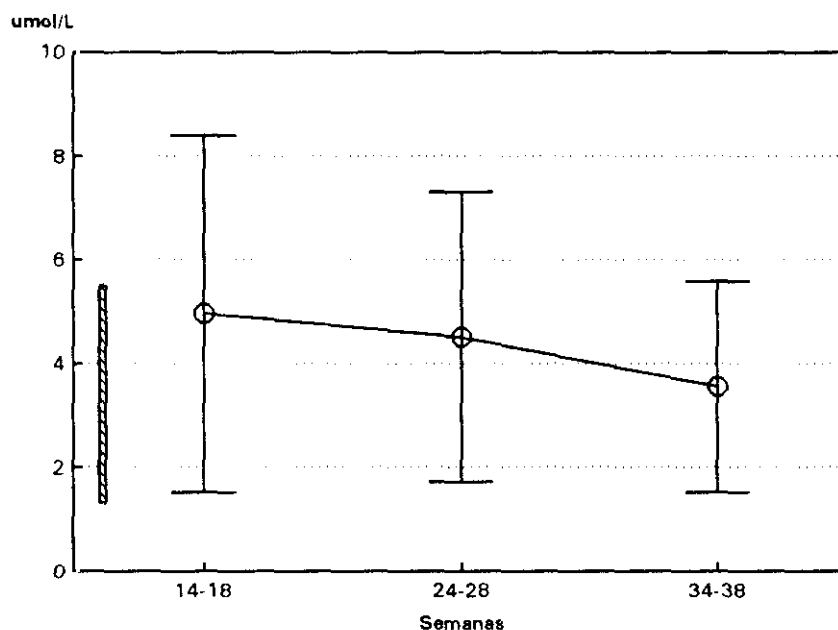



Fig 6. SDHEA MATERNO DURANTE LA GESTACION
Y VARIACION RESPECTO A NO GESTANTES ()
($\bar{x} \pm SD$)

5.2.-Factores que influyen durante la gestación.

5.2.1.-Componentes de varianza:variabilidad biológica.

Las concentraciones medias observadas durante la gestación para cada una de las magnitudes estudiadas y los Coeficientes de Variación Analítico(CVa),Intraindividual (CVi) e Interindividual(CVg),se describen en la Tabla VIII.Los rangos de variación hormonal para cada mujer considerada se encuentran representados en las Figuras 7 a 11.El Índice de Heterogeneidad teórico resultante es de 2,287,calculado según Fraser (Fraser CG 1989).

TABLA VIII. HORMONAS TIROIDEAS,TSH Y SDHEA
COMPONENTES DE VARIANZA DURANTE LA GESTACION

Magnitud Biológica	\bar{x}	CVa	CVi	CVg
T4T (nmol/L)	169.93	5.43	9.57	20.50
T4L (pmol/L)	11.71	9.28	22.94	32.00
T3 (nmol/L)	2.63	2.40	17.12	27.00
TSH (mUI/L)	1.62	3.92	53.80	85.50
SDHEA (umol/L)	4.27	8.65	50.30	89.98

\bar{x} :Valor medio

CVa:Coeficiente de Variación analítico

CVi :Coeficiente de Variación individual

CVg:Coeficiente de Variacion interindividual

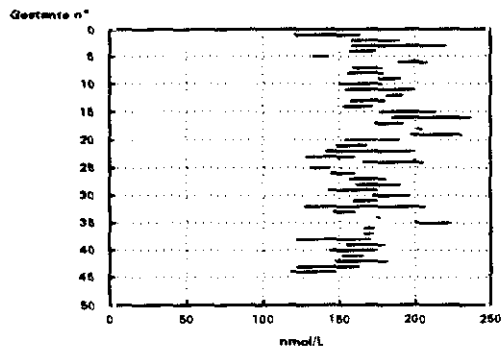


Fig 7. VARIACION INDIVIDUAL DE TIROXINA TOTAL DURANTE LA GESTACION

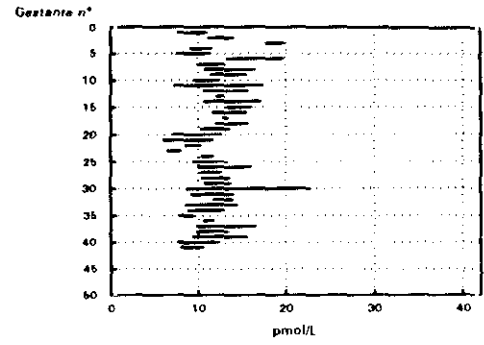


Fig 8. VARIACION INDIVIDUAL DE TIROXINA LIBRE DURANTE LA GESTACION

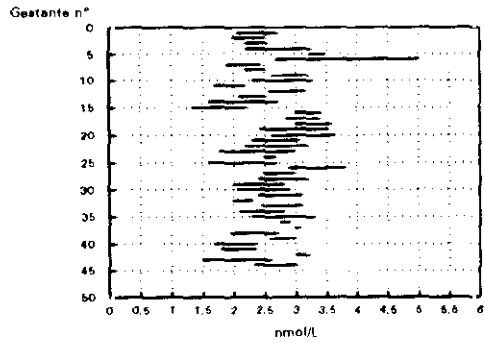


Fig 9. VARIACION INDIVIDUAL DE TRIIODOTIROXINA DURANTE LA GESTACION

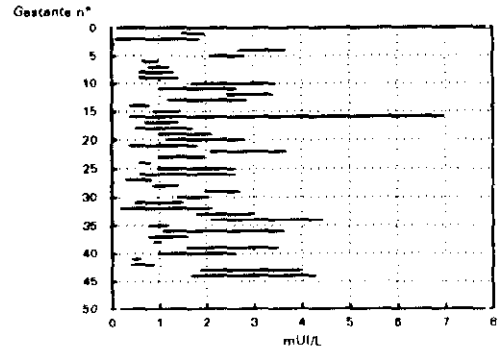


Fig 10. VARIACION INDIVIDUAL DE TIROTROPINA DURANTE LA GESTACION

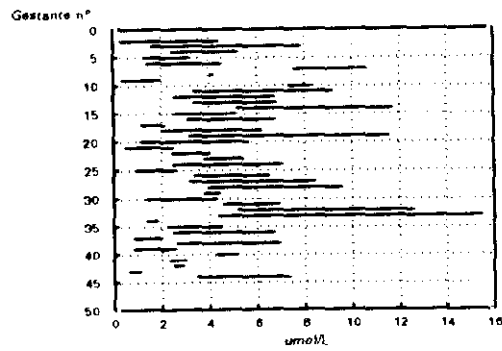


Fig 11. VARIACION INDIVIDUAL DE SDHEA DURANTE LA GESTACION

Tiroxina Total:

Para los CV estimados se calcula que el Índice de Individualidad es igual a 0,46 y el de Heterogeneidad 19,06. La Diferencia Crítica resulta ser del orden del 30,47%. El porcentaje de error añadido debido a la varianza analítica es 14,97 y la relación CVa/CVi 0,56.

Tiroxina Libre:

Para los CV estimados se calcula que el Índice de Individualidad es igual a 0,71 y el de Heterogeneidad 2,87. La Diferencia Crítica resulta ser del orden del 68,54%. El porcentaje de error añadido debido a la varianza analítica es 7,8 y la relación CVa/CVi 0,40.

Triiodotiroxina:

Para los CV estimados se calcula que el Índice de Individualidad es igual a 0,63 y el de Heterogeneidad 0,45. La Diferencia Crítica resulta ser del orden del 47,88%. El porcentaje de error añadido debido a la varianza analítica es 0,9 y la relación CVa/CVi 0,14.

Tirotropina:

Para los CV estimados se calcula que el Índice de Individualidad es igual a 0,63 y el de Heterogeneidad 0,87. La diferencia Crítica resulta ser del orden del 149,42%. El porcentaje de error añadido debido a la varianza analítica es 0,2 y la relación CVa/CVi 0,07.

Sulfato de Dehidroepiandrosterona:

Para los CV estimados se calcula que el Índice de Individualidad

dualidad es igual a 0,56 y el de Heterogeneidad 2,19. La diferencia Crítica resulta ser del orden del 141,3%. El porcentaje de error añadido debido a la varianza analítica es 1,4 y la relación CVa/CVi 0,17.

5.2.2.- Factores perinatales.

1) Incremento de peso materno: Existe correlación significativa ($p < 0,05$) entre la ganancia de peso materno y los niveles séricos de TSH durante las semanas 24-28 de la gestación ($r = 0,3456$), estando los límites de tolerancia entre 0,083071 y 0,56329. (Tabla IX, Fig.12). En los demás casos no se observan asociaciones significativas tanto para las hormonas tiroideas como para el SDHEA (Tablas IX y X).

2) Edad gestacional en que se produce el parto.

Hormonas Tiroideas y Tirotropina : No se observa ninguna correlación (r) significativa entre los niveles de Tiroxina Total, Tiroxina Libre, Triiodotiroxina y Tirotropina y la edad gestacional correspondiente al periodo del parto (Tabla IX), cuando se estudian los niveles hormonales determinados durante cada uno de los periodos del embarazo.

Sulfato de Dehidroepiandrosterona (Tabla X)

No se observa ninguna correlación significativa entre los niveles de SDHEA y la edad gestacional en que se produce el parto, en ninguno de los periodos estudiados.

3) Peso del recién nacido

Al correlacionar el peso de recién nacido con la concentración sérica hormonal durante las distintas semanas de gestación se encuentra que existe una correlación significativa

($p < 0,05$) entre la concentración sérica de T4T durante las semanas 24-28 de gestación y el peso ($r = 0,2731$) estando los límites de tolerancia entre 0,013517 y 0,49824 (Tabla IX y Fig 12a).

De igual manera, al correlacionar con el índice ponderal fetal [(Peso fetal:Talla corporal)*100], la única correlación significativa existente (Tablas IX y X) es con la T4T en las semanas 24-28 ($r = 0,3591$) ($p < 0,05$) (Fig 12b). Los límites de tolerancia están entre 0,0048 y 0,5771.

4) Diferencias entre sexos:

En las Tablas XI-XV, se describen los distintos niveles de Hormonas Tiroideas, Tirotropina y SDHEA observados en la población de embarazadas estudiada, en función de las semanas de gestación 14-18, 24-28 y 34-38, y del sexo del feto que están gestando (Figs 13-17).

Al comparar las diferencias entre los niveles hormonales maternos estudiados durante las distintas semanas de gestación en función del sexo del recién nacido (Tablas XVI-XVII), se encuentra que en el caso de la TSH durante las semanas 24-28 de gestación, existen diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,0261$), siendo superiores los valores medios circulares de TSH (mUI/L) cuando el hijo es varón (1,74 vs 1,26). Igualmente, esto ocurre en las semanas 34-38 [$2,24 \pm 1,47$ (varón) vs. $1,46 \pm 0,94$ (hembra)] ($p = 0,0205$).

TABLA IX. CORRELACION HORMONAS TIROIDEAS-EDAD GESTACIONAL (EG)
INCREMENTO PESO MATERNO(PM),PESO (PF) E INDICE PONDERAL FETAL (IP)

	Semanas	r (EG)	r (PM)	r (PF)	r (IP)
T ₄	14-18	0,2146	0,1683	0,1280	0,2711
	24-28	0,1118	0,2365	0,2731 *	0,3591 *
	34-38	0,1448	0,1441	0,0939	0,1372
T ₄ L	14-18	0,1097	0,0351	-0,0447	0,2052
	24-28	-0,0294	0,1597	0,1606	0,2929
	34-38	0,1469	0,0579	0,1783	0,2313
T ₃	14-18	0,1175	0,1476	0,0761	0,1074
	24-28	0,1501	0,0331	0,1326	0,0083
	34-38	0,0546	0,1417	0,1018	0,1577
TSH	14-18	0,0914	0,0528	0,1774	0,1337
	24-28	0,1140	0,3456 *	0,1071	-0,0825
	34-38	0,0870	0,1074	0,1823	0,1172

* p < 0,05

TABLA X. CORRELACION SDHEA MATERNO-EDAD GESTACIONAL(EG)
INCREMENTO PESO MATERNO (PM),PESO(PF)E INDICE PONDERAL FETAL (IP)

	Semanas	r (EG)	r (PM)	r(PF)	r(IP)
SDHEA	14-18	0,1011	0,1325	-0,1147	0,1789
	24-28	0,0203	0,1468	0,1700	-0,0131
	34-38	0,0548	-0,2224	0,2081	0,0652

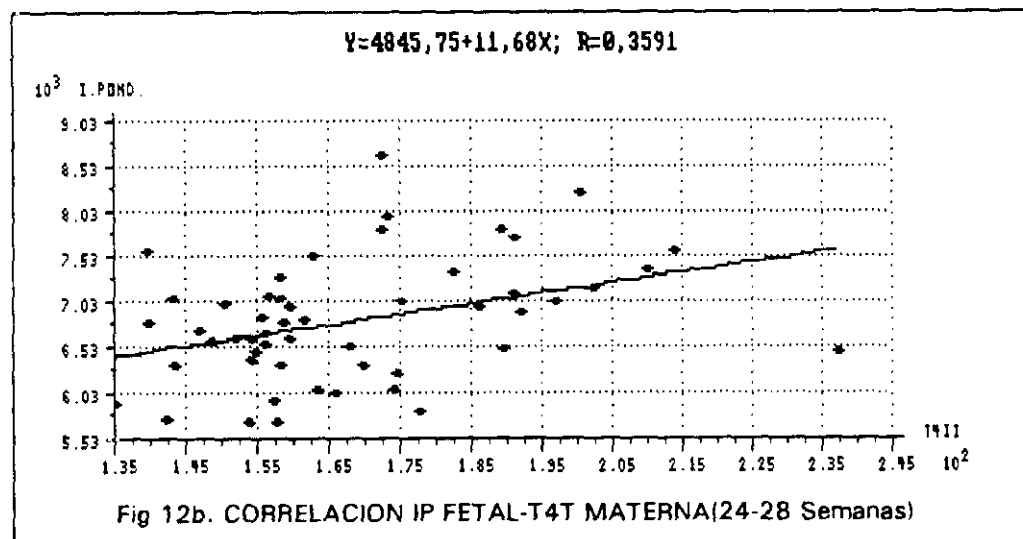
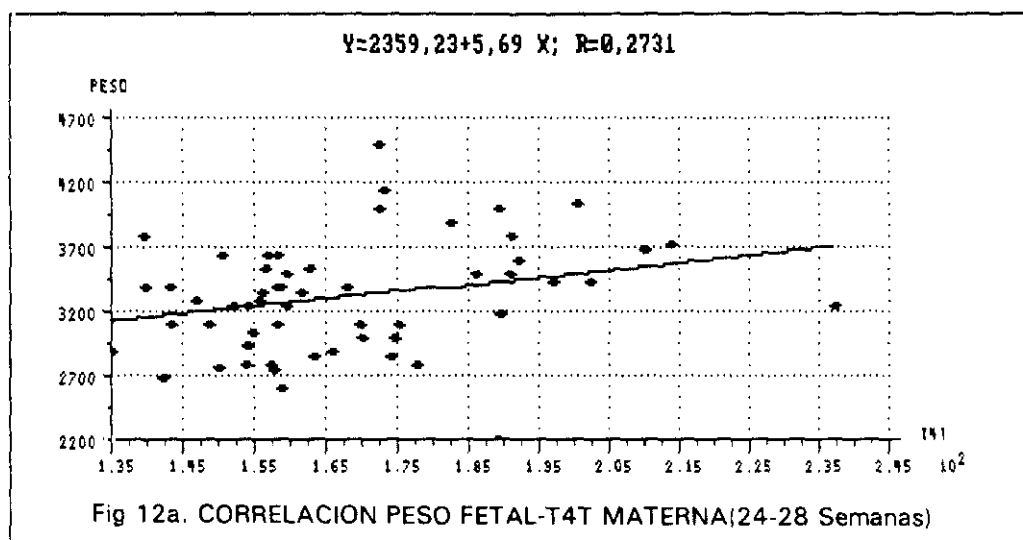
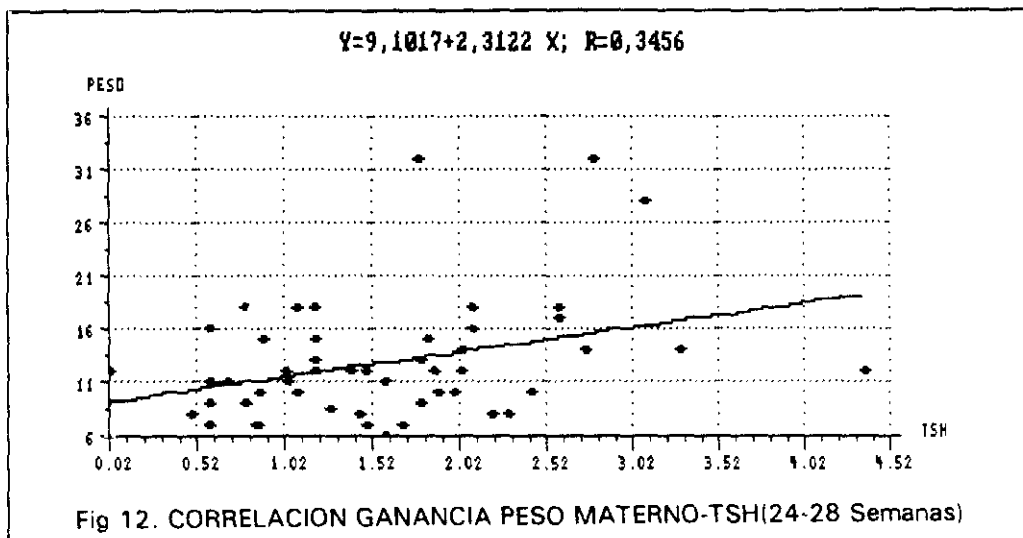


TABLA XI. NIVELES DE TIROXINA TOTAL MATERNA (nmol/L) DURANTE LA GESTACION Y SEXO FETAL

Semanas		N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 90%
14-18	♂	32	173,71	24,66	4,36	122,26	230,50
	♀	25	162,56	27,53	5,51	101,41	205,53
24-28	♂	32	171,42	23,44	4,14	135,13	236,81
	♀	26	162,76	16,16	3,17	139,77	213,64
34-38	♂	23	172,16	26,77	5,58	121,88	234,23
	♀	22	166,99	24,82	5,29	118,27	220,08

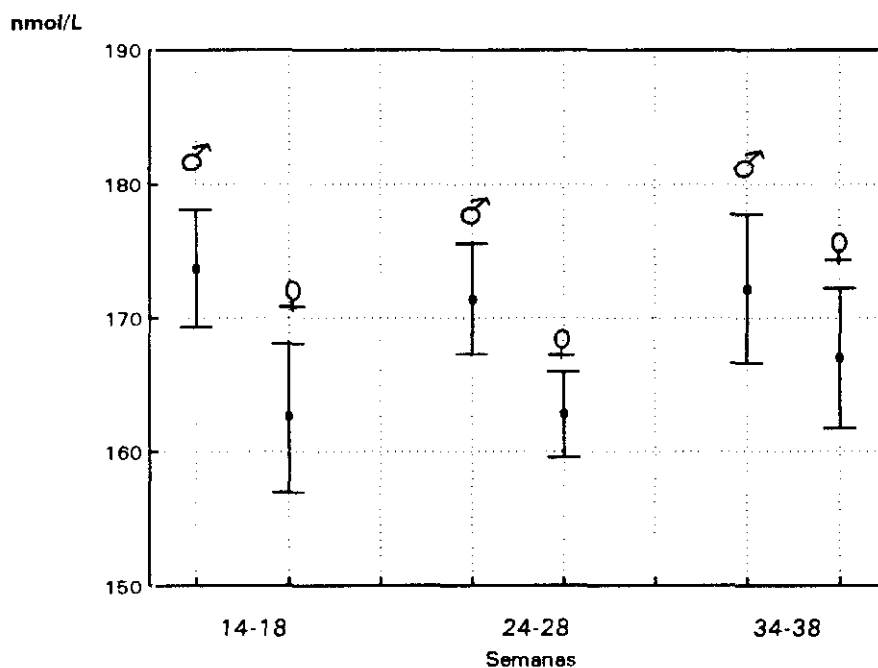
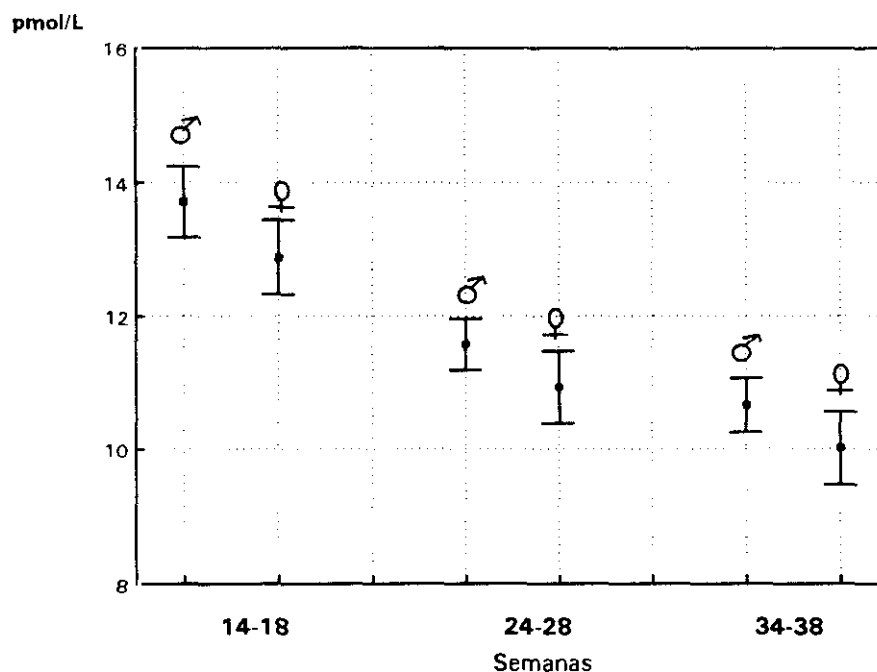


Fig 13. TIROXINA TOTAL MATERNA DURANTE LA GESTACION EN FUNCION DEL SEXO FETAL

**TABLA XII NIVELES DE TIROXINA LIBRE MATERNA (pmol/L)
DURANTE LA GESTACION Y SEXO FETAL**

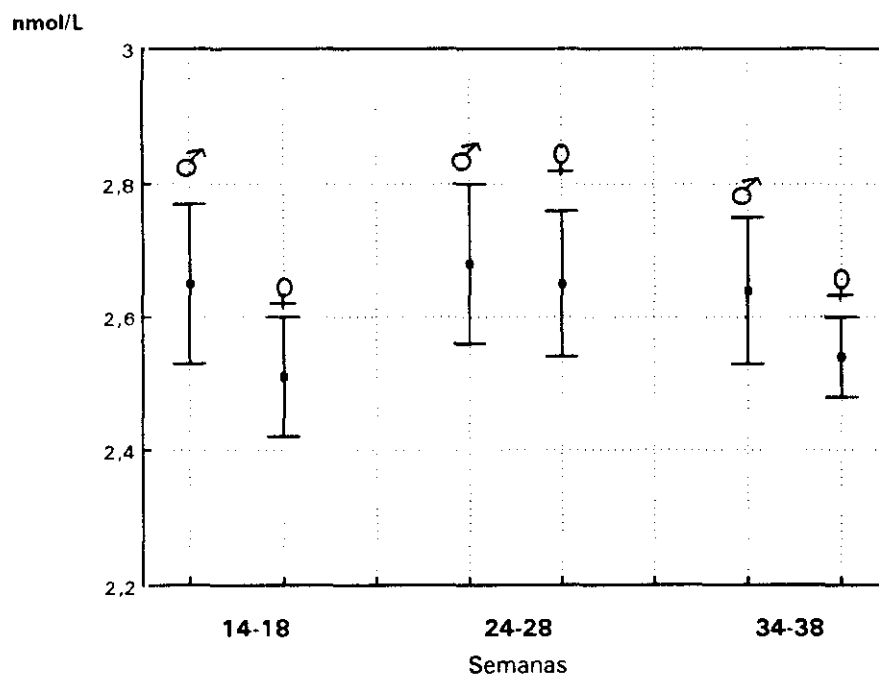
Semanas		N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	♂	31	13,71	2,96	0,53	9,00	19,69
	♀	23	12,87	2,72	0,57	9,39	17,24
24-28	♂	30	11,58	2,07	0,38	7,85	14,54
	♀	26	10,94	2,74	0,54	7,85	15,70
34-38	♂	22	10,67	1,94	0,41	7,72	13,38
	♀	22	10,02	2,63	0,56	7,07	11,71



**Fig 14. TIROXINA LIBRE MATERNA DURANTE LA GESTACION
EN FUNCION DEL SEXO FETAL**

**TABLA XIII NIVELES DE TRIIODOTIROXINA MATERNA (nmol/L)
DURANTE LA GESTACION Y SEXO FETAL**

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	♂ 32	2,65	0,68	0,12	1,84	3,64
	♀ 25	2,51	0,46	0,09	1,78	3,20
24-28	♂ 32	2,68	0,67	0,12	1,69	3,58
	♀ 26	2,65	0,64	0,11	1,60	3,40
34-38	♂ 23	2,64	0,53	0,11	2,00	3,53
	♀ 22	2,54	0,29	0,06	2,10	3,00



**Fig 15. TRIIODOTIROXINA MATERNA DURANTE LA GESTACION
EN FUNCION DEL SEXO FETAL**

TABLA XIV NIVELES DE TIROTROPINA MATERNA (mUI/L)
DURANTE LA GESTACION Y SEXO FETAL

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	♂ 32	1,76	1,22	0,21	0,40	4,90
	♀ 25	1,36	1,00	0,20	0,05	4,29
24-28	♂ 32	1,75	0,89	0,16	0,60	4,38
	♀ 26	1,26	0,67	0,13	0,02	2,60
34-38	♂ 25	2,24	1,47	0,31	0,10	6,97
	♀ 22	1,46	0,94	0,20	0,00	3,64

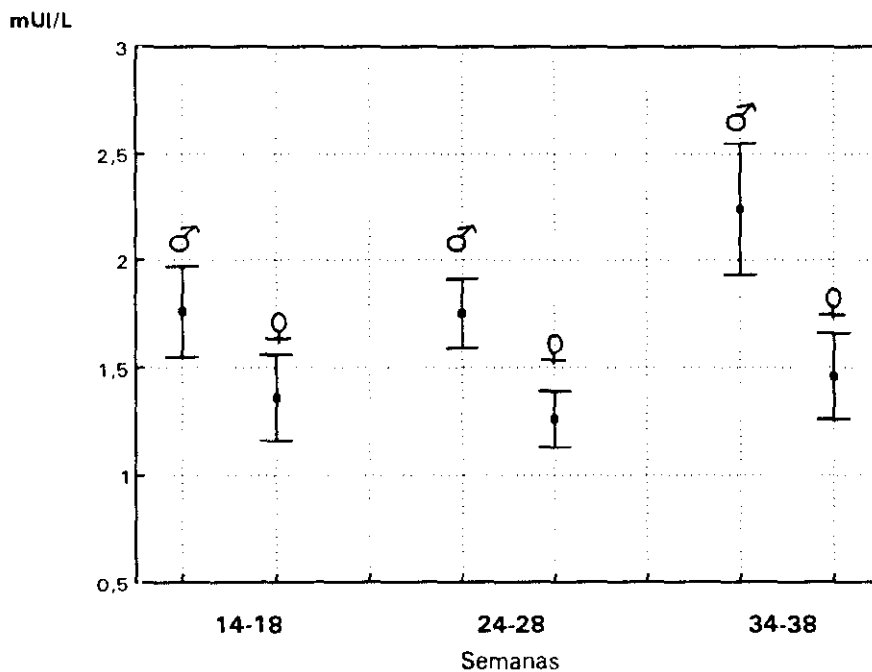


Fig 16. TIROTROPINA MATERNA DURANTE LA GESTACION
EN FUNCION DEL SEXO FETAL

TABLA XV NIVELES DE SDHEA MATERNO (umol/L)
DURANTE LA GESTACION Y SEXO FETAL

Semanas		N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%
14-18	♂	31	4,94	3,58	0,64	1,14	12,13
	♀	25	5,20	2,89	0,58	1,11	9,58
24-28	♂	32	4,17	2,50	0,44	0,73	8,98
	♀	26	5,16	3,45	0,67	1,41	12,59
34-38	♂	25	3,06	2,15	0,43	0,62	6,37
	♀	22	4,22	3,59	0,76	0,92	8,30

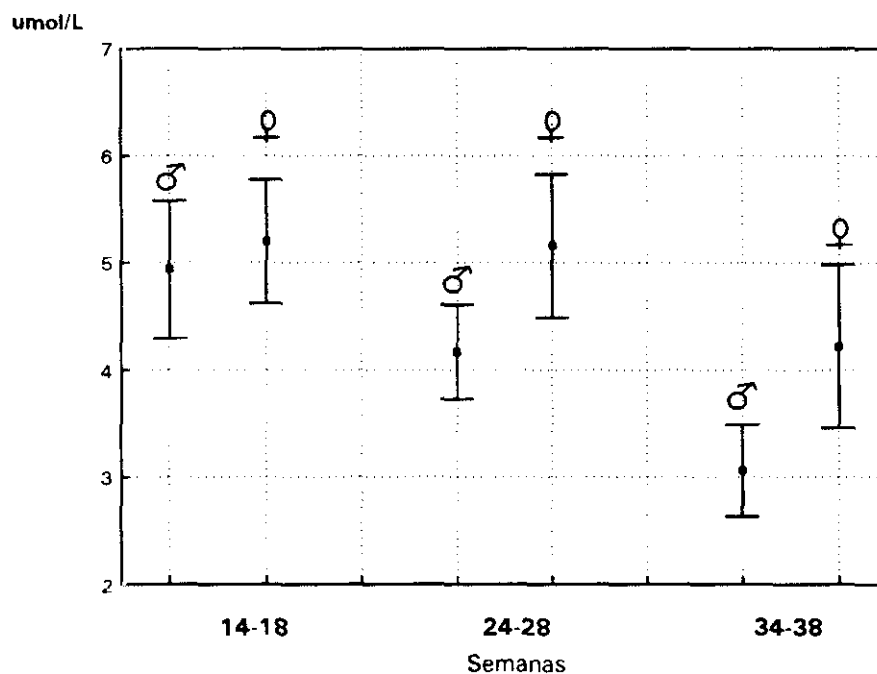


Fig 17. SDHEA MATERNO DURANTE LA GESTACION
EN FUNCION DEL SEXO FETAL

TABLA XVI NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA
COMPARACION HORMONAS TIROIDEAS Y TSH-SEXO FETAL

SEMANAS	T ₄ T	T ₄ L	T ₃	TSH
14-18	0,0566	0,1416	0,1913	0,0931
24-28	0,0513	0,1666	0,4218	0,0261
34-38	0,2532	0,1806	0,2131	0,0205

TABLA XVII NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA
COMPARACION SDHEA - SEXO FETAL

SEMANAS	SDHEA
14-18	0,3889
24-28	0,1145
34-38	0,0979

5.3.- CURVAS DE NORMALIDAD GESTACION-PARTO.

Se utiliza para su elaboración, los datos correspondientes a las 44 mujeres previamente descritas, que acudieron durante los tres periodos del embarazo inicialmente establecidos en el estudio (Tablas I, II, V-VIII) y los de las muestras maternas y fetales, obtenidas durante el parto de 12 de esas mismas mujeres (Tabla XVIII).

Se realiza un estudio comparativo, entre los niveles hormonales maternos previos al parto (34-38 semanas), y en el parto (Tabla XIX). Se estudian asimismo, las diferencias entre los niveles fetales y los maternos (Tabla XX).

TABLA XVIII HORMONAS TIROIDEAS Y SDHEA EN SANGRE MATERNA(SM), ARTERIA(AU) Y VENA(VU) UMBILICAL FETAL

	SM		AU		VU	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
T ₄ T	191,08	23,71	130,69	25,41	144,20	28,15
T ₄ L	11,40	2,70	13,04	4,10	13,27	3,19
T ₃	2,31	0,61	0,65	0,33	0,72	0,53
TSH	2,51	1,19	6,36	3,39	6,52	3,53
SDHEA	3,84	3,07	5,12	2,21	5,27	2,40

N=12. Mujeres controladas durante la gestación y parto

TABLA XIX SIGNIFICACION (p) DE LA VARIACION DE LAS HORMONAS MATERNAS EN EL PARTO

	T ₄ T	T ₄ L	T ₃	TSH	SDHEA
p	0,0047	0,0948	0,0410	0,0498	0,3809

Resultados de la comparación de los datos correspondientes a las semanas 34-38 (Tablas I,II,V,VI,VIII) con los datos de la Tabla XVIII (SM), correspondientes al momento del parto

TABLA XX. SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE HORMONAS TIROIDEAS Y TSH MATERNA Y FETAL

	T ₄ T	T ₄ L	T ₃	TSH
AU-SM	0,0000	0,1299	0,0000	0,0012
VU-SM	0,0001	0,0670	0,0000	0,0011
AU-VU	0,0495	0,7504	0,4524	0,6078

Resultados de la comparación de los datos de la Tabla XVIII

5.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total (Fig 18)

Se produce una elevación significativa ($p=0,0047$) de la Tiroxina Total Materna en el momento del parto ($191,08 \pm 23,71$ nmol/L), respecto al nivel correspondiente a las semanas 34-38 ($168,95 \pm 25,66$ nmol/L) (Tablas I, XVIII y XIX).

Existen diferencias significativas ($p < 0,001$) entre las concentraciones de Tiroxina Total en sangre materna ($191,08 \pm 23,71$ nmol/L) y fetal, siendo inferiores las concentraciones fetales de T4T tanto en Arteria ($130,69 \pm 25,41$ nmol/L) como en Vena Umbilical ($144,20 \pm 28,15$ nmol/L) (Tablas XVIII y XX).

Al comparar las concentraciones en arteria y vena umbilical, se observa una tendencia a valores más elevados en vena ($p=0,0495$) (Tablas XVIII y XX).

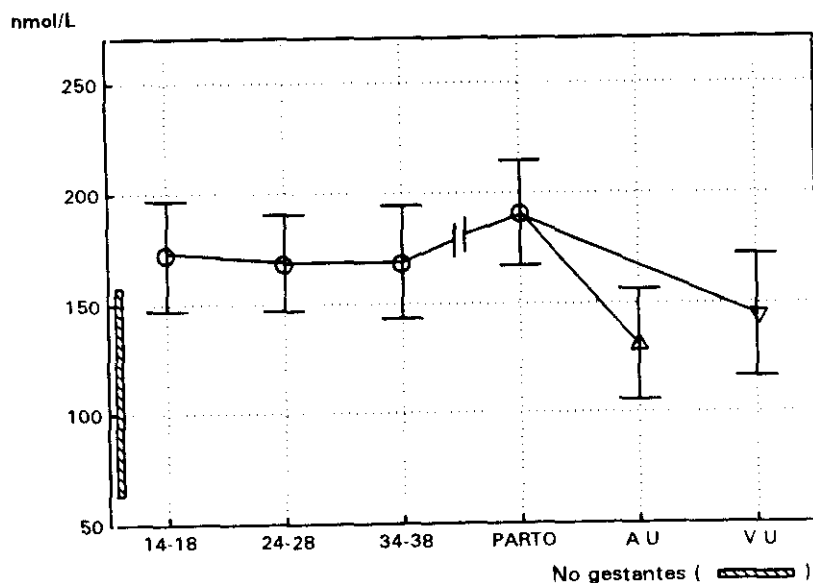


Fig 18. TIROXINA TOTAL DURANTE LA GESTACION (14-38 Semanas) Y PARTO ($\bar{x} \pm SD$)

Tiroxina Libre (Fig 19)

En el momento del parto, se produce una tendencia hacia valores maternos más elevados ($11,40 \pm 2,70$ pmol/L) respecto a los niveles en el periodo comprendido entre las 34-38 semanas ($10,35 \pm 2,33$ pmol/L), pero sin alcanzar significación estadística ($p=0,0948$), (Tablas II, XVIII y XIX).

No hay diferencias significativas entre los niveles maternos y fetales de T4L detectados en el parto, ni tampoco entre las concentraciones fetales de T4L arteria y vena umbilical ($p=0,7504$) (Tablas XVIII y XX).

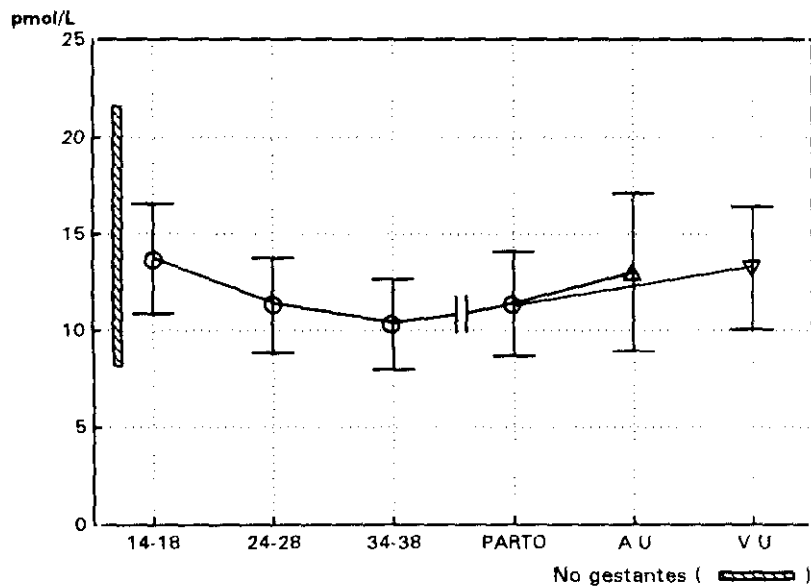


Fig 19. TIROXINA LIBRE DURANTE LA GESTACION (14-38 Semanas) Y PARTO ($\bar{x} \pm SD$)

Triiodotiroxina (Fig 20)

Desciende significativamente ($p=0,0410$) en el momento del parto respecto a los valores propios de las semanas 34-38 ($2,59\pm 0,45$ vs $2,31\pm 0,61$ nmol/L) (Tablas V, XVIII y XIX).

La diferencia entre sangre fetal y materna es altamente significativa ($p=0,0000$), siendo los niveles de T3 en sangre materna ($2,31\pm 0,61$ nmol/L) claramente superiores a los fetales tanto en arteria ($0,65\pm 0,33$ nmol/L) como en vena umbilical ($0,72\pm 0,53$ nmol/L) (Tablas XVIII y XX).

No se producen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,4524$), entre los valores determinados en arteria y vena umbilical ($0,65$ vs $0,72$ nmol/L) (Tablas XVIII y XX).

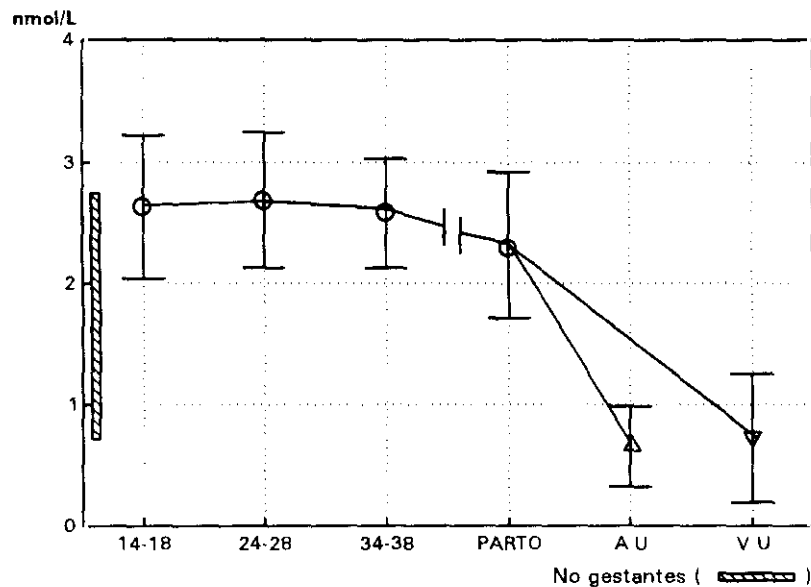


Fig 20. TRIIODOTIROXINA DURANTE LA GESTACION (14-38 Semanas) Y PARTO ($\bar{x} \pm SD$)

Tirotropina (Fig 21)

Durante el parto, hay una tendencia hacia niveles mayores de TSH ($2,51 \pm 1,19$ mUI/L), respecto al periodo comprendido entre 34-38 semanas ($1,84 \pm 1,24$ mUI/L) ($p=0,0498$) (Tablas VI, XVIII y XIX).

La TSH en arteria umbilical ($6,36 \pm 3,39$ mUI/L) y en vena umbilical ($6,52 \pm 3,53$ mUI/L) es significativamente superior ($p < 0,01$) a la que presenta la madre en el momento del parto (Tablas XVIII y XX).

No existen diferencias entre los niveles en arteria y vena umbilical fetal ($6,36$ vs $6,52$ mUI/L) ($p=0,6078$).

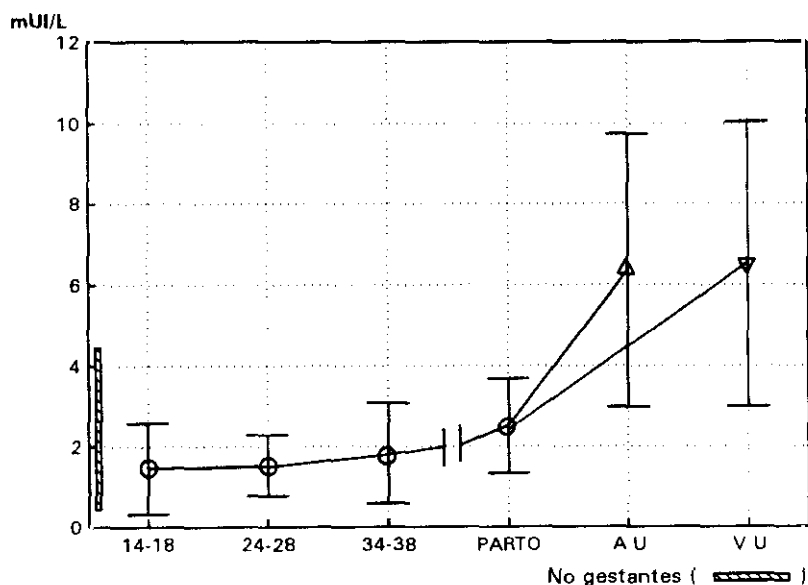


Fig 21. TIROTROPINA DURANTE LA GESTACION (14-38 Semanas) Y PARTO ($x \pm SD$)

Indices Tiroideos

T4T/T3T: La relación T4T/T3T materna, en el momento del parto ($87,64 \pm 21,42$), es superior al nivel previo correspondiente a las semanas 34-38 ($67,23 \pm 15,74$) ($p=0,0005$). Los niveles en AU y VU ($224,9 \pm 65$ vs $259,36 \pm 110$), no difieren ($p>0,1$).

T4L/TSH: La relación T4L/TSH materna, en el momento del parto ($5,56 \pm 2,85$), no difiere significativamente, del nivel previo correspondiente a las semanas 34-38 ($10,25 \pm 28,73$) ($p>0,1$). Los niveles en AU y VU ($2,39 \pm 1$ vs $2,49 \pm 1,2$), no difieren ($p>0,1$).

T3T/TSH: La relación T3T/TSH materna, en el momento del parto ($1,09 \pm 0,57$), es inferior al nivel previo correspondiente a las semanas 34-38 ($2,39 \pm 3,69$) ($p=0,032$). Los niveles en AU y VU ($0,11 \pm 0,05$ vs $0,11 \pm 0,05$), no difieren ($p>0,1$).

5.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona (Fig 22)

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los valores maternos correspondientes a las semanas 34-38 de gestación ($3,55 \pm 2,03 \mu\text{mol/L}$) y los determinados en el momento del parto ($3,84 \pm 3,07 \mu\text{mol/}$) (Tablas VII, XVIII y XIX).

Aunque los niveles de SDHEA en AU ($5,12 \pm 2,21 \mu\text{mol/L}$) y en VU ($5,27 \pm 2,40 \mu\text{mol/L}$), son superiores a los niveles maternos ($3,84 \pm 3,07 \mu\text{mol/L}$), las diferencias no son significativas ($p>0,1$) (Tablas XVIII y XXI).

No existen diferencias significativas entre el SDHEA fetal en AU y VU ($5,12$ vs $5,27 \mu\text{mol/L}$) (Tablas XVIII y XXI).

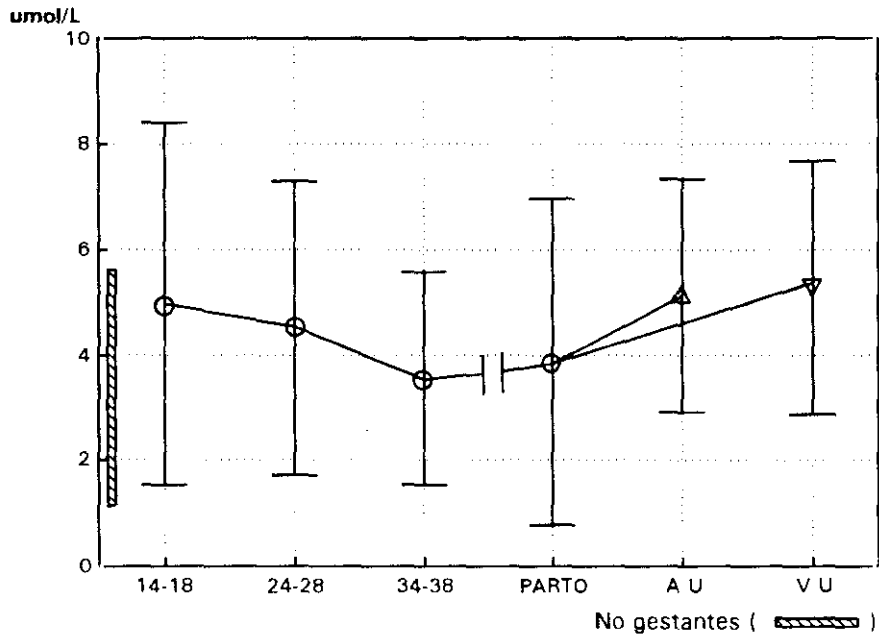


Fig 22. SDHEA DURANTE LA GESTACION (14-38 Semanas) Y PARTO
($\bar{x} \pm SD$)

TABLA XXI. NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE SDHEA MATERNO Y FETAL

	SDHEA
AU-SM	0,1508
VU-SM	0,1091
AU-VU	0,6078

Resultados de la comparación de los datos de la Tabla XVIII

5.4.- DETERMINACIONES HORMONALES EN EL PARTO.

5.4.1.-Factores perinatales.

5.4.1.1.- Consumo de Tabaco.

El peso medio de los hijos de madres fumadoras (3062 ± 342 gr) es significativamente inferior ($p=0,0032$) al peso de los hijos de no fumadoras (3242 ± 341). Lo mismo ocurre con el índice ponderal fetal (6377 ± 601 vs 6651 ± 594), $p=0,0130$. (Fig.23).

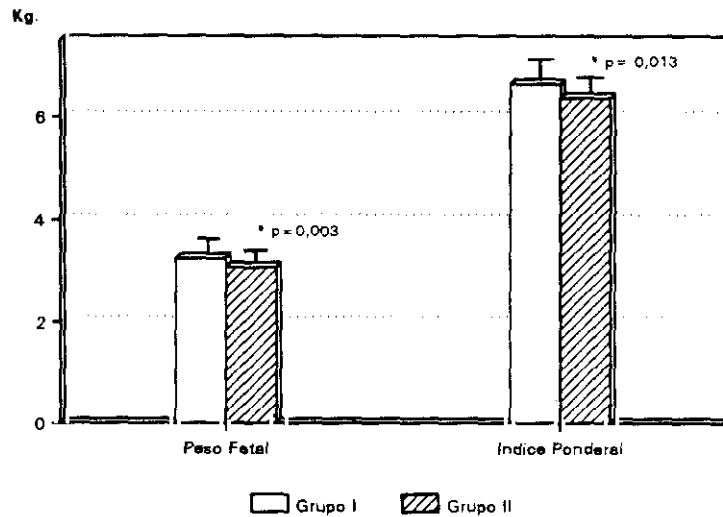


Fig 23. CARACTERISTICAS FETALES
(\bar{x} SD)

5.4.1.1.1.- Hormonas Tiroideas

Dado que el tabaco, por su contenido en cianato, puede afectar a la función tiroidea, se consideraron dos grupos de mujeres: I) No Fumadoras (N=139) y II) Fumadoras de más de 10 cigarrillos/día (N=48). En ambos grupos el parto fue vaginal normal y la edad gestacional similar (I: $39 \pm 1,66$ semanas y

II:39±1,48 semanas).

Al estudiar los niveles de Hormonas Tiroideas Maternos (Tabla XXII), aunque existe una tendencia hacia valores más elevados de T4T (161,9 vs 156,7 nmol/L) y de T3 (2,62 vs 2,40 nmol/L) en fumadoras, las diferencias no son significativas.

Los hijos de madres fumadoras, presentan en general niveles medios de T4T superiores tanto en arteria (143,4 vs 122,3 mmol/L) como en vena umbilical (137,8 vs 125,0 mmol/L) a los niveles de los hijos de no fumadoras ($p=0,0002$ en AU y en VU $p=0,0165$). Los niveles de T4L, T3 y TSH, son similares en ambos grupos (Tabla XXIII).

En cuanto a los cocientes T4/T3, T4L/TSH y T3/TSH, indicativos del metabolismo periférico y de la relación tiroides-hipófisis, no se aprecian diferencias en la función materna (Tabla XXIV), aunque sí en caso de la función fetal respecto a la relación T3/TSH, mayor en hijos de madres fumadoras, tanto en arteria (0,11 vs 0,09 nmol/mUI) como en vena umbilical (0,12 vs 0,09 nmol/mUI), con un nivel de significación en AU $p=0,0426$ y en VU $p=0,0370$.

Los índices T3/TSH están correlacionados con el peso fetal ($r=0,3112$ en AU y $r=0,2972$ en VU) en los hijos de madres no fumadoras. El resto de los parámetros no tiene ninguna relación con el peso en ninguno de los dos grupos considerados.

TABLA XXII FUNCION TIROIDEA MATERNA
[I:NO FUMADORAS (N= 139) Y II:FUMADORAS (N= 48)]

GRUPO	T ₄ T		T ₄ L		T ₃		TSH	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
I	156,7	42,79	11,38	4,81	2,40	0,61	2,77	1,65
II	161,9	36,41	11,46	2,32	2,62	0,63	2,62	1,53
p	0,2590		0,3464		0,2645		0,1404	

TABLA XXIII FUNCION TIROIDEA FETAL EN HIJOS
DE MADRES NO FUMADORAS (I) Y FUMADORAS (II)

GRUPO	T ₄ T		T ₄ L		T ₃		TSH		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
I	122,3	29,5	14,47	4,8	0,60	0,24	7,39	3,6	AU
	125,0	30,5	14,58	5,2	0,62	0,28	7,87	3,9	VU
II	143,5	31,96	15,32	5,85	0,66	0,23	7,50	4,2	AU
	137,8	31,14	14,21	3,58	0,67	0,27	7,19	4,1	VU
p	0,0002		0,2065		0,1047		0,4419		AU
	0,0165		0,3225		0,1667		0,1957		VU

TABLA XXIV INDICES TIROIDEOS FETALES Y MATERNOS
 (I NO FUMADORAS (N = 139) Y II FUMADORAS (N = 48))

GRUPO	T ₄ T/T ₃		T ₄ L /TSH		T ₃ /TSH		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
I	68,7	22,72	5,84	4,98	1,19	0,83	SM
	233,0	136,0	2,29	1,15	0,09	0,04	AU
	244,0	105,0	2,23	1,15	0,09	0,05	VU
II	75,4	31,48	6,20	4,67	1,26	0,86	SM
	244,0	105,0	2,45	1,09	* 0,11	0,04	AU
	227,0	83,93	2,61	1,46	** 0,12	0,08	VU

* p (I-II) = 0,0426

** p (I-II) = 0,0370

5.4.1.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Los niveles medios maternos (Fig 24) en madres fumadoras: $5,57 \pm 4,48 \mu\text{mol/L}$, son superiores a los de las no fumadoras: $3,14 \pm 1,77$, con un nivel de significación $p = 0,0477$. El rango de variación es no obstante muy amplio: $0,12 - 14,5 \mu\text{mol/L}$ en fumadoras vs $1,13 - 6,81 \mu\text{mol/L}$ en no fumadoras.

Los niveles medios de SDHEA en arteria umbilical de hijos de madres fumadoras: $4,49 \pm 1,51 \mu\text{mol/L}$, son semejantes a los que se detectan en hijos de no fumadoras: $4,64 \pm 2,02 \mu\text{mol/L}$ ($p > 0,1$). Tampoco son diferentes los determinados en vena umbilical fetal: $5,18 \pm 2,50$ vs $4,54 \pm 1,66 \mu\text{mol/L}$ ($p > 0,1$), como se observa en la Fig 24, donde se representan los valores medios observados y el error estándar de la media.

En ninguno de los dos grupos considerados, el SDHEA, tiene correlación significativa con el peso.

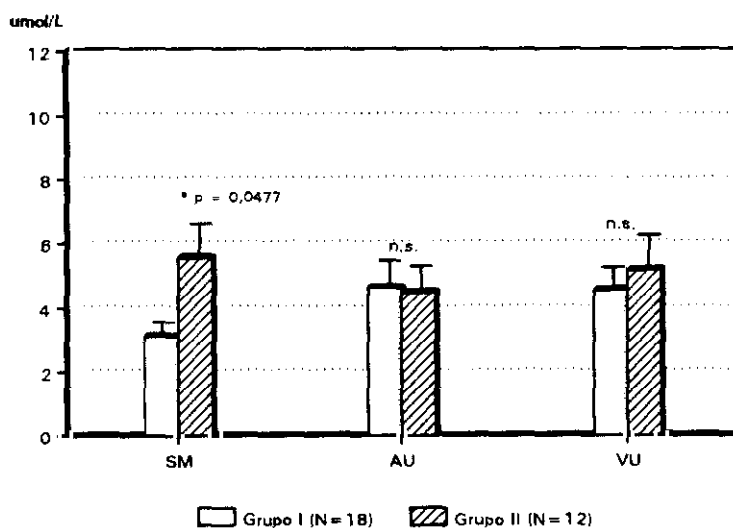


Fig 24. SDHEA MATERNO Y FETAL
(I: No Fumadoras, II: Fumadoras)

5.4.1.2.- Edad Gestacional.

El grupo de mujeres estudiadas durante el parto, posee un rango variable de duración de la gestación lo cual ha permitido obtener información, desde la semana 22 a la 43.

5.4.1.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total (nmol/L)

Evolución (Tabla XXV y Fig.25)

Los niveles maternos de T4T, no difieren entre sí ($p > 0,1$), y son superiores a los fetales ($p = 0,0000$), en todas las semanas consideradas.

En sangre fetal, los niveles de T4T, se elevan desde la semana 22 (28,05) hasta alcanzar, a las 39 y 40 semanas, respectivamente, niveles entre $127,49 \pm 30,39$ y $133,45 \pm 29,58$ (AU) y entre $124,16 \pm 31,02$ y $132,43 \pm 32,94$ (VU).

En la semana 34, los niveles de T4T en AU ($96,01 \pm 26,66$ nmol/L) difieren significativamente de los que presenta el feto a término ($p = 0,048$). A partir de la semana 35, los niveles de T4T ($121,19 \pm 17,71$) en AU, no difieren de los alcanzados al final de la gestación ($p = 0,6209$).

En VU, y para una edad gestacional inferior a 33 semanas, los niveles de T4T ($91,14 \pm 32,05$), son inferiores respecto al feto a término ($p = 0,001$). A partir de la semana 33, las dife-

Tanto en AU como en VU, los niveles de T4T, siguen una evolución paralela. Las diferencias entre ambos, son significativas en las semanas 33 [121,49±14(AU) vs. 143,35±16,62 (VU)] (p=0,0209) y en la 41 [125,54±27,75 (AU) vs. 136,26±25,40 (VU)] (p=0,0024).

TABLA XXV CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL MATERNA Y FETAL (nmol/L)-EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	x	SD	x	SD	x	SD
22	----- (-)	-----	28,05 (1)	-----	33,30 (1)	-----
27-29	156,63 (3)	31,20	117,11 (1)	-----	89,14 (3)	35,55
30	216,19 (5)	37,53	103,86 (5)	22,74	115,96 (5)	52,08
31	171,85 (4)	1,39	100,25 (3)	34,31	96,87 (4)	36,08
32	137,27 (6)	11,86	85,90 (2)	58,70	91,14 (6)	32,05
33	163,62 (6)	31,25	121,49 (6)	14,00	143,35 (6)	16,63
34	138,61 (4)	30,34	96,01 (4)	26,66	102,83 (4)	32,28
35	168,45 (8)	68,03	121,19 (6)	17,72	123,85 (8)	37,62
36	149,57 (12)	43,30	131,23 (12)	34,04	121,74 (12)	27,56

(Cont.)

TABLA XXV (Cont.) CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL MATERNA Y FETAL(nmol/L)-EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
37	152,98 (15)	37,09	129,67 (15)	26,53	128,27 (16)	38,19
38	155,77 (25)	32,43	123,77 (21)	32,37	125,89 (26)	31,85
39	159,77 (68)	36,38	127,49 (59)	30,39	124,16 (68)	31,02
40	154,80 (84)	33,12	133,45 (80)	29,58	132,43 (85)	32,94
41	160,01 (34)	51,27	125,54 (31)	27,75	136,26 (34)	25,40
42	156,37 (9)	46,29	124,18 (9)	32,48	132,27 (9)	29,24
43	165,14 (8)	33,39	129,49 (7)	30,41	136,07 (7)	23,76

\bar{x} , SD : Concentración media, Desviación Estándar

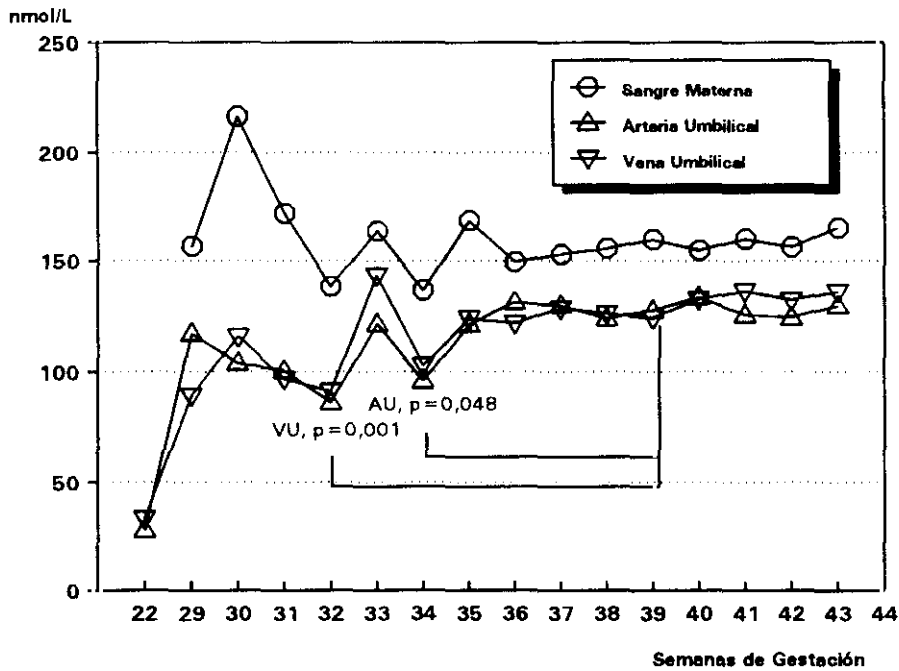


Fig 25. TIROXINA TOTAL-SEMANAS DE GESTACION EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración (Tabla XXVI, Fig.26)

Se han establecido tres grupos que definen etapas claves en el alcance de la madurez fetal:

- 1) Pretérmino (Inferior a 37 semanas de gestación).
- 2) Maduros (37-42 semanas).
- 3) Postérmino (Superior ó igual a 42 semanas).

Los niveles medios maternos, de T4T, son respectivamente de: $161,21 \pm 44,3$, $157,06 \pm 37,27$ y $160,49 \pm 39,74$ ($p > 0,1$). En todos los grupos, los niveles de T4T maternos, son superiores a los fetales ($p = 0,0000$) (Tabla XXVII).

Los niveles pretérmino, en AU ($113,79 \pm 32,37$) y en VU ($113 \pm 36,84$), son inferiores a los que se detectan entre las 37 y 42 semanas [$129,29 \pm 29,7$ (AU) y $129,51 \pm 31,67$ (VU)] ($p < 0,01$). Desde la semana 37, los niveles fetales no difieren ($p > 0,1$) (Tabla XXVII).

TABLA XXVI NIVELES DE TIROXINA TOTAL MATERNOS Y FETALES EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
< 37	48	161,21	44,30	6,39	70,78	305,02	SM
	40	113,79	32,37	5,12	28,05	193,69	AU
	49	113,00	36,84	5,26	33,33	179,27	VU
37-42	228	157,06	37,27	2,48	79,79	302,70	SM
	206	129,29	29,70	2,07	39,90	210,68	AU
	229	129,51	31,67	2,09	47,62	216,47	VU
> = 42	17	160,49	39,74	9,64	53,15	210,42	SM
	16	126,50	30,66	7,66	79,40	168,08	AU
	16	133,93	26,15	6,54	83,60	172,45	VU

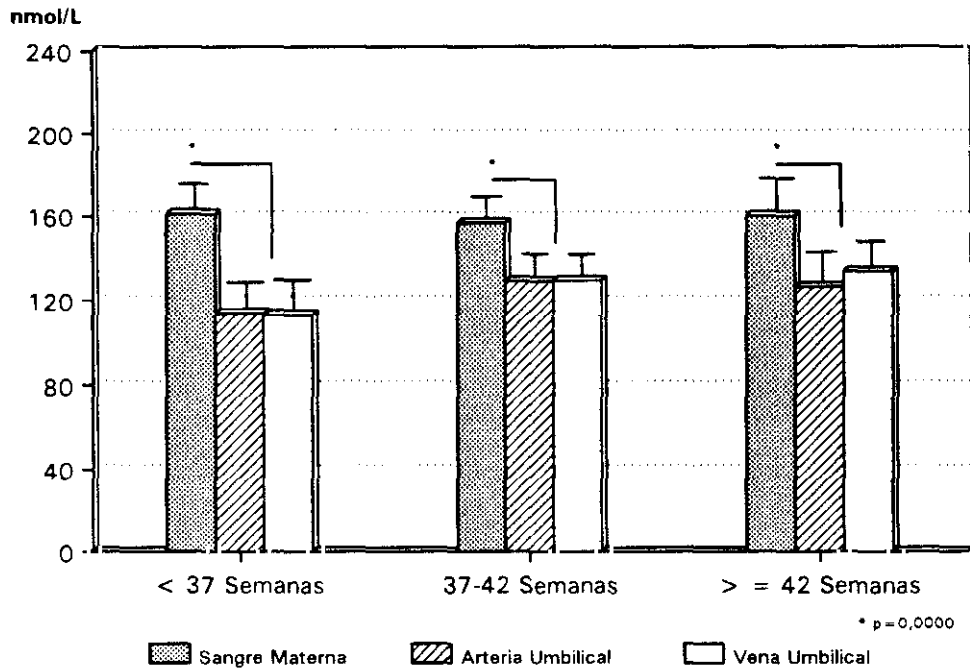


Fig 26. TIROXINA TOTAL MATERNA Y FETAL EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

TABLA XXVII SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TIROXINA TOTAL - SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS		T4 SM	T4 AU	T4 VU
<37	37-42	0,27367	0,00349	0,00247
37-42	>=42	0,36710	0,36470	0,26340
<37	>=42	0,47690	0,09193	0,01990

Tiroxina Libre (pmol/L)

Evolución (Tabla XXVIII, Fig.27)

Los menores niveles maternos se observan entre las semanas 27 y 29.

Los niveles maternos y fetales de T4L son en general, similares para una edad gestacional inferior a 36 semanas. En la semana 30, sin embargo, los niveles maternos: $11,07 \pm 1,01$, son superiores a los fetales: $6,46 \pm 4,73$ (AU) ($p=0,086$) y $7,77 \pm 2,70$ (VU) ($p=0,043$).

A partir de la semana 36, los niveles maternos son inferiores a los fetales ($p < 0,01$), excepto en las semanas 37, 42 y 43, en que no difieren ($p > 0,1$).

En sangre fetal, los niveles de T4L, se elevan desde la semana 22 ($4,63$) (VU), hasta alcanzar niveles entre $15,61 \pm 6,23$ y $14,84 \pm 4,56$ en AU y entre $14,23 \pm 5,32$ y $14,8 \pm 5,12$ en VU (considerando como valor de referencia medio las semanas 39-40).

Los niveles fetales medios de T4L son: $13,83 \pm 3,73$ (AU) y $9,72 \pm 4,02$ (VU), cuando la edad gestacional es inferior a 33 semanas. Ambos, difieren significativamente de los valores que presenta el feto a término, tanto en AU ($p=0,0004$), como en VU ($p < 0,0001$).

A partir de la semana 34, los niveles de T4L, no presentan diferencias respecto a los valores alcanzados al final de la gestación ($p > 0,1$).

Los niveles de T4L en arteria y vena umbilical, son similares y no difieren entre sí en ningún momento ($p > 0,1$).

**TABLA XXVIII CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA LIBRE
MATERNA Y FETAL (pmol/L)-EDAD GESTACIONAL**

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
22	----	----	4,63	----	2,96	----
	(-)		(1)		(1)	
27-29	6,64	2,37	6,30	----	7,76	1,29
	(3)		(1)		(3)	
30	11,07	1,01	6,46	4,73	7,77	2,70
	(5)		(5)		(5)	
31	11,03	2,68	10,72	4,95	10,94	4,66
	(4)		(3)		(4)	
32	9,67	7,63	13,83	3,73	9,72	4,02
	(6)		(2)		(6)	
33	12,97	1,81	13,73	4,52	12,66	1,49
	(6)		(6)		(5)	
34	11,26	0,82	12,00	2,15	13,86	1,97
	(4)		(4)		(4)	
35	13,17	6,43	15,25	9,71	13,47	2,82
	(8)		(6)		(7)	
36	9,67	4,52	13,16	4,67	13,77	4,29
	(12)		(10)		(11)	

(Cont.)

**TABLA XXVIII(Cont.)CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA
LIBRE MATERNA Y FETAL (pmol/L) - EDAD GESTACIONAL**

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
37	12,61	6,89	15,14	6,18	14,64	4,55
	(15)		(15)		(16)	
38	10,97	5,56	12,97	4,78	14,44	4,47
	(25)		(22)		(22)	
39	11,34	3,86	15,61	6,23	14,23	5,32
	(61)		(58)		(64)	
40	10,83	4,19	14,84	4,56	14,80	5,12
	(81)		(78)		(82)	
41	11,64	4,11	13,24	2,63	13,89	2,57
	(29)		(29)		(32)	
42	9,93	5,51	13,19	5,27	12,48	4,88
	(8)		(8)		(8)	
43	12,91	5,53	13,06	2,45	14,08	1,64
	(8)		(6)		(7)	

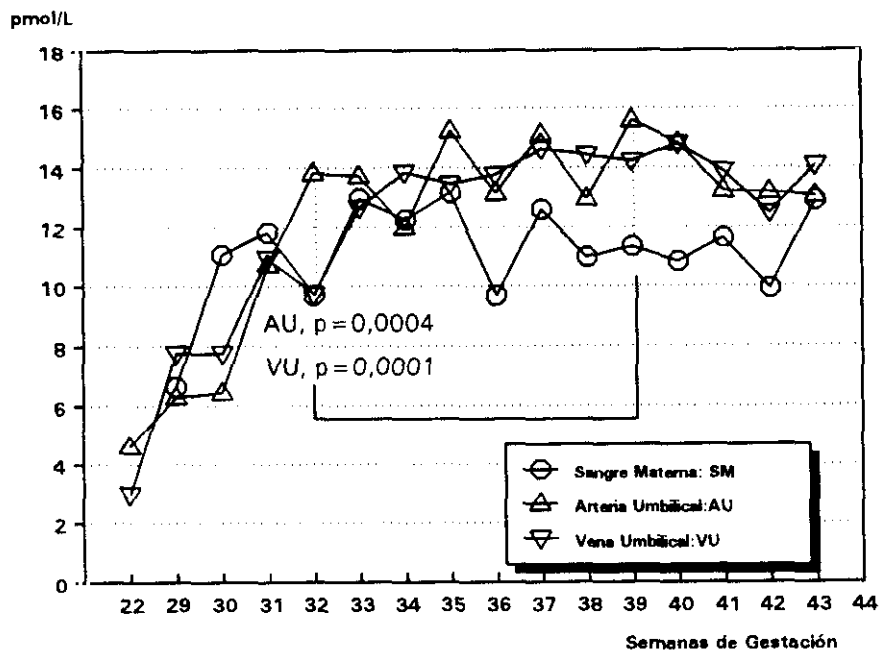


Fig 27. TIROXINA LIBRE-SEMANAS DE GESTACION EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración (Tabla XXIX y Fig.28)

Los niveles medios maternos, de T4L, en los tres grupos considerados (<37 semanas, 37-42 y > 42 semanas) son respectivamente de: $10,87 \pm 4,63$, $11,24 \pm 4,48$ y $11,42 \pm 4,43$ ($p > 0,1$).

En el periodo comprendido entre 37 y 42 semanas, los niveles maternos de T4L, son inferiores a los fetales ($p = 0,0000$).

En arteria ($12,01 \pm 5,89$) y vena umbilical ($11,56 \pm 4,08$), los niveles pretérmino de T4L, son inferiores a los que se detectan entre las 37 y 42 semanas en AU ($14,65 \pm 5,09$) ($p = 0,0064$) y en VU ($14,45 \pm 4,76$) ($p = 0,00003$) (Tabla XXX). Desde la semana 37, los niveles de T4L son similares ($p > 0,1$).

TABLA XXIX NIVELES DE TIROXINA LIBRE MATERNOS Y FETALES EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	48	10,87	4,63	0,66	0,26	27,79	SM
< 37	38	12,01	5,89	0,95	0,38	35,00	AU
	46	11,56	4,08	0,60	2,96	20,97	VU
	215	11,24	4,48	0,30	3,35	31,91	SM
37-42	202	14,65	5,09	0,36	4,63	41,44	AU
	219	14,45	4,76	0,32	2,96	31,16	VU
	16	11,42	4,43	1,11	1,93	16,98	SM
> = 42	14	13,14	4,15	1,11	3,60	20,46	AU
	15	13,23	3,71	0,95	3,86	12,27	VU

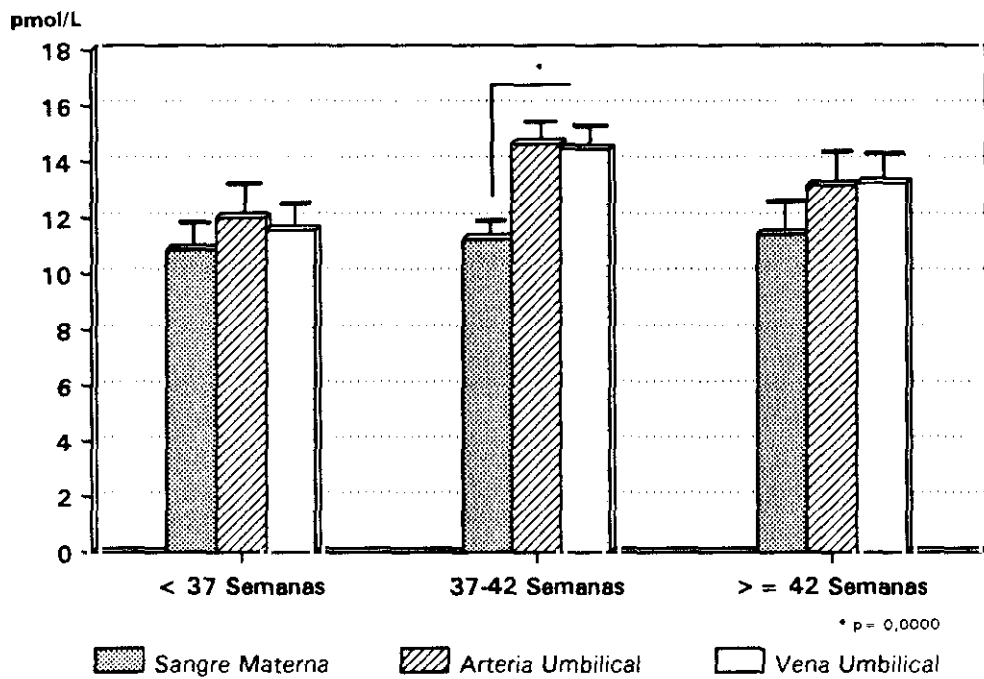


Fig 28. TIROXINA LIBRE MATERNA Y FETAL EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

TABLA XXX SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TIROXINA LIBRE - SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS	T4L SM	T4L AU	T4L VU
<37 37-42	0,30687	0,00644	0,00003
37-42 >= 42	0,43979	0,10361	0,12072
<37 >= 42	0,33979	0,25887	0,08256

Triiodotiroxina (nmol/L)

Evolución (Tabla XXXI, Fig.29)

Los niveles maternos son semejantes entre sí ($p > 0,1$) y superiores a los fetales ($p = 0,0000$).

Desde la semana 22 [(0,13) (AU) y 0,23 (VU)], a la semana 39 [$0,61 \pm 0,19$ (AU) y $0,63 \pm 0,25$ (VU)] y 40 [$0,67 \pm 0,25$ (AU) y $0,71 \pm 0,34$ (VU)] los niveles de T3 fetales, se van elevando.

A las 34 semanas, los niveles medios de T3 en AU ($0,33 \pm 0,20$) y en VU ($0,32 \pm 0,13$), aún difieren de los valores que corresponden a la semana 39: $0,61 \pm 0,19$ (AU, $p = 0,0088$) y $0,63 \pm 0,25$ (VU, $p = 0,0156$).

Desde la semana 35, los niveles de T3T fetal, no difieren de los valores alcanzados al final de la gestación ($p > 0,1$).

Los niveles AU-VU, no difieren entre sí en ninguna de las semanas consideradas.

TABLA XXXI CONCENTRACION MEDIA DE TRIIODOTIROXINA
MATERNA Y FETAL (nmol/L) - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
22	----	----	0,13	----	0,23	----
	(-)		(1)		(1)	
27-29	3,19	0,80	0,44	----	0,29	0,03
	(3)		(1)		(3)	
30	2,39	0,35	0,38	0,18	0,37	0,09
	(5)		(5)		(5)	
31	2,60	0,34	0,29	0,07	0,32	0,08
	(4)		(3)		(4)	
32	2,30	0,31	0,13	0,04	0,35	0,15
	(6)		(2)		(6)	
33	2,40	0,63	0,41	0,11	0,36	0,11
	(6)		(6)		(6)	
34	1,88	0,71	0,33	0,20	0,32	0,13
	(4)		(4)		(4)	
35	2,29	0,54	0,65	0,35	0,58	0,24
	(8)		(6)		(8)	
36	2,21	0,68	0,54	0,19	0,49	0,23
	(12)		(11)		(11)	

TABLA XXXI (Cont.) CONCENTRACION MEDIA DE TRIIODOTIROXINA MATERNA Y FETAL - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
37	2,19 (15)	0,68	0,49 (15)	0,19	0,49 (16)	0,19
38	2,30 (25)	0,65	0,58 (22)	0,25	0,66 (22)	0,37
39	2,27 (68)	0,57	0,61 (58)	0,19	0,63 (67)	0,25
40	2,54 (86)	0,72	0,67 (79)	0,25	0,71 (85)	0,34
41	2,27 (33)	0,63	0,68 (31)	0,25	0,69 (34)	0,31
42	2,59 (9)	0,76	0,52 (9)	0,15	0,54 (9)	0,16
43	2,96 (8)	1,50	0,67 (7)	0,29	0,66 (7)	0,21

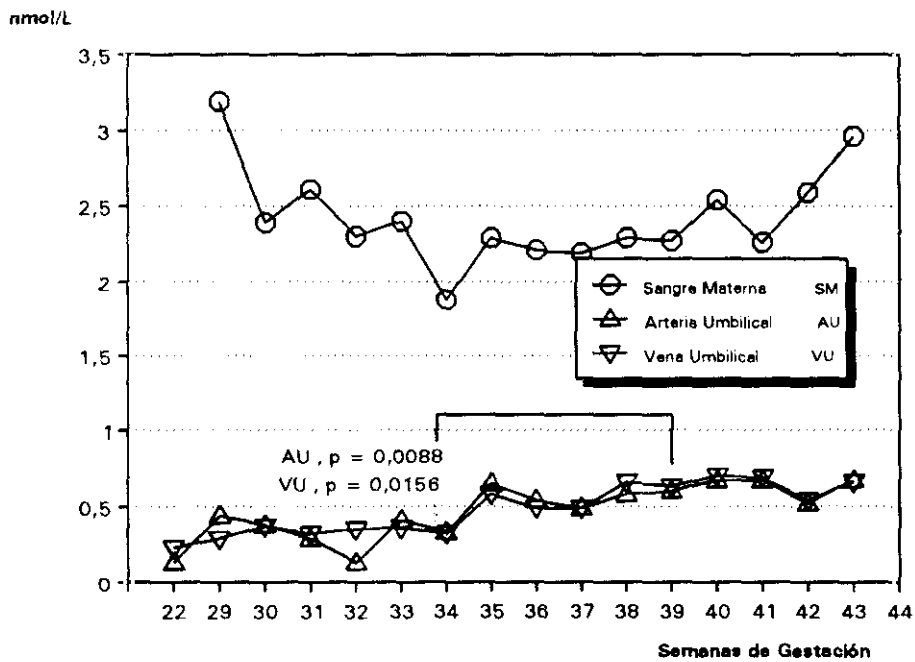


Fig 29. TRIIODOTIROXINA -SEMANAS DE GESTACION EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración (Tabla XXXII, Fig. 30)

Los niveles medios maternos de T3T, en los tres grupos considerados (<37 semanas, 37-42 y > 42 semanas) son respectivamente de: $2,35 \pm 0,60$, $2,37 \pm 0,66$ y $2,76 \pm 1,14$ ($p > 0,1$), y siempre superiores a los fetales ($p = 0,00000$).

En AU, los niveles en fetos pretérmino ($0,44 \pm 0,24$), son inferiores a los que se detectan entre las 37 y 42 semanas ($0,63 \pm 0,23$ nmol/L) ($p = 0,00001$). Lo mismo ocurre con los niveles detectados en VU: $0,41 \pm 0,19$ vs $0,66 \pm 0,31$ ($p = 0,00001$).

Igualmente, los fetos prematuros, tienen niveles de T3T inferiores en AU y en VU, a los que presentan los fetos con una edad gestacional ≥ 42 semanas [$p = 0,01951$ (AU), $p = 0,00098$ (VU)]

Desde la semana 37^a, los niveles no difieren significativamente ($p > 0,1$) (Tabla XXXIII).

TABLA XXXII NIVELES DE TRIIODOTIROXINA MATERNOS Y FETALES EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	48	2,35	0,60	0,08	1,00	3,66	SM
< 37	39	0,44	0,24	0,03	0,07	1,20	AU
	48	0,41	0,19	0,03	0,09	1,04	VU
	227	2,37	0,66	0,04	0,70	5,32	SM
37-42	205	0,63	0,23	0,01	0,21	1,53	AU
	228	0,66	0,31	0,02	0,21	2,82	VU
	17	2,76	1,14	0,27	1,46	6,83	SM
> = 42	16	0,59	0,23	0,05	0,30	1,11	AU
	16	0,59	0,19	0,48	0,30	1,04	VU

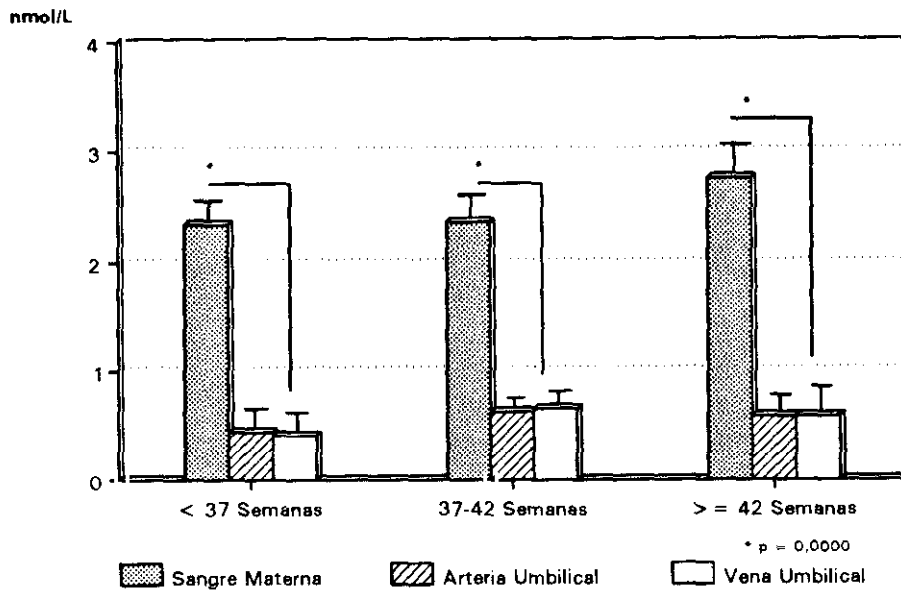


Fig 30. TRIIODOTIROXINA MATERNA Y FETAL EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

TABLA XXXIII SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TRIIODOTIROXINA - SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS	T3 SM	T3 AU	T3 VU
<37 37-42	0,38995	0,00001	0,00001
37-42 ≥ 42	0,09167	0,24349	0,09831
<37 ≥ 42	0,08345	0,01951	0,00098

Tirotropina (mUI/L)

Evolución (Tabla XXXIV, Fig.31)

A partir de la semana 35, los niveles maternos, tienden a elevarse ($p < 0,01$), aunque siempre son inferiores a los fetales ($p = 0,0000$), en todos los períodos estudiados.

Desde la semana 22 (2,98 en AU), los niveles fetales se elevan hasta la semana 33: $10,02 \pm 2,42$ (AU) y $10,89 \pm 2,09$ (VU), ($p = 0,0066$). Desde entonces, los niveles medios de TSH (AU y VU), descienden y no difieren de los observados en la semana 39: $7,43 \pm 4,10$ (AU) y $7,47 \pm 4,64$ (VU) y en la semana 40: $8,16 \pm 5,24$ (AU) y $8,05 \pm 5,06$ (VU) ($p > 0,1$). No obstante, en la 36ª, se produce una nueva subida de TSH: $10,64 \pm 5,16$ (AU) ($p = 0,0259$).

Los niveles de TSH en AU y VU, no difieren entre sí, significativamente ($p > 0,1$).

TABLA XXXIV CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA
MATERNA Y FETAL (mUI/L) - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
22	----	----	2,98	----	----	----
		(-)		(1)		(-)
27-29	2,02	1,05	6,90	----	7,55	1,11
		(3)		(1)		(3)
30	1,52	0,79	7,75	0,50	7,07	2,55
		(5)		(4)		(5)
31	1,44	0,85	10,63	5,33	9,45	4,65
		(4)		(3)		(4)
32	2,34	0,70	11,89	5,37	6,70	5,07
		(5)		(2)		(6)
33	2,26	2,18	10,82	2,42	10,89	2,09
		(6)		(6)		(6)
34	1,61	1,17	8,52	4,38	8,77	4,20
		(4)		(4)		(4)
35	1,53	1,08	8,09	3,04	6,89	2,29
		(8)		(6)		(7)
36	2,79	1,39	10,64	5,16	9,84	4,88
		(12)		(11)		(11)

(Cont.)

TABLA XXXIV (Cont.) CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA MATERNA Y FETAL - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
37	2,35 (15)	0,99	9,16 (14)	5,37	8,73 (16)	4,37
38	2,76 (25)	1,99	6,57 (20)	3,94	6,79 (26)	3,62
39	2,67 (65)	1,69	7,43 (57)	4,10	7,47 (67)	4,64
40	3,47 (86)	3,81	8,16 (77)	5,24	8,05 (84)	5,06
41	2,66 (32)	1,68	7,05 (31)	2,66	7,32 (32)	3,20
42	3,61 (8)	2,08	9,96 (8)	5,90	9,11 (9)	6,03
43	3,27 (8)	2,28	8,96 (6)	6,36	10,02 (7)	6,67

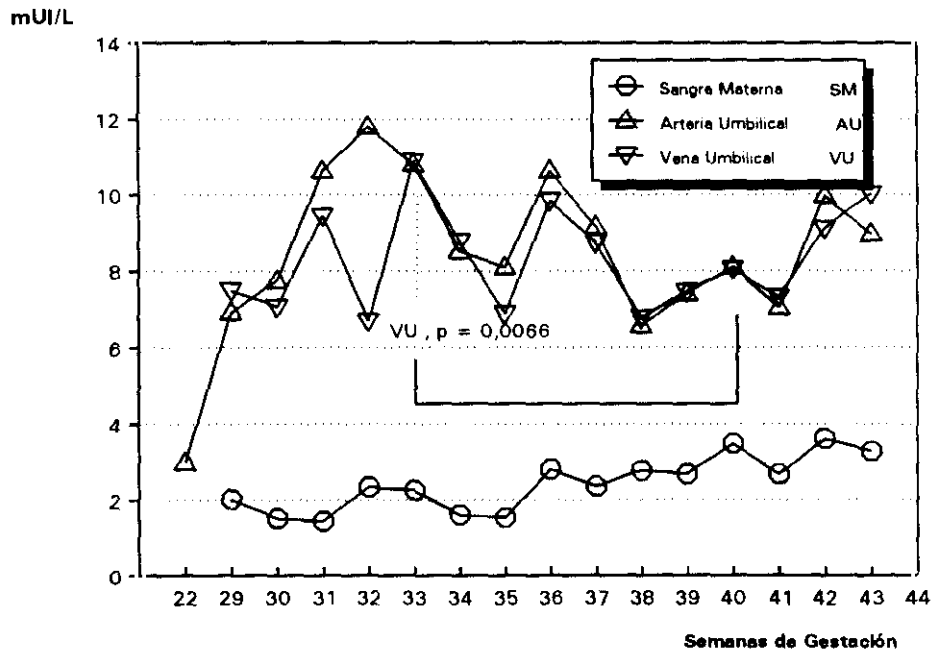


Fig 31. TIROTROPINA - SEMANAS DE GESTACION EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración (Tabla XXXV, Fig. 32)

Los niveles medios de TSH maternos, en los tres grupos considerados (<37 semanas, 37-42 y > 42 semanas) son respectivamente: $2,06 \pm 1,31$, $2,97 \pm 2,72$ y $3,44 \pm 2,11$, siendo los niveles correspondientes a las semanas <37, inferiores a los otros dos grupos [($p=0,00030$) y ($p=0,01160$)] (Tabla XXXVI).

En arteria umbilical, los niveles pretérmino ($9,68 \pm 3,94$), son mayores que los que se detectan entre las 37 y 42 semanas [$7,68 \pm 4,50$ ($p=0,00394$)]. Desde la semana 37ª, los niveles de TSH no difieren ($p>0,1$) (Tabla XXXVI).

TABLA XXXV NIVELES DE TIROTROPINA MATERNOS Y FETALES EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
<37	47	2,06	1,31	0,19	0,14	6,27	SM
	37	9,68	3,94	0,65	3,28	19,70	AU
	47	8,42	3,91	0,57	2,76	16,90	VU
37-42	223	2,97	2,72	0,18	0,38	6,37	SM
	199	7,68	4,50	0,32	1,95	30,74	AU
	225	7,67	4,52	0,30	1,75	29,22	VU
>=42	16	3,44	2,11	0,52	1,07	7,53	SM
	14	9,53	5,80	1,57	4,10	22,80	AU
	16	9,51	6,12	1,53	3,10	23,00	VU

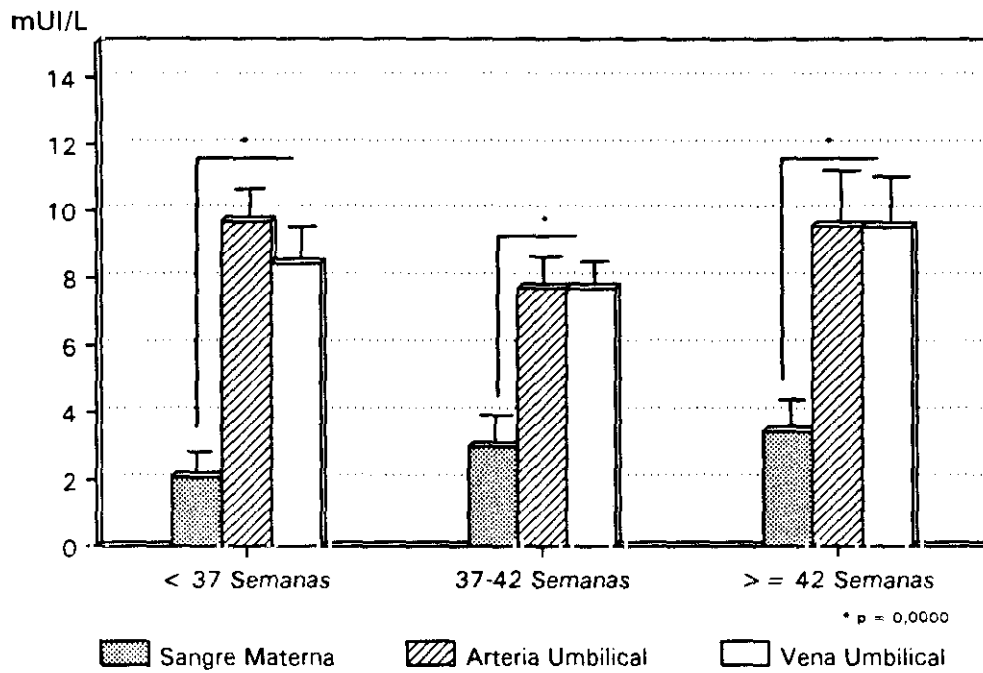


Fig 32. TIROTROPINA MATERNA Y FETAL EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

TABLA XXXVI SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TIROTROPINA - SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS	TSH SM	TSH AU	TSH VU
< 37 37-42	0,00030	0,00394	0,12604
37-42 > = 42	0,20332	0,13391	0,12796
< 37 > = 42	0,01160	0,46619	0,25620

CORRELACION CON LAS SEMANAS DE GESTACION (Tabla XXXVII)

Tiroxina Total, Tiroxina Libre y Triodotiroxina.

Existe correlación entre las semanas de gestación y los niveles fetales de estas hormonas ($p < 0,05$). Mejora considerablemente al calcular el coeficiente parcial, correspondiente a los niveles pretérmino, en el caso de la T4T [$r = 0,7247$ (AU), $r = 0,6254$ (VU)] y en el de la T4L [$r = 0,6526$ (VU)].

No existe correlación entre niveles maternos de hormonas tiroideas y edad gestacional.

Tirotropina

Existe una débil correlación entre las semanas de gestación consideradas en su totalidad y la TSH materna ($r = 0,2041$) ($p < 0,05$). No hay correlación entre edad gestacional-TSH fetal ($p > 0,1$).

TABLA XXXVII CORRELACION TOTAL Y PARCIAL HORMONAS TIROIDEAS MATERNAS Y FETALES - EDAD GESTACIONAL

		r (Global)		r (Semanas < 37)	
	SM	0,0278	ns	0,1949	ns
T4T	AU	0,4220	*	0,7247	*
	VU	0,4271	*	0,6254	*
	SM	0,0558	ns	0,0731	ns
T4L	AU	0,3150	*	0,4425	*
	VU	0,4140	*	0,6526	*
	SM	0,0804	ns	0,2440	ns
T3	AU	0,4707	*	0,4210	*
	VU	0,4298	*	0,4101	*
	SM	0,2041	**	0,1303	ns
TSH	AU	0,1410	ns	0,0978	ns
	VU	0,0105	ns	0,2537	ns

** : $p < 0,05$ * : $p < 0,01$
ns : No significativo

CORRELACION MATERNO-FETAL.

*Los niveles de T4T materna, están significativamente correlacionados con los fetales:

AU:r=0,3601 (0,2462-0,4643) p<0,05

VU:r=0,3737 (0,2664-0,4719) p<0,05

*Los niveles de T4L materna, están significativamente correlacionados con los fetales:

AU:r=0,4428 (0,3328-0,5406) p<0,05

VU:r=0,4362 (0,3307-0,5310) p<0,05

*Los niveles de T3T materna, están significativamente correlacionados con los fetales:

AU:r=0,2332 (0,1165-0,3479) p<0,05

VU:r=0,2983 (0,1871-0,4031) p<0,05

REGULACION FETAL

*No existe correlación entre hormonas tiroideas fetales y TSH fetal.

*La única correlación existente es entre la T3T y la TSH fetal, cuando la edad gestacional es inferior a 37 semanas:

AU:r=0,3266 (0,0028-0,5883) p<0,05

PREVALENCIA DE HIPOTIROTOXINEMIA.

El límite de clasificación se tomó en el percentil 5% de la población (79,79 nmol/L). La incidencia en la población

total fué del 5,3%,y en cada grupo resultó:

-Prematuros:12,5%

-Recién nacidos maduros:3,9%.

-Recién nacidos con \geq 42 semanas:6,3%.

PREVALENCIA DE HIPERTIROTROPINEMIA.

El límite de clasificación se tomó en el percentil 95% de la población (16,4 mUI/L).La incidencia en la población total fué del 4,8%,y en cada grupo resultó:

-Prematuros:5,4%

-Recién nacidos maduros:4,0%.

-Recién nacidos con \geq 42 semanas:14,2%.

5.4.1.2.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona ($\mu\text{mol/L}$)

Evolución (tabla XXXVIII, Fig.33)

Durante las semanas consideradas, los niveles maternos y fetales, son muy variables.

Los mayores niveles de secreción se observan a partir de la semana 41.

En sangre fetal, los niveles de SDHEA, presentan las siguientes características:

-Aumentan entre las semanas 34 ($3,04 \pm 0,77$) y 36 ($6,20 \pm 2,17$) en AU, ($p=0,035$), y entre la 38 ($3,58 \pm 2,15$) y 39 ($5,03 \pm 1,75$) en AU, ($p=0,0041$).

-Desde la 39 a la semana 41 ($2,61 \pm 1,56$), hay un descenso en AU ($p=0,0413$), y posteriormente, vuelven a incrementar los niveles en la semana 43 ($5,08 \pm 1,69$) (AU) ($p=0,0023$).

No existe diferencia entre los niveles de SDHEA en AU-VU ($p>0,1$).

TABLA XXXVIII CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA
MATERNO Y FETAL (umol/L) - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
22	----	----	----	----	----	----
	(-)		(-)		(-)	
27-29	3,55	0,00	----	----	2,13	0,82
	(2)		(-)		(2)	
30	1,67	0,63	1,95	0,61	2,35	0,62
	(5)		(2)		(2)	
31	4,70	4,36	3,19	1,22	2,81	0,28
	(3)		(3)		(3)	
32	1,26	0,19	1,44	----	4,45	1,25
	(4)		(1)		(4)	
33	2,62	2,32	3,93	1,75	2,85	2,17
	(5)		(3)		(5)	
34	2,41	1,57	3,04	0,77	2,73	1,18
	(5)		(3)		(5)	
35	2,22	0,51	4,63	3,24	4,01	2,23
	(2)		(2)		(2)	
36	4,37	1,51	6,20	2,17	5,30	2,64
	(6)		(6)		(6)	

(Cont.)

TABLA XXXVIII (Cont.) CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA
MATERNO Y FETAL - EDAD GESTACIONAL

Semanas	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
37	2,59	0,94	4,51	1,94	4,15	1,96
	(5)		(5)		(5)	
38	2,59	3,24	3,58	2,15	3,51	2,01
	(12)		(9)		(12)	
39	4,73	3,58	5,03	1,75	5,04	1,96
	(19)		(17)		(20)	
40	2,26	1,27	4,30	1,40	4,28	1,55
	(11)		(10)		(11)	
41	4,69	2,12	2,61	1,56	3,52	2,57
	(8)		(6)		(9)	
42	7,69	1,74	4,87	0,97	4,09	0,12
	(2)		(2)		(2)	
43	5,55	4,47	5,08	1,69	5,49	3,03
	(3)		(3)		(3)	

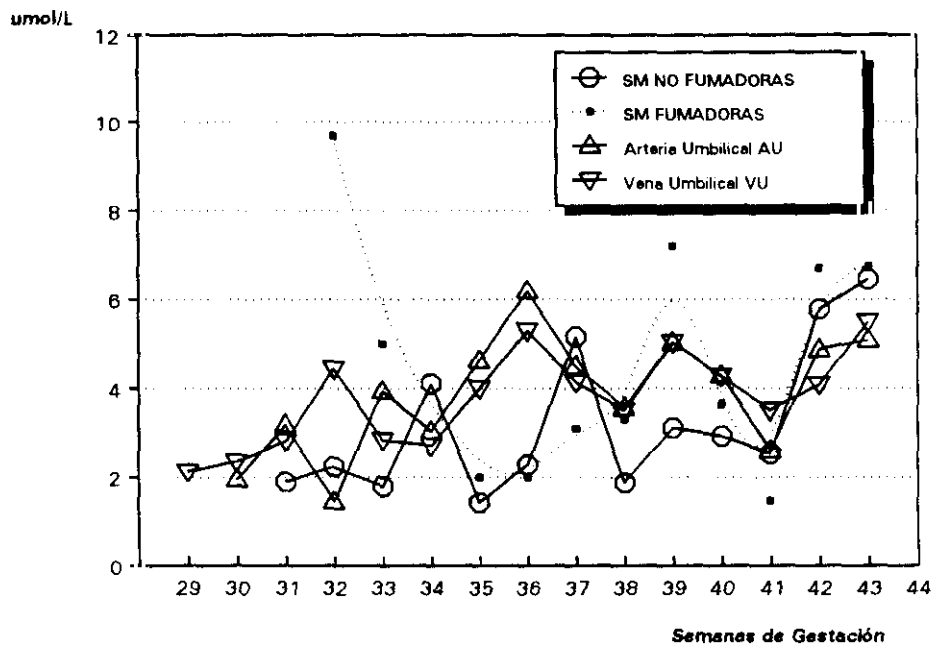


Fig 33. SDHEA - SEMANAS DE GESTACION EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración ((Tabla XXXIX, Fig.34)

Los niveles medios maternos, de SDHEA, en los tres grupos considerados (<37 semanas, 37-42 y > 42 semanas), son respectivamente de: $2,84 \pm 2,04$, $3,57 \pm 2,94$ y $6,40 \pm 3,50$. Aumentan progresivamente, desde las semanas inferiores a 37 hasta la \geq a 42 ($p=0,03805$) y desde la 37-42 a la \geq a 42 ($p=0,02319$) (Tabla XL).

Los niveles maternos ($2,84 \pm 2,04$), correspondientes al grupo pretérmino (<37 semanas), son inferiores a los niveles fetales en AU ($4,06 \pm 2,13$) ($p=0,000$), y en VU ($3,59 \pm 1,98$) ($p=0,0000$).

En sangre fetal, no existen diferencias significativas al comparar los tres grupos entre sí ($p > 0,1$) (Tabla XL).

TABLA XXXIX NIVELES DE SDHEA MATERNOS Y FETALES EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

Semanas	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
<37	31	2,84	2,04	0,36	0,24	9,69	SM
	21	4,06	2,13	0,46	1,44	9,81	AU
	28	3,59	1,98	0,37	0,41	10,41	VU
37-42	55	3,57	2,94	0,40	0,12	14,50	SM
	47	4,23	1,87	0,27	0,30	9,22	AU
	57	4,25	2,04	0,27	0,67	9,17	VU
\geq 42	5	6,40	3,50	1,55	1,65	10,42	SM
	5	4,99	1,29	0,60	3,24	6,56	AU
	5	4,93	2,27	1,01	2,07	7,85	VU

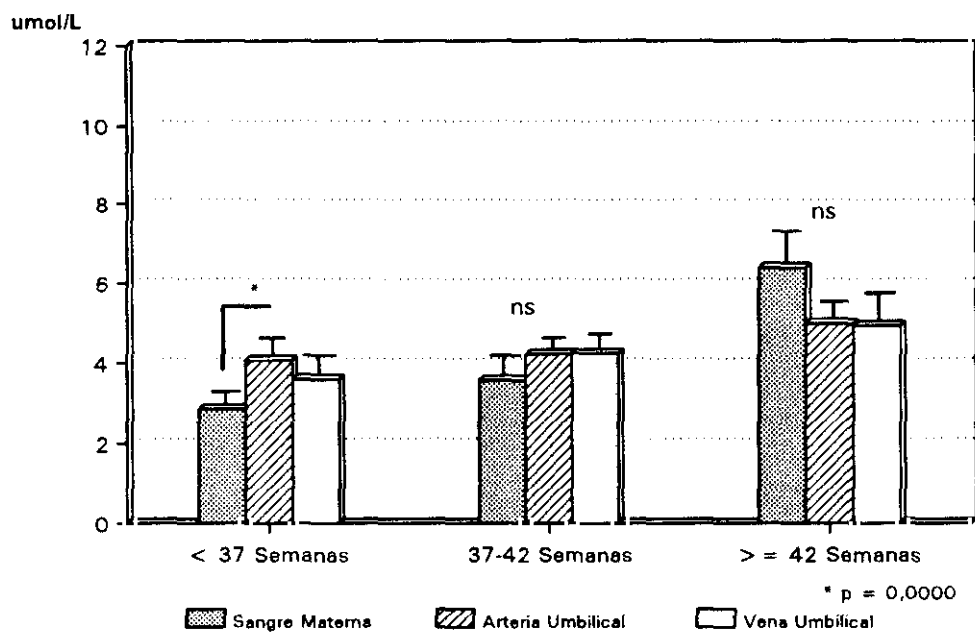


Fig 34. SDHEA MATERNO Y FETAL EN DISTINTAS ETAPAS DE MADURACION

TABLA XL SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE SDHEA - SEMANAS DE GESTACION

SEMANAS	SDHEA SM	SDHEA AU	SDHEA VU
<37 37-42	0,09113	0,37047	0,07947
37-42 >=42	0,02319	0,19074	0,20481
<37 >=42	0,03805	0,18130	0,09380

CORRELACION SDHEA-SEMANAS DE GESTACION (Tabla XLI)

En sangre materna existe correlación entre SDHEA y la edad gestacional consideradas globalmente ($r=0,2524$) ($p<0,05$).

Existe correlación entre SDHEA en VU umbilical ($r=0,2528$) y semanas de gestación ($p<0,05$). Mejora, cuando se consideran únicamente las semanas 27-37 en VU ($r=0,4165$) ($p<0,05$) y en AU ($r=0,6545$) ($p<0,01$).

CORRELACION MATERNO-FETAL

*Los niveles maternos de SDHEA, están significativamente correlacionados con los fetales únicamente en VU:

AU: $r=0,2173$ ($p>0,1$).

VU: $r=0,2819$ ($0,0629-0,4720$) ($p<0,05$).

TABLA XLI CORRELACION TOTAL Y PARCIAL SDHEA
MATERNO Y FETAL - EDAD GESTACIONAL

	<i>r (Global)</i>	<i>r(Semanas <37)</i>
SM	0,2524 *	0,1997 ns
SDHEA AU	0,1894 ns	0,6545 **
VU	0,2528 *	0,4165 *

* $p < 0,05$

** $p < 0,01$

ns : No significativo

5.4.1.3.- Tipo de Parto.

Se han considerado dos grupos representativos que definen un comportamiento totalmente distinto, desde el punto de vista ginecológico:

Grupo 1: Mujeres que desarrollaron un trabajo de parto antes de dar a luz (N=242).

Grupo 2: Mujeres sometidas a cesárea programada, y que por lo tanto no desarrollaron trabajo de parto (N=33).

Dentro de cada grupo, se han establecido dos subgrupos en función del peso fetal: inferior y mayor ó igual a 2500 gr.

5.4.1.3.1.- Hormonas Tiroideas.

Tiroxina Total (Tablas XLII-XLIII, Figs 35-36).

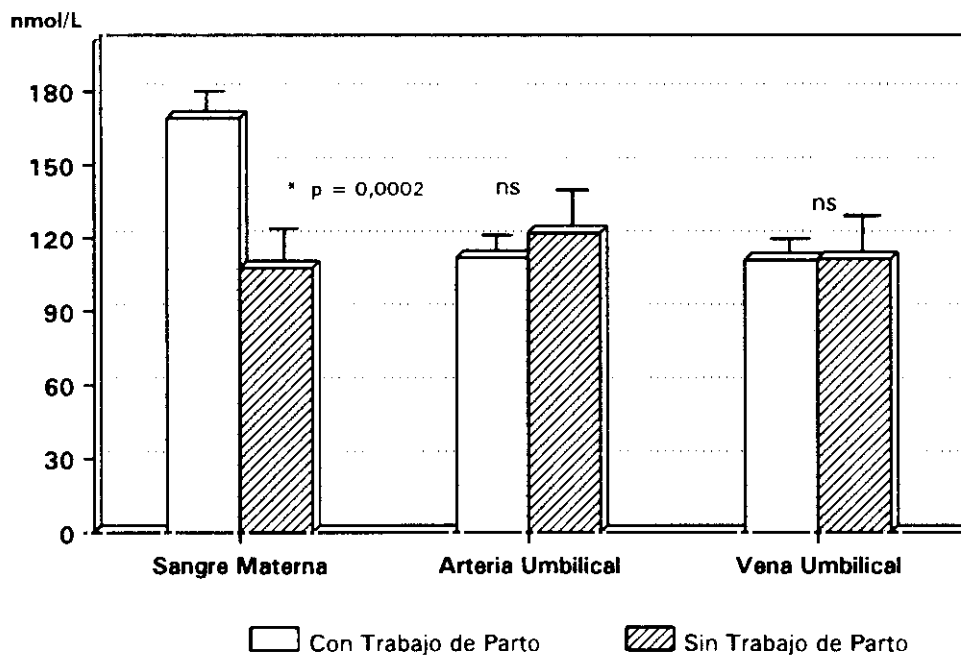
Los niveles maternos de T4T (nmol/L), en madres de fetos con peso inferior a 2500 gramos y que desarrollaron trabajo de parto (169,13±41,28), son superiores a los de las que no lo desarrollaron (107,72±24,38) (p=0,0002). Cuando el peso fetal es \geq de 2500 gr., los niveles maternos también son mayores, si se desarrolla trabajo de parto (158,05 vs 141,61) (p=0,0091).

En el trabajo de parto, los niveles maternos de T4T, son siempre superiores a los fetales (p=0,0000). No difieren en el caso contrario.

El parto, no influye en la T4T fetal (p>0,1). No existen diferencias entre los niveles en AU y VU (p>0,1).

**TABLA XLII CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL
(nmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
PESO FETAL < 2500 GRAMOS**

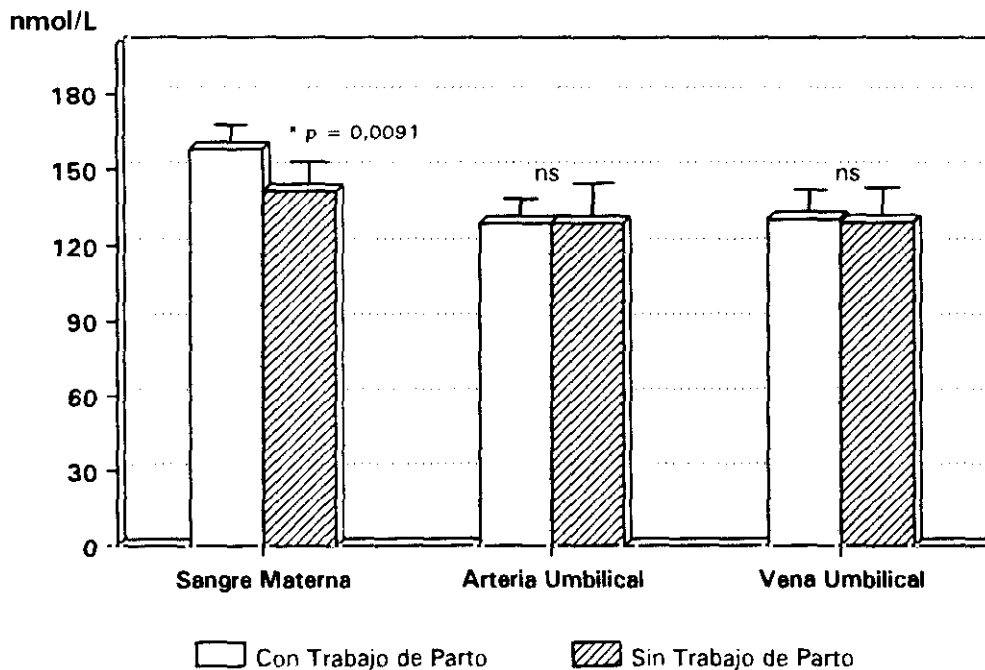
Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	45	169,13	41,28	6,15	97,16	302,70	SM
	35	111,85	26,53	4,48	44,40	168,59	AU
Sin Trabajo	47	110,82	33,78	4,93	57,14	179,28	VU
	7	107,72	24,38	9,21	70,78	139,77	SM
Con Trabajo	5	122,21	30,04	13,43	73,35	153,15	AU
	7	111,25	40,64	15,36	57,91	163,45	VU



**Fig 35. TIROXINA TOTAL (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
FETOS DE PESO < 2500 GRAMOS**

**TABLA XLIII CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL
 (nmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL > = 2500 GRAMOS**

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	197	158,05	38,12	2,72	53,15	305,02	SM
	185	129,14	30,42	2,24	39,89	210,68	AU
Trabajo	198	130,74	31,45	2,23	47,61	216,47	VU
Sin Trabajo	26	141,61	30,91	6,06	80,18	209,78	SM
	20	129,11	24,34	5,44	80,82	168,08	AU
	26	129,39	32,00	6,27	90,09	201,93	VU



**Fig 36. TIROXINA TOTAL (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO > = 2500 GRAMOS**

Tiroxina Libre. (Tablas XLIV-XLV, Figs 37-38).

Los niveles medios maternos de Tiroxina Libre (pmol/L), no difieren al considerar el parto, tanto si el peso fetal es menor de 2500 gramos ($10,98 \pm 5,03$ vs $12,48 \pm 5,36$), como si es igual o superior ($11,11 \pm 4,52$ vs $11,28 \pm 3,82$) ($p > 0,1$).

Los niveles maternos de T4L, son similares a los fetales, para un peso < 2500 gramos, en todos los casos ($p > 0,1$). Cuando el peso es mayor, los niveles fetales son superiores a los maternos, tanto si se desarrolla trabajo ($14,59 \pm 4,85$ vs $11,11 \pm 4,52$ en AU) ($p = 0,0000$), como si no ($14,73 \pm 5,58$ vs $11,28 \pm 3,82$ en VU) ($p = 0,0151$).

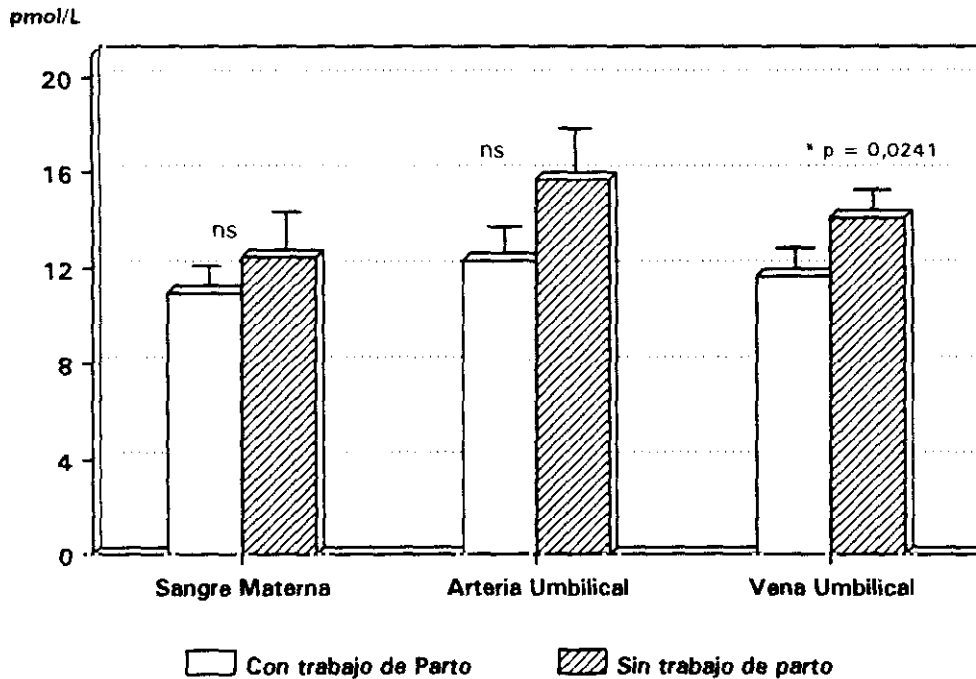
La concentración de T4L en VU cuando se desarrolla un trabajo de parto y cuando el peso fetal es menor de 2500 gramos ($11,67 \pm 5,01$), es inferior a la concentración correspondiente a cuando no se desarrolla trabajo de parto ($14,10 \pm 1,83$), ($p = 0,0241$).

No se aprecian diferencias entre los distintos niveles fetales y en función del parto, cuando el peso fetal es igual ó mayor que 2500 gramos ($p > 0,1$).

En ningún caso, existen diferencias AU-VU ($p > 0,1$).

**TABLA XLIV CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA LIBRE
 (pmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL < 2500 GRAMOS**

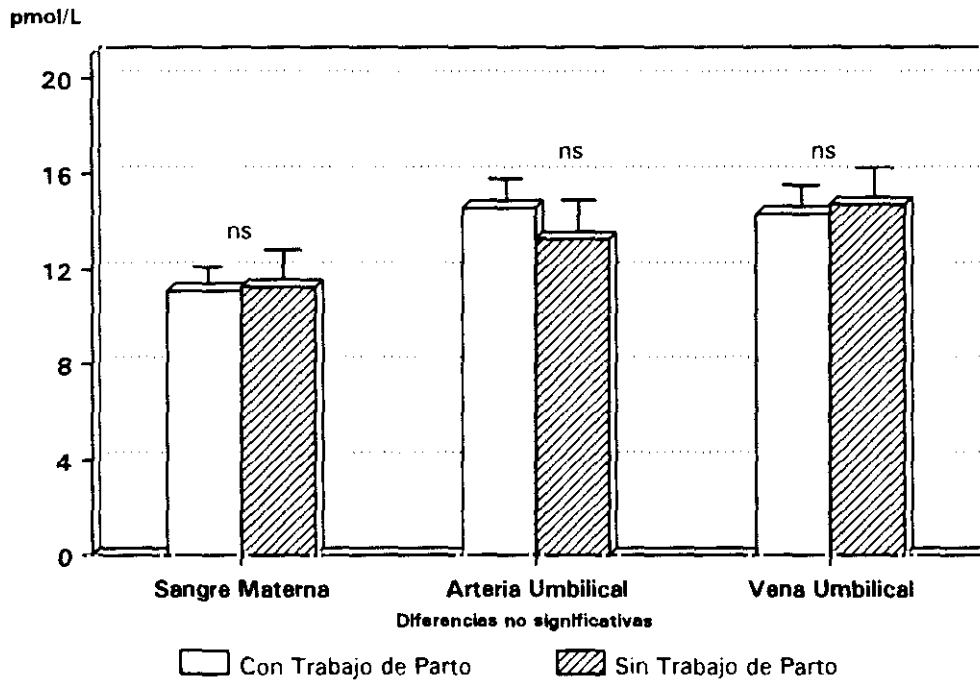
Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	44	10,98	5,03	0,75	3,34	27,79	SM
	35	12,33	6,77	1,14	0,38	35,00	AU
	44	11,67	5,01	0,75	3,60	31,53	VU
Sin Trabajo	7	12,48	5,36	2,03	9,13	24,19	SM
	4	15,70	4,52	2,26	11,07	21,62	AU
	5	14,10	1,83	0,82	10,94	15,44	VU



**Fig 37. TIROXINA LIBRE (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO < 2500 GRAMOS**

**TABLA XLV CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA LIBRE
 (pmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL > = 2500 GRAMOS**

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	188	11,11	4,52	0,33	0,26	31,91	SM
	181	14,59	4,85	0,36	5,92	41,44	AU
Sin Trabajo	190	14,35	4,44	0,32	2,96	36,16	VU
	24	11,28	3,82	0,78	2,57	19,69	SM
Sin Trabajo	17	13,28	6,00	1,45	3,60	30,37	AU
	25	14,73	5,58	1,11	3,86	26,76	VU



**Fig 38. TIROXINA LIBRE (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO > = 2500 GRAMOS**

Triiodotiroxina. (Tablas XLVI-XLVII, Figs 39-40).

Los niveles maternos de T3T (nmol/L), no varían en función del parto ($p > 0,1$), y en todos los casos, son superiores a los fetales ($p = 0,0000$)

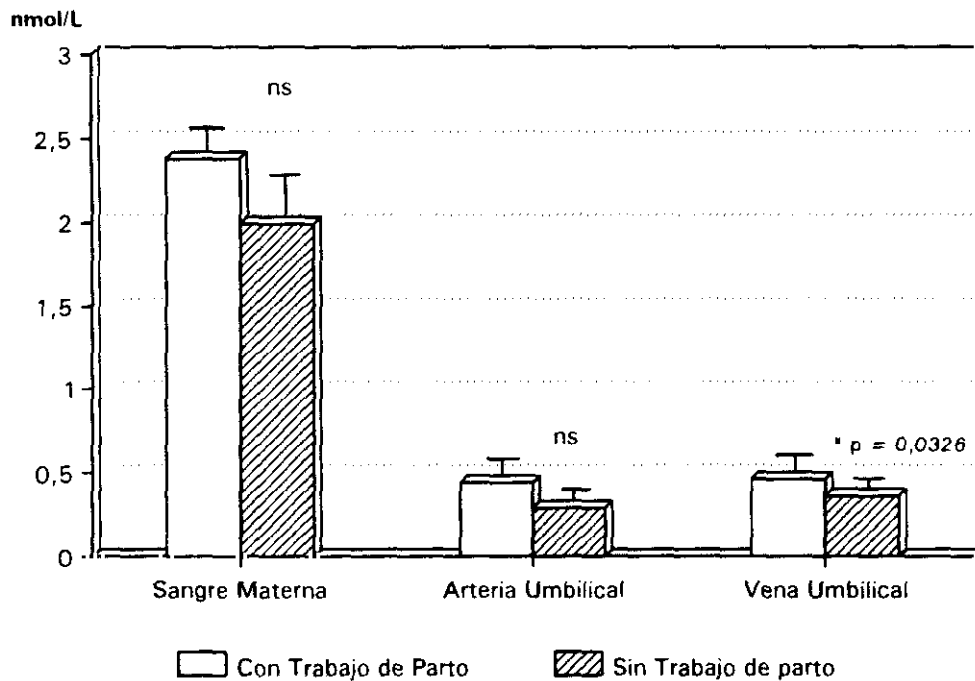
La concentración de Triiodotiroxina es significativamente superior ($p = 0,0326$) en VU cuando se desarrolla trabajo de parto y cuando el peso es inferior a 2500 gramos ($0,46 \pm 0,23$ vs. $0,36 \pm 0,08$). En AU, aunque también son mayores los niveles correspondientes al trabajo de parto ($0,44 \pm 0,23$ vs. $0,29 \pm 0,16$), las diferencias no son significativas ($p = 0,1057$).

Cuando el peso fetal es igual ó superior a 2500 gramos, los niveles fetales en AU ($0,64 \pm 0,24$ vs $0,58 \pm 0,17$) y en VU ($0,66 \pm 0,32$ vs $0,61 \pm 0,20$), son similares se desarrolle ó no trabajo de parto [$p = 0,0858$ (AU) y $p = 0,0966$ (VU)].

No hay diferencias entre los niveles AU-VU ($p > 0,1$).

**TABLA XLVI. CONCENTRACION MEDIA DE TRIIODOTIROXINA
 (nmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL < 2500 GRAMOS**

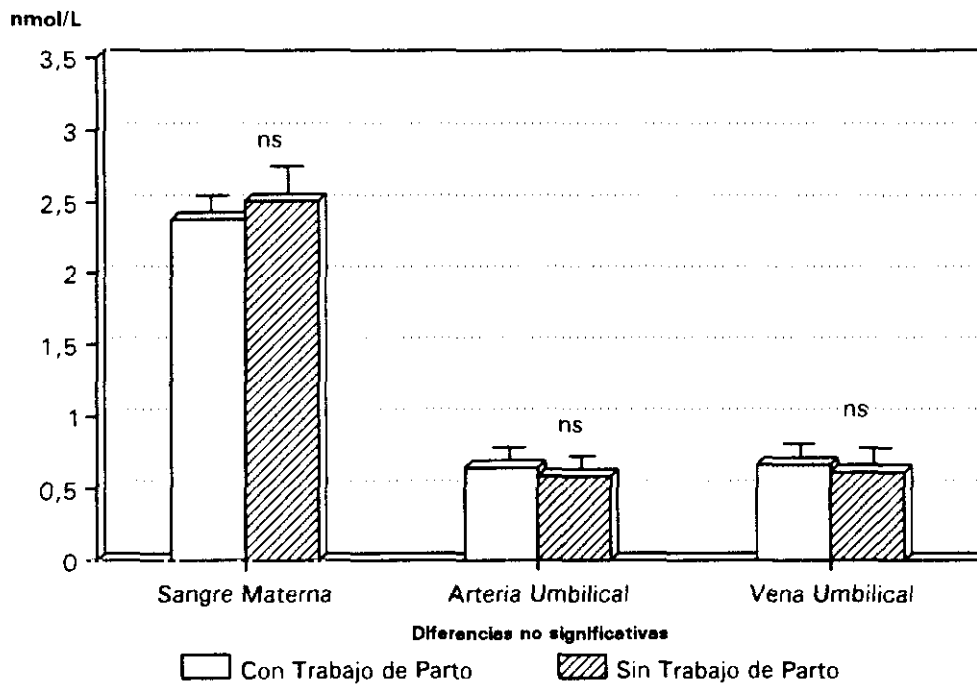
Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	45	2,37	0,65	0,09	1,00	3,66	SM
	35	0,44	0,23	0,03	0,14	1,20	AU
Sin Trabajo	47	0,46	0,23	0,03	0,09	1,07	VU
	7	1,99	0,74	0,28	1,15	3,08	SM
Con Trabajo	4	0,29	0,16	0,08	0,10	0,49	AU
	6	0,36	0,08	0,03	0,27	0,50	VU



**Fig 39. TRIIODOTIROXINA (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO < 2500 GRAMOS**

**TABLA XLVII. CONCENTRACION MEDIA DE TRIIODOTIROXINA
 (nmol/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL > = 2500 GRAMOS**

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	197	2,39	0,65	0,04	0,70	5,32	SM
	184	0,64	0,24	0,02	0,07	1,53	AU
Sin Trabajo	197	0,66	0,32	0,02	0,14	2,82	VU
Sin Trabajo	26	2,51	1,08	0,21	1,30	6,63	SM
	20	0,58	0,17	0,04	0,32	0,92	AU
	26	0,61	0,20	0,04	0,38	1,18	VU



**Fig.40 TRIIODOTIROXINA (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO > = 2500 GRAMOS**

Tirotropina. (Tablas XLVIII-XLIX, figs 41-42).

Cuando el peso fetal es inferior a 2500 gramos, no se detectan niveles diferentes de TSH (mUI/L) en sangre materna, en función del tipo de parto considerado (2,17 vs 2,71 mUI/L) ($p=0,1446$). Lo mismo ocurre para un peso fetal \geq a 2500 gramos (2,91 vs 3,51 mUI/L) ($p=0,1044$).

Los niveles maternos de TSH, son inferiores a los fetales en todos los casos ($p < 0,001$)

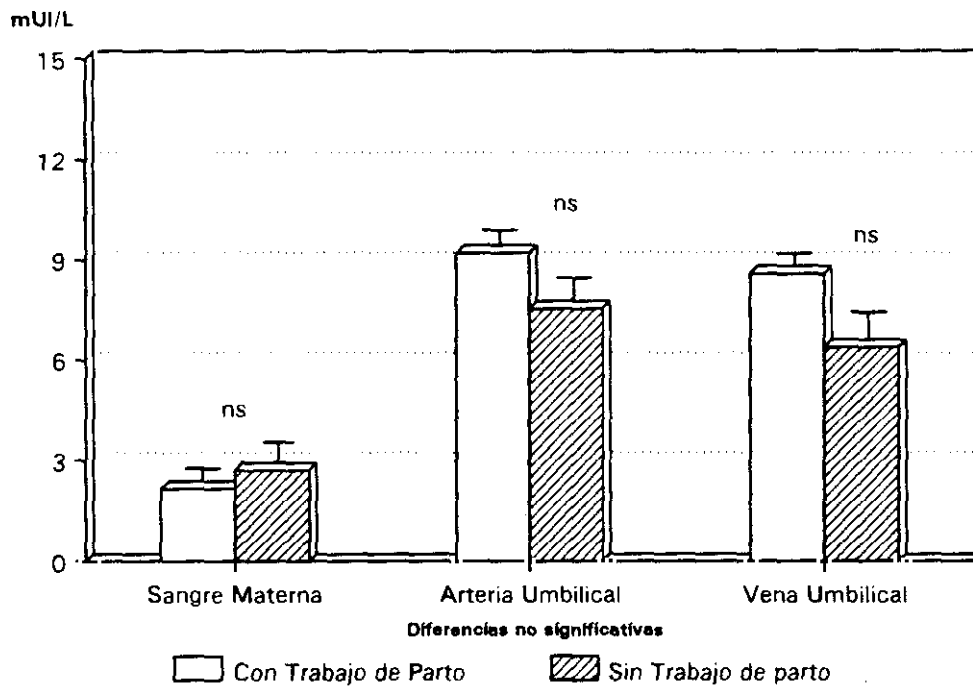
En cuanto al comportamiento fetal, los mayores niveles de TSH se producen cuando la madre desarrolla un trabajo de parto. Las diferencias se hacen estadísticamente significativas, en AU ($7,92 \pm 4,60$ vs $5,88 \pm 2,39$) ($p=0,0032$), y en VU ($7,95 \pm 4,67$ vs $5,67 \pm 2,35$) ($p=0,0001$) para un peso fetal \geq a 2500 gramos.

En ningún caso existen diferencias AU-VU ($p > 0,1$).

En las Tablas L-LI, se detallan todos los niveles de significación (p) resultantes de la comparación entre los distintos valores de Hormonas Tiroideas y TSH según se desarrolle ó no trabajo de parto.

**TABLA XLVIII. CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA
 (mUI/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL < 2500 GRAMOS**

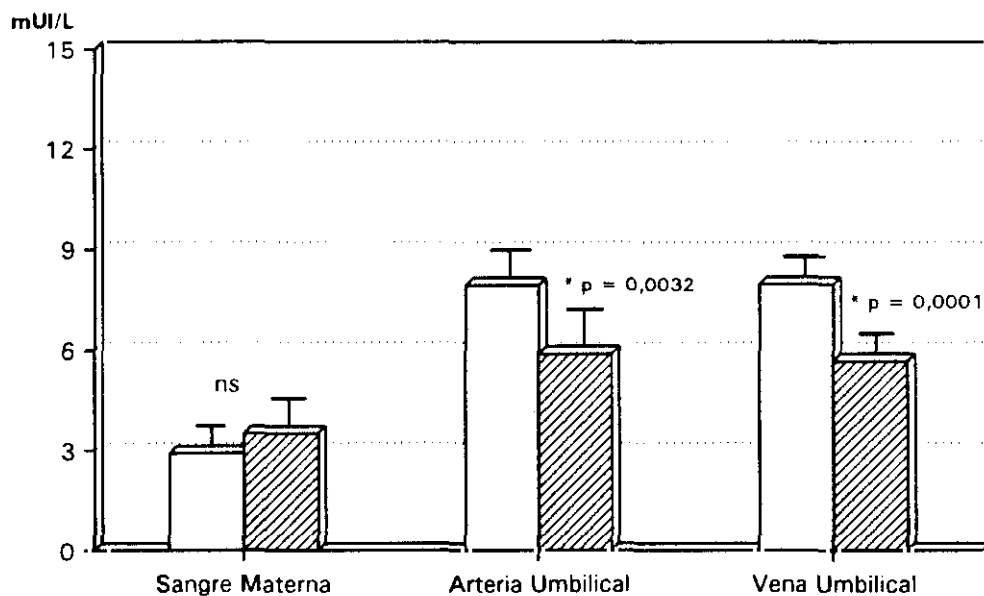
Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	44	2,17	1,19	0,18	0,14	6,03	SM
	34	9,20	4,65	0,79	2,70	21,29	AU
	46	8,59	4,47	0,66	2,63	21,14	VU
Sin Trabajo	6	2,71	0,81	0,33	1,92	3,79	SM
	4	7,55	2,71	1,35	4,06	10,65	AU
	6	6,40	2,48	1,01	3,92	10,40	VU



**Fig 41. TIROTROPINA (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO < 2500 GRAMOS**

**TABLA XLIX. CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA
 (mUI/L) MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
 PESO FETAL > = 2500 GRAMOS**

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	195	2,91	2,84	0,20	0,41	35,37	SM
	180	7,92	4,60	0,34	1,95	30,74	AU
	193	7,95	4,67	0,33	1,75	29,22	VU
Sin Trabajo	25	3,51	2,08	0,42	0,76	9,80	SM
	16	5,88	2,39	0,60	3,42	12,20	AU
	27	5,67	2,35	0,45	2,50	13,10	VU



Con Trabajo de Parto
 Sin Trabajo de Parto

**Fig 42. TIROTROPINA (MATERNA Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO > = 2500 GRAMOS**

TABLA L. NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION
 MULTIPLE HORMONAS TIROIDEAS, TSH Y TIPO DE PARTO
 (Con ó sin desarrollo de trabajo)

	T ₄ T	T ₄ L	T ₃	TSH
Sangre Materna	0,0002	0,2358	0,0798	0,1446
Arteria Umbilical	0,2130	0,1706	0,1057	0,2467
Vena Umbilical	0,4879	0,0241	0,0326	0,1236

Peso Fetal < 2500 gramos

TABLA LI. NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION
 MULTIPLE HORMONAS TIROIDEAS, TSH Y TIPO DE PARTO
 (Con ó sin desarrollo de trabajo)

	T ₄ T	T ₄ L	T ₃	TSH
Sangre Materna	0,0091	0,4173	0,2842	0,1044
Arteria Umbilical	0,4986	0,1967	0,0858	0,0032
Vena Umbilical	0,4202	0,3715	0,0966	0,0001

Peso Fetal > = 2500 gramos

5.4.1.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona(Tablas LII-LIII y Figs 43-44).

En sangre materna, los mayores niveles de SDHEA ($\mu\text{mol/L}$) se detectan cuando se desarrolla un trabajo de parto, tanto si el peso fetal es inferior a 2500 gramos ($2,86 \pm 2,46$ vs $1,81 \pm 0,87$), como si es igual ó superior ($3,89 \pm 2,96$ vs $1,97 \pm 0,64$ $\mu\text{mol/L}$) ($p=0,0013$).

Cuando el peso fetal es \geq a 2500 gramos, y cuando no se desarrolla trabajo de parto, los niveles maternos ($1,97 \pm 0,64$), son inferiores a los fetales ($6,37 \pm 1,32$ en AU y $6,33 \pm 1,35$ en VU). Cuando se desarrolla trabajo de parto, los niveles maternos y fetales no difieren ($p > 0,1$).

En ningún caso, existen diferencias entre los niveles AU-VU ($p > 0,1$).

Cuando el peso es inferior a 2500 gramos, debido al pequeño tamaño de la muestra ($N=2$) (cesárea programada), no se puede efectuar una comparación estadística ni en sangre materna ni en sangre fetal.

Para un peso fetal \geq a 2500 gramos, se observan mayores valores en sangre fetal cuando no se desarrolla trabajo de parto ($6,37 \pm 1,32$ en AU y $6,33 \pm 1,35$ en VU), que cuando se desarrolla ($4,45 \pm 1,80$ en AU y $4,52 \pm 2,01$ en VU). El tamaño de población permite compararse sólo los niveles en VU ($0,0427$).

TABLA LII. CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA (umol/L)
MATERNO Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
PESO FETAL < 2500 GRAMOS

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	35	2,86	2,46	0,41	0,24	11,93	SM
	23	3,65	2,13	0,44	0,29	9,81	AU
	32	3,26	1,97	0,34	0,41	10,41	VU
Sin Trabajo	2	1,81	0,87	0,62	1,19	2,40	SM
	2	3,74	2,18	1,54	2,19	5,28	AU
	2	3,79	3,06	2,17	1,63	5,96	VU

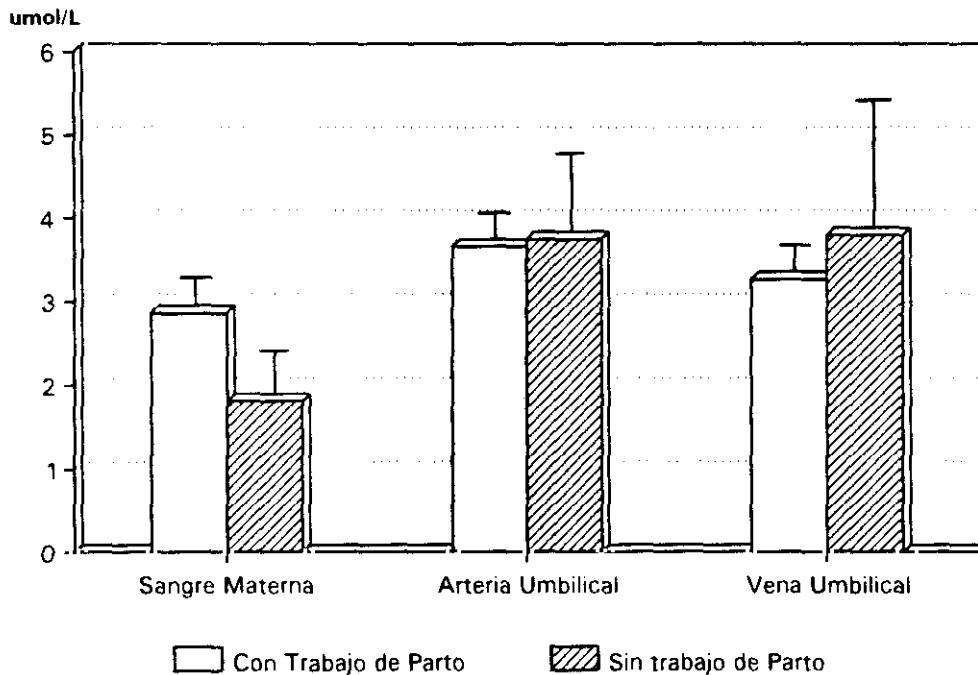


Fig 43. SDHEA (MATERNO Y FETAL) Y PARTO
 FETOS DE PESO < 2500 GRAMOS

TABLA LIII. CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA (umol/L)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION TIPO DE PARTO
PESO FETAL > = 2500 GRAMOS

Parto	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Con Trabajo	45	3,89	2,96	0,44	0,12	14,50	SM
	42	4,45	1,80	0,28	0,79	9,23	AU
	47	4,52	2,01	0,29	0,67	9,17	VU
Sin Trabajo	4	1,97	0,64	0,32	1,22	2,58	SM
	2	6,37	1,32	0,93	5,44	7,30	AU
	4	6,33	1,35	0,67	4,58	7,86	VU

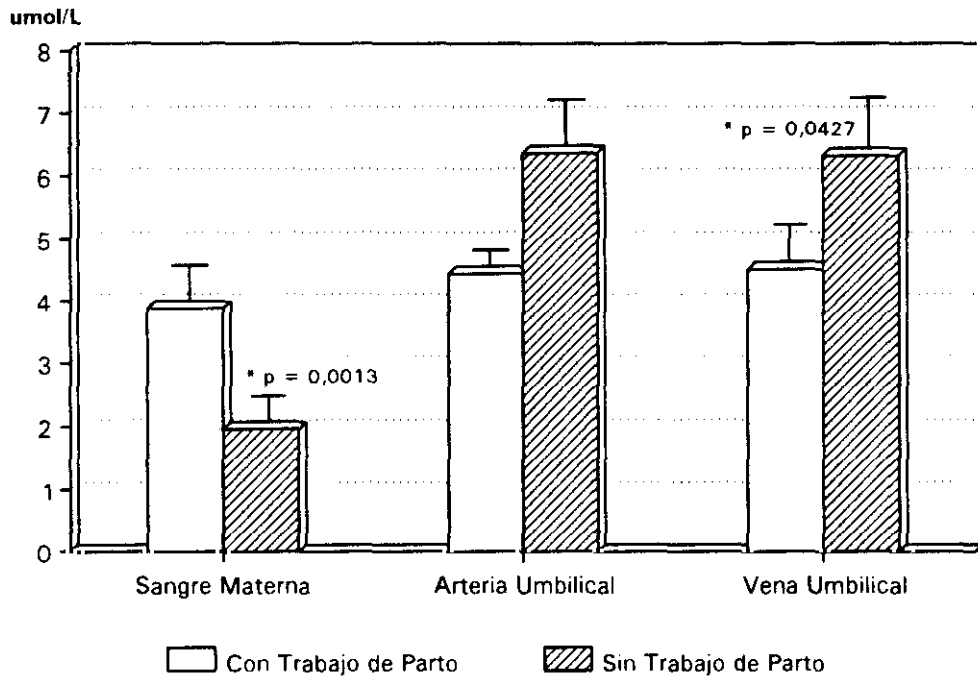


Fig 44. SDHEA (MATERNO Y FETAL) Y PARTO
FETOS DE PESO > = 2500 GRAMOS

5.4.1.4.-Peso Fetal.

Los pesos de los fetos estudiados oscilan entre 500 y 5250 gramos. Se realiza un estudio de la evolución de los niveles hormonales, maternos y fetales, en función del peso fetal, fraccionándolo de 500 en 500 gramos. Se establecen además dos subgrupos que definen el grado de madurez somática: <2500 y \geq de 2500 gramos.

5.4.1.4.1- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total (nmol/L)

Evolución (Tabla LIV, Fig.45)

Los niveles maternos, son siempre superiores a los fetales ($p < 0,001$), excepto cuando el peso es \geq a 4000 gramos en que tienden a igualarse ($p = 0,4248$). Los mayores niveles maternos: $173,01 \pm 59,59$ y $193,90 \pm 30,42$ nmol/L, se detectan cuando el peso fetal es inferior a 1500 gramos. Difieren significativamente de los detectados a partir de 1500 gramos ($p = 0,0078$).

Los niveles fetales de T4T se elevan gradualmente en función del peso fetal, desde $59,39 \pm 44,31$ (500-999 gramos) hasta $138,43 \pm 28,62$ (≥ 4000 gramos) en AU. En VU, se sigue una evolución paralela. En ningún caso, existen diferencias entre los niveles AU-VU ($p > 0,1$).

Los fetos cuyo peso está comprendido entre 1000 y 1499 gramos, tienen niveles superiores en VU ($117,27 \pm 41,76$) que los

fetos con peso inferior a 999 gramos $60,81 \pm 21,12$ ($p=0,0016$). Otro incremento significativo, ocurre entre los niveles de T4T en VU de fetos cuyos pesos son de 2000-2499 y 2500-2999 gramos: $119,71 \pm 46,57$ vs. $127,25 \pm 30,77$ ($p=0,0308$)

TABLA LIV. CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL (nmol/L)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION DEL PESO FETAL (gramos)

Peso	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
500-999	173,01 (3)	59,59	59,39 (2)	44,31	60,81 (4)	21,12
1000-1499	193,90 (8)	30,42	106,54 (8)	25,09	117,27 (8)	41,76
1500-1999	141,05 (11)	30,11	109,22 (6)	39,04	98,36 (11)	31,53
2000-2499	159,96 (32)	46,57	121,65 (27)	29,16	119,71 (34)	46,57
2500-2999	157,16 (62)	36,41	126,99 (55)	30,04	127,25 (62)	30,77
3000-3499	153,92 (87)	40,44	127,72 (81)	30,60	128,98 (86)	29,78
3500-3999	162,75 (72)	33,18	130,66 (67)	28,49	135,23 (72)	29,47
> = 4000	148,15 (16)	38,58	138,43 (16)	28,62	134,49 (17)	41,82

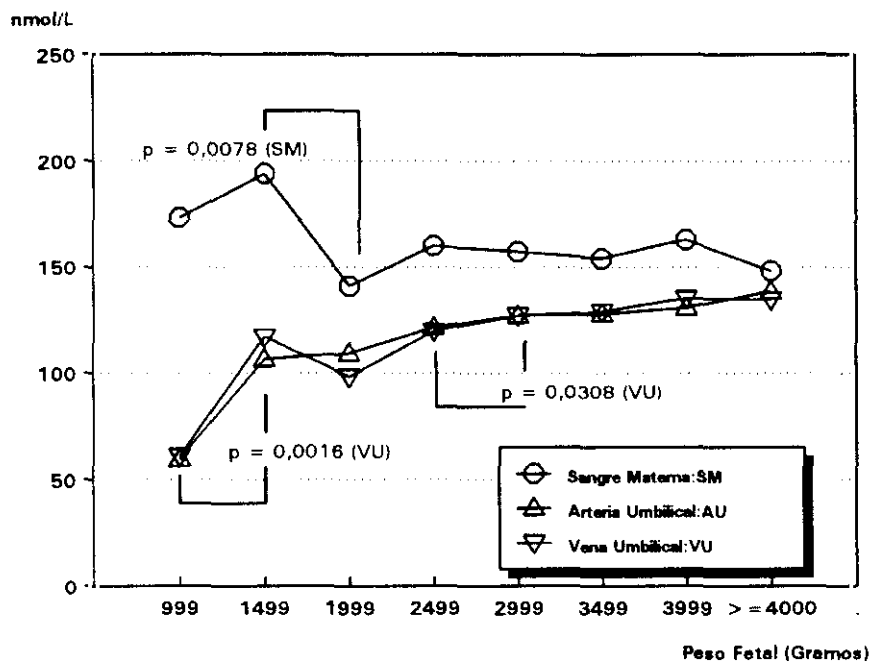


Fig 45. TIROXINA TOTAL - PESO FETAL
EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración somática (Tabla LV, Fig 46)

Los niveles maternos no difieren significativamente :
161,88±44,15 (peso < 2500 gramos) vs 157,06±37,20 (peso mayor
ó igual a 2500 gramos) (p=0,2039).

Los niveles de T4T en fetos cuyo peso es inferior a 2500
gramos son menores tanto en arteria (114,21±32,45) como en
vena umbilical (111,12±32,45) al compararlos con los de peso
superior en AU (129,22±29,64, p=0,00338) y VU (130,82±30,91,
p=0,00014). Los niveles AU-VU, no difieren entre sí (p>0,1).

TABLA LV. NIVELES DE TIROXINA TOTAL (nmol/L) MATERNA
Y FETAL EN FUNCION DE LA MADUREZ SOMATICA FETAL

Peso Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	54	161,86	44,15	6,00	70,78	302,70	SM
< 2500 gr.	43	114,21	32,45	4,95	28,05	193,69	AU
	57	111,12	44,16	6,00	33,33	179,27	VU
	237	157,06	37,20	2,42	70,78	302,70	SM
> 2499 gr.	219	129,22	29,64	2,00	39,90	210,68	AU
	237	130,82	30,91	2,00	47,62	216,47	VU

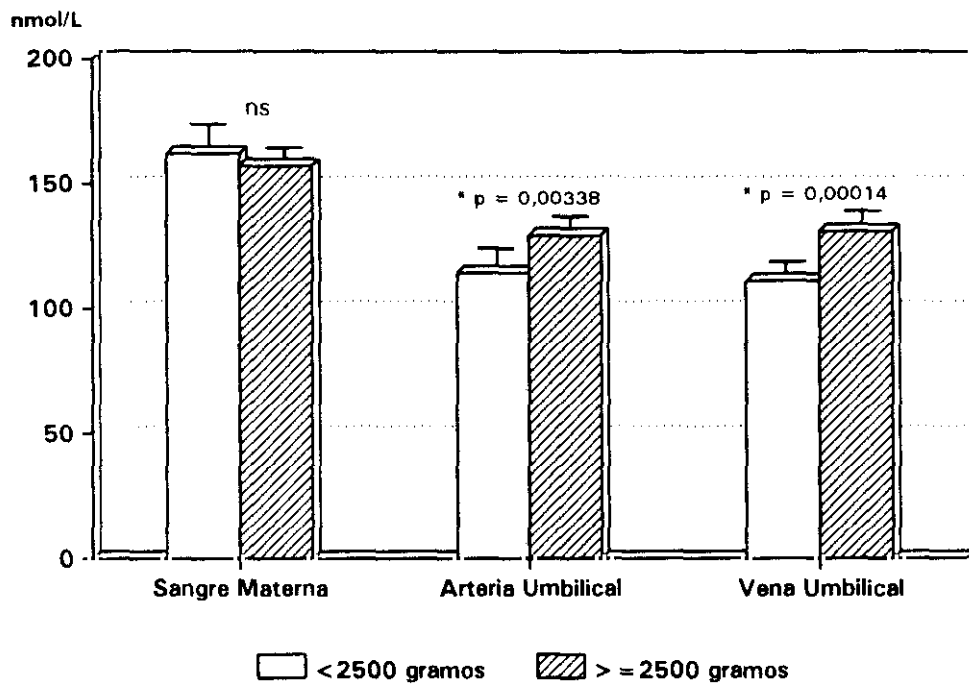


Fig 46. TIROXINA TOTAL (MATERNA Y FETAL)
Y MADURACION SOMATICA

Tiroxina Libre (pmol/L)

Evolución (Tabla LVI, Fig 47)

Los niveles maternos, son superiores a los fetales cuando el peso es \leq a 1500, aunque no significativamente ($p > 0,1$). Con pesos fetales mayores de 2500 gramos, es la T4L fetal superior a la materna ($p < 0,01$).

Los menores niveles maternos de T4L se detectan cuando el peso fetal es inferior a 999 gramos. El máximo nivel se obtiene en madres cuyos fetos pesan entre 3000 y 3499 gramos ($p = 0,0077$).

Los niveles fetales de T4L se elevan gradualmente en función del peso, desde $3,92 \pm 1,00$ (500-999 gramos) a $14,86 \pm 3,11$ (≥ 4000 gramos) en arteria umbilical. En vena umbilical, se sigue una evolución paralela.

Los niveles AU-VU, no difieren ($p > 0,1$).

Se produce un incremento significativo entre los niveles detectados en vena umbilical de fetos cuyo peso es inferior a 999 gramos ($6,33 \pm 2,46$) y de fetos cuyo peso está comprendido entre 1000 y 1499 gramos ($9,76 \pm 4,24$ pmol/L) ($p = 0,0017$). El tamaño de muestra en arteria umbilical no permite realizar la comparación estadística, si bien la evolución en este periodo es paralela a lo que ocurre en vena.

Otro ascenso en los niveles de T4L, ocurre en los fetos de peso comprendido entre 2500-2999 y 3000-3499 gramos: $13,34 \pm 4,84$ vs $15,26 \pm 4,36$ ($p = 0,0068$). En arteria umbilical, se sigue una evolución paralela ($p = 0,059$).

TABLA LVI. CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA LIBRE (pmol/l)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION DEL PESO FETAL (gramos)

Peso	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
500-999	7,42 (3)	3,71	3,92 (2)	1,00	6,33 (4)	2,46
1000-1499	11,61 (8)	1,98	8,30 (8)	4,52	9,76 (8)	4,24
1500-1999	9,94 (11)	5,58	11,63 (5)	3,05	9,51 (10)	3,10
2000-2499	11,82 (31)	5,29	14,68 (27)	6,62	13,90 (30)	4,72
2500-2999	10,58 (60)	3,73	13,75 (52)	6,00	13,34 (60)	4,84
3000-3499	12,44 (81)	5,38	15,30 (79)	5,22	15,26 (82)	4,36
3500-3999	10,37 (68)	3,44	14,00 (66)	3,68	14,29 (69)	4,57
> = 4000	10,80 (17)	3,54	14,86 (15)	3,11	14,24 (17)	3,81

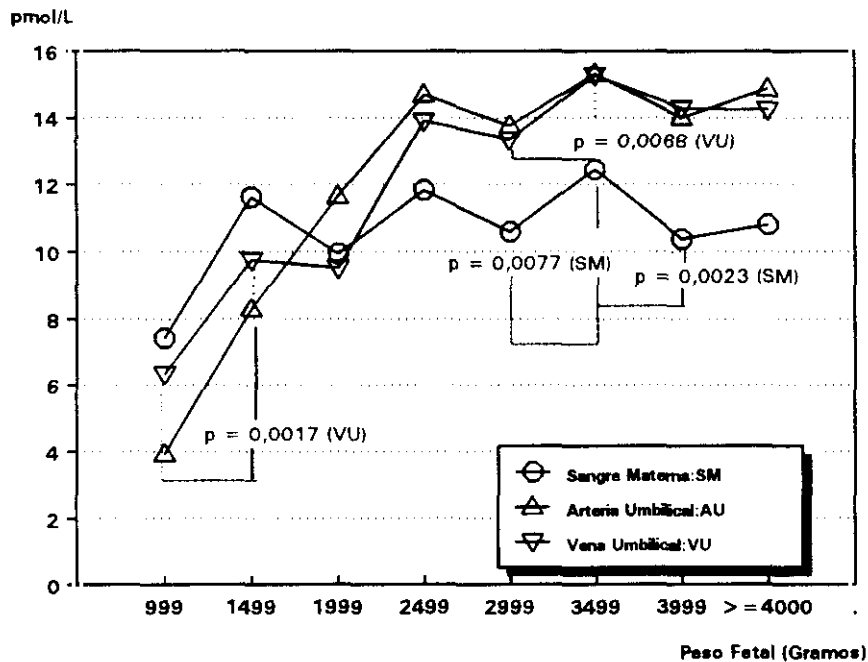


Fig 47. TIROXINA LIBRE - PESO FETAL
EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración somática (Tabla LVII, Fig 48)

Los niveles maternos no difieren, al considerar el peso fetal : $11,15 \pm 4,96$ (peso inferior a 2500 gramos) y $11,20 \pm 4,38$ (peso fetal igual ó superior a 2500 gramos) ($p=0,47623$).

Los niveles de T4L en fetos cuyo peso es inferior a 2500 gramos son menores en AU ($12,59 \pm 6,50$) y en VU ($11,84 \pm 4,88$), al compararlos con los de peso superior: $14,49 \pm 4,49$ ($p=0,04013$ en AU) y $14,38 \pm 4,55$ ($p=0,00048$ en VU). Los niveles AU-VU, son similares ($p > 0,1$).

TABLA LVII. NIVELES DE TIROXINA LIBRE MATERNA (pmol/L)
Y FETAL EN FUNCION DE LA MADUREZ SOMATICA FETAL

Peso Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	53	11,15	4,96	0,68	3,34	27,79	SM
< 2500 gr.	42	12,59	6,50	1,00	0,39	35,00	AU
	52	11,84	4,88	0,67	2,96	31,53	VU
	226	11,20	4,38	0,29	0,26	31,92	SM
> 2499 gr.	212	14,49	4,49	0,34	3,60	41,44	AU
	228	14,38	4,55	0,30	2,96	36,16	VU

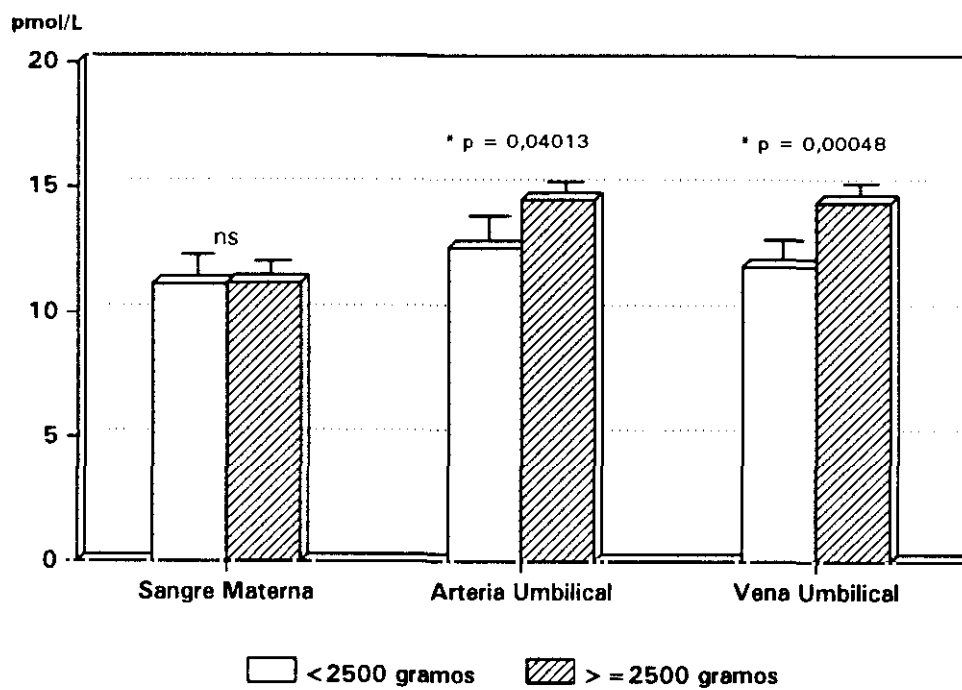


Fig 48. TIROXINA LIBRE (MATERNA Y FETAL) Y MADURACION SOMATICA

Triiodotiroxina (pmol/L)

Evolución (Tabla LVIII, Fig 49)

Los niveles maternos, son superiores a los fetales en todas las circunstancias ($p < 0,0000$). Sufren una disminución paulatina, en función del peso fetal. Los mayores niveles ocurren cuando el peso fetal es menor.

Así, cuando el peso fetal es menor de 1500 gramos, los niveles medios maternos de T3 ($3,32 \pm 0,01$ y $2,68 \pm 0,27$), son superiores a los que se detectan cuando el peso fetal está comprendido entre 1500 y 1999 gramos ($2,37 \pm 0,39$) ($p = 0,0365$).

Los niveles fetales de T3T, se elevan en función del peso fetal, desde $0,14 \pm 0,01$ (500-999 gramos) hasta $0,67 \pm 0,28$ (≥ 4000 gramos) en arteria umbilical. En vena umbilical, la evolución es paralela.

Los niveles AU-VU, son similares ($p > 0,1$).

Se produce un incremento entre los niveles detectados en AU de fetos cuyo peso está entre 1500-1999 ($0,28 \pm 0,15$) y 2000 a 2499 gramos ($0,49 \pm 0,23$) ($p = 0,0348$). Igualmente ocurre al considerar los niveles en VU ($p = 0,0072$). Se produce otra elevación notable al comparar los niveles en AU correspondientes a los pesos comprendidos entre 3000-3499 gramos ($0,60 \pm 0,21$) y 3500-3999 gramos: $0,69 \pm 0,24$ ($p = 0,0106$).

En VU, el incremento es del mismo orden ($p = 0,0445$).

TABLA LVIII. CONCENTRACION MEDIA DE TRIIODOTIROXINA (nmol/L)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION DEL PESO FETAL (gramos)

Peso	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
500-999	3,32 (3)	0,01	0,14 (2)	0,01	0,26 (4)	0,03
1000-1499	2,68 (8)	0,27	0,37 (8)	0,14	0,34 (8)	0,11
1500-1999	2,37 (11)	0,39	0,28 (5)	0,15	0,37 (10)	0,13
2000-2499	2,12 (32)	0,69	0,49 (27)	0,23	0,52 (34)	0,25
2500-2999	2,33 (62)	0,68	0,59 (56)	0,23	0,58 (62)	0,22
3000-3499	2,41 (87)	0,74	0,60 (80)	0,21	0,64 (86)	0,30
3500-3999	2,49 (72)	0,69	0,69 (66)	0,24	0,74 (71)	0,35
> = 4000	2,29 (17)	0,66	0,67 (16)	0,28	0,70 (17)	0,30

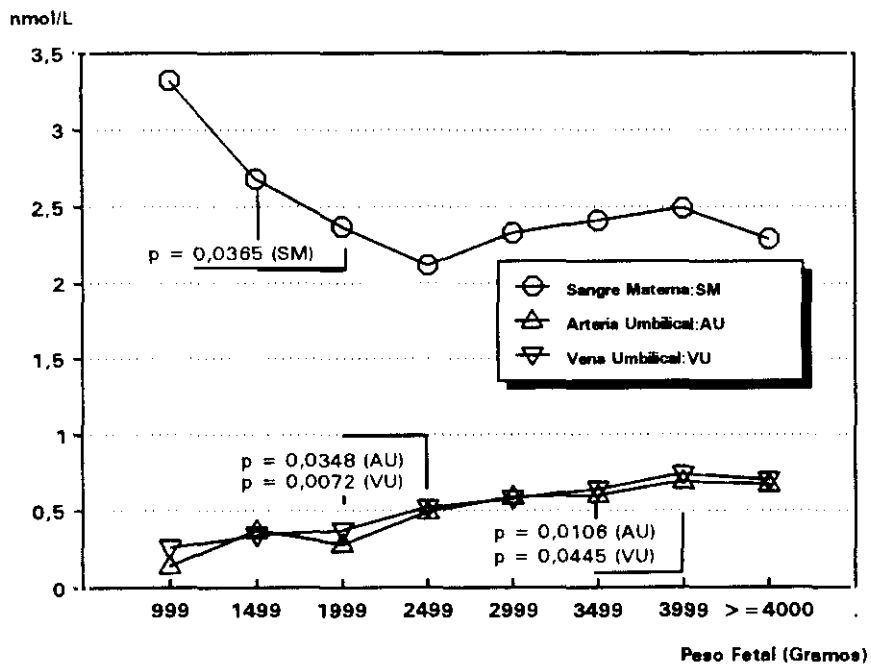


Fig 49. TRIIODOTIROXINA - PESO FETAL
EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración somática (Tabla LIX, Fig 50)

Los niveles maternos de T3T, no difieren al considerar el peso fetal: $2,32 \pm 0,66$ vs. $2,41 \pm 0,70$ ($p=0,20953$).

Los niveles de T3 en fetos cuyo peso es inferior a 2500 gramos son menores tanto en AU ($0,43 \pm 0,23$) como en VU ($0,45 \pm 0,22$) al compararlos con los de peso superior en AU ($0,63 \pm 0,24$) ($p=0,0000$) y en VU ($0,66 \pm 0,30$) ($p=0,0000$). Los niveles AU-VU, son similares ($p > 0,1$).

TABLA LIX. NIVELES DE TRIIODOTIROXINA MATERNA (nmol/L)
Y FETAL EN FUNCION DE LA MADUREZ SOMATICA FETAL

Peso Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	54	2,32	0,66	0,09	1,00	3,66	SM
< 2500 gr.	42	0,43	0,23	0,03	0,09	1,07	AU
	56	0,45	0,22	0,03	0,09	1,07	VU
	238	2,41	0,70	0,04	0,70	6,63	SM
> 2499 gr.	218	0,63	0,24	0,01	0,07	1,53	AU
	236	0,66	0,30	0,02	0,14	2,82	VU

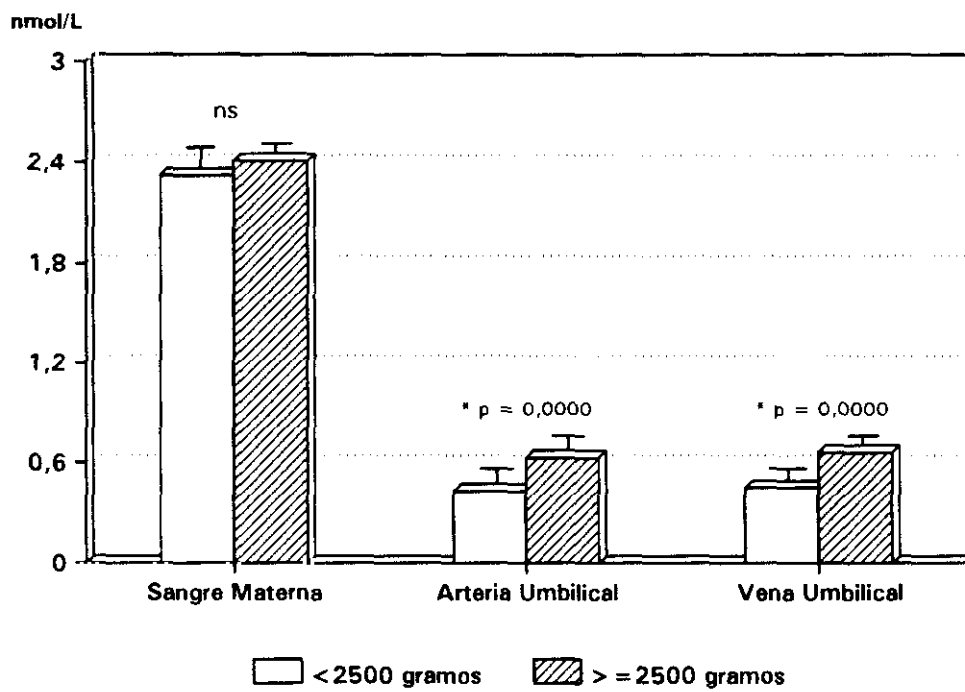


Fig 50. TRIIODOTIROXINA (MATERNA Y FETAL) Y MADURACION SOMATICA

Tirotropina (mUI/L)

Evolución (Tabla LX, Fig 51)

Los niveles maternos, son menores ($1,04 \pm 0,80$), cuando el peso fetal está entre 1000-1499 gramos ($p=0,0040$).

Los niveles fetales, son siempre superiores a los maternos ($p < 0,001$).

Los niveles en AU y en VU no difieren entre sí ($p > 0,1$).

Los niveles de TSH en sangre fetal no varían significativamente en función del peso, ni en AU ni en VU ($p > 0,1$).

TABLA LX. CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA (mUI/L)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION DEL PESO FETAL (gramos)

Peso	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
500-999	2,14 (3)	0,85	7,40 (1)	0,00	6,53 (4)	2,51
1000-1499	1,04 (8)	0,80	9,13 (7)	3,42	8,28 (8)	3,49
1500-1999	2,31 (10)	0,94	11,78 (5)	5,59	7,84 (10)	4,51
2000-2499	2,49 (31)	1,15	8,73 (27)	4,70	8,75 (33)	4,78
2500-2999	2,56 (51)	1,75	8,16 (62)	4,59	8,16 (60)	4,64
3000-3499	3,09 (86)	1,82	7,97 (79)	4,14	7,67 (84)	4,24
3500-3999	3,13 (70)	4,19	7,83 (66)	5,13	7,91 (70)	5,07
> = 4000	3,37 (18)	1,77	6,57 (14)	3,61	6,76 (17)	3,90

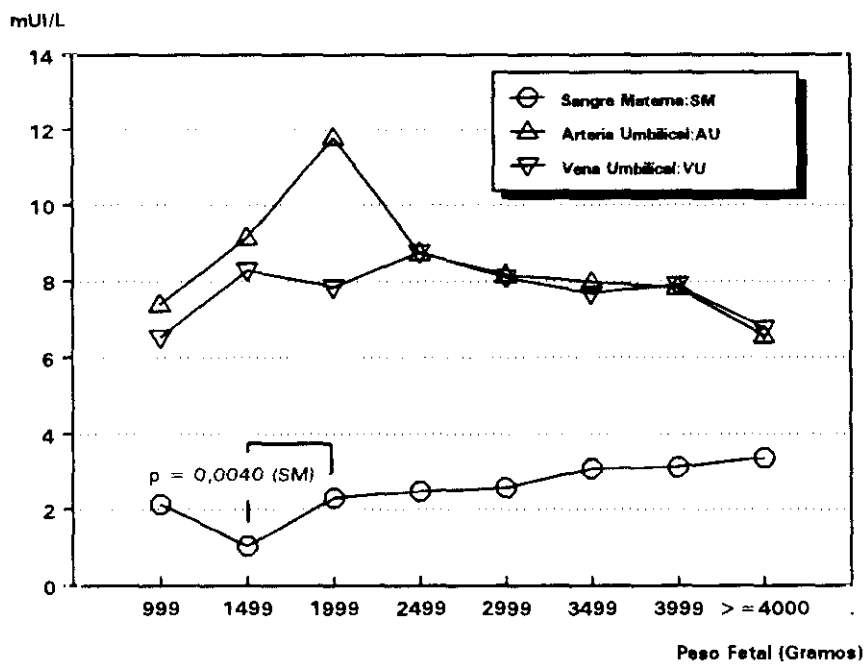


Fig 51. TIROTROPINA - PESO FETAL
EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración somática (Tabla LXI, Fig 52)

Los niveles maternos de TSH, difieren al considerar el peso fetal: $2,22 \pm 1,15$ (peso < de 2500 gramos) vs. $2,84 \pm 1,72$ (peso \geq a 2500) ($p=0,00061$).

Los niveles de TSH en fetos cuyo peso es inferior a 2500 gramos tienden a ser superiores en AU ($9,15 \pm 4,56$) y en VU ($8,36 \pm 4,42$ mUI/L) si se comparan con los de peso mayor [(AU $7,88 \pm 4,54$) ($p=0,05567$) y en VU ($7,79 \pm 4,57$) ($p=0,20074$)]. Pero en ningún caso, alcanzan significación estadística.

TABLA LXI. NIVELES DE TIROTROPINA MATERNA (mUI/L)
Y FETAL EN FUNCION DE LA MADUREZ SOMATICA FETAL

Peso Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	52	2,22	1,15	0,16	0,14	6,03	SM
< 2500 gr.	40	9,15	4,56	0,72	2,70	21,29	AU
	55	8,36	4,42	0,59	2,63	21,14	VU
	233	2,84	1,72	0,11	0,38	9,80	SM
> 2499 gr.	210	7,88	4,54	0,31	1,95	30,74	AU
	233	7,79	4,57	0,29	1,75	29,22	VU

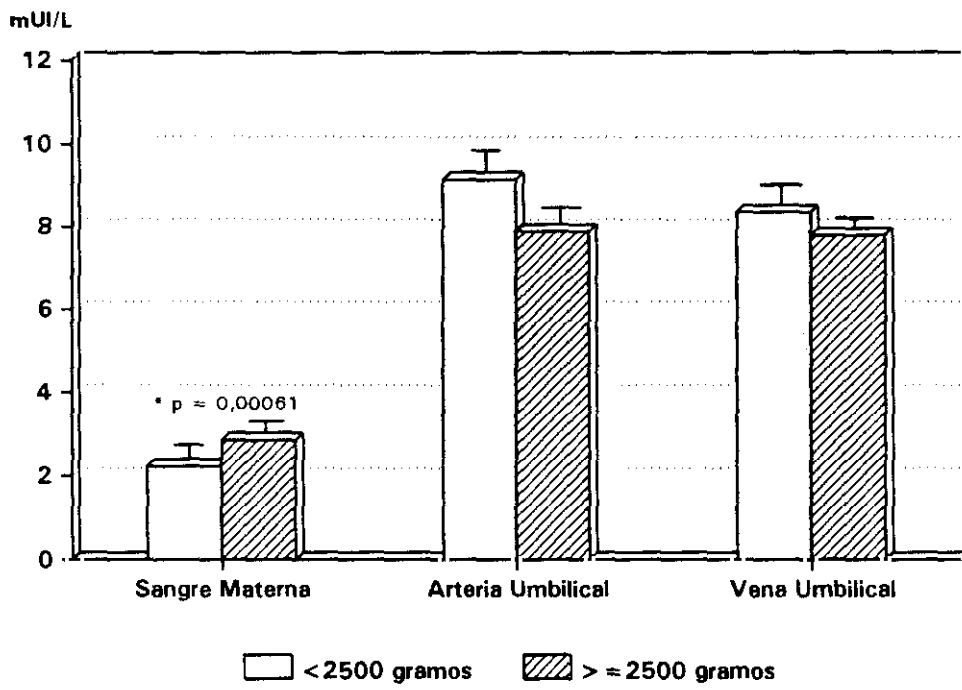


Fig 52. TIROTROPINA (MATERNA Y FETAL) Y MADURACION SOMATICA

CORRELACION HORMONAS TIROIDEAS Y TIROTROPINA CON EL PESO FETAL (Tabla LXII, Figs.53-64)

Tiroxina Total, Tiroxina Libre y Triodotiroxina.

Existe correlación significativa entre el peso fetal y los niveles de estas hormonas en AU y VU ($p < 0,01$). En sangre materna, la correlación, no es significativa ($p > 0,1$).

El grado de correlación mejora considerablemente al calcular el coeficiente parcial de correlación (en relación a pesos fetales inferiores a 2500 gramos), para la T4T y T4L:
-Tiroxina Total: $r = 0,7265$ en AU y $r = 0,6428$ en VU
-Tiroxina Libre: $r = 0,5684$ en AU y $r = 0,7253$ en VU.

De igual manera, cuando el peso fetal es menor de 2500 gramos, la T3T materna se correlaciona con el peso fetal: $r = 0,5003$ ($p < 0,05$), según una relación recíproca:
 $\text{Peso Fetal} = [1 / (0,0003 + (0,0001 * T3 \text{ materna})]$.

Tirotropina

No se observa correlación significativa entre el peso fetal y TSH materna ó fetal (AU y VU). Cuando se considera el grupo de peso inferior a 2500 gramos, el grado de correlación no mejora.

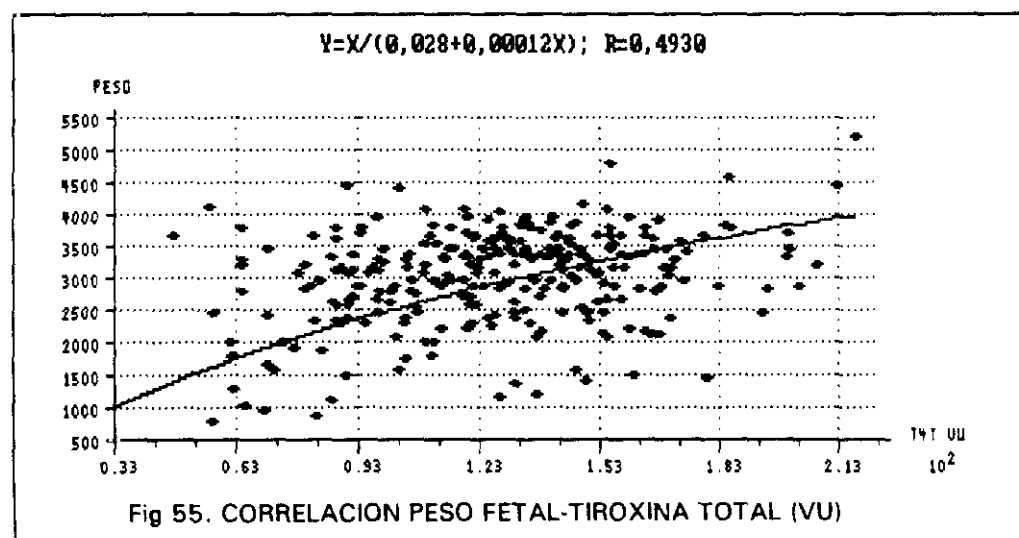
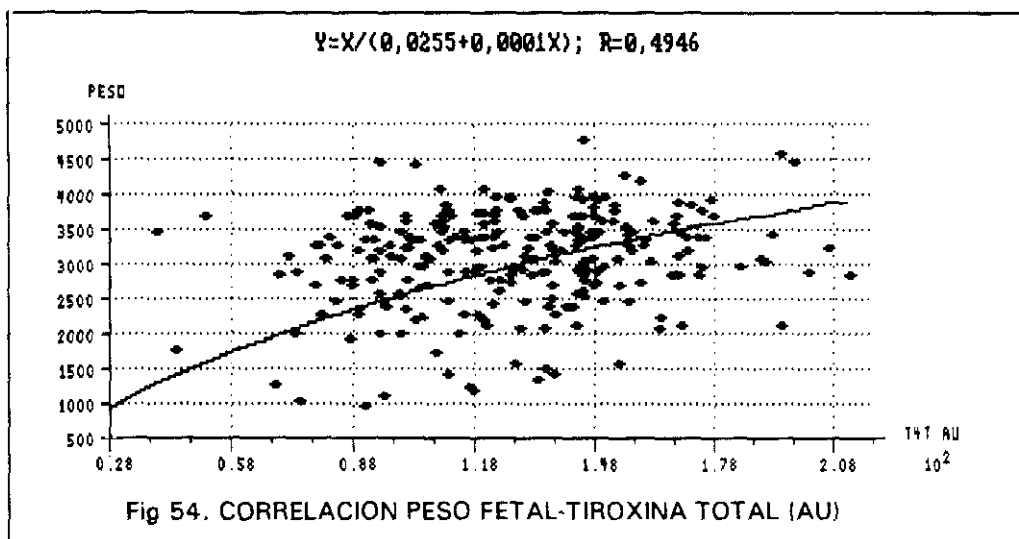
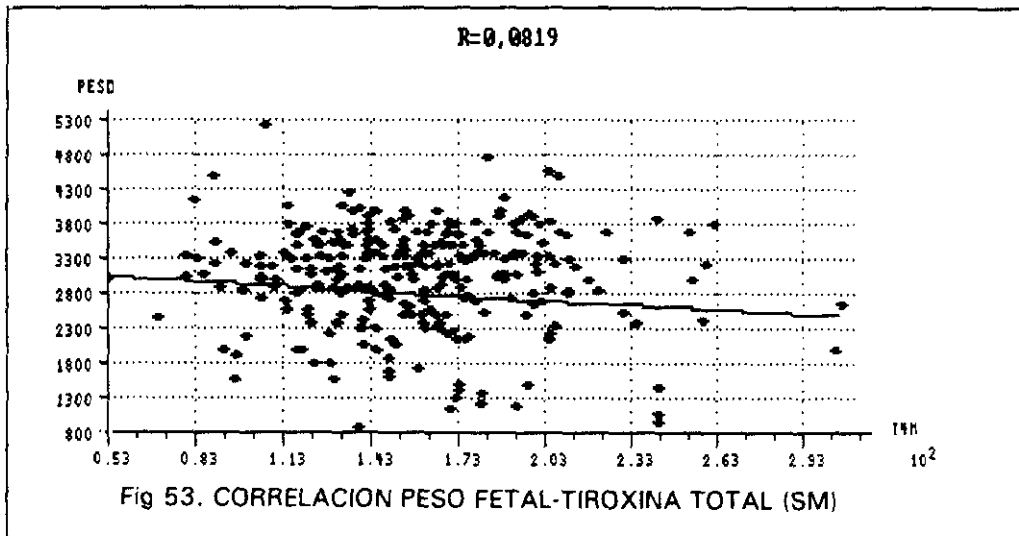
TABLA LXII. CORRELACION TOTAL Y PARCIAL PESO FETAL-
-HORMONAS TIROIDEAS Y TSH MATERNAS Y FETALES

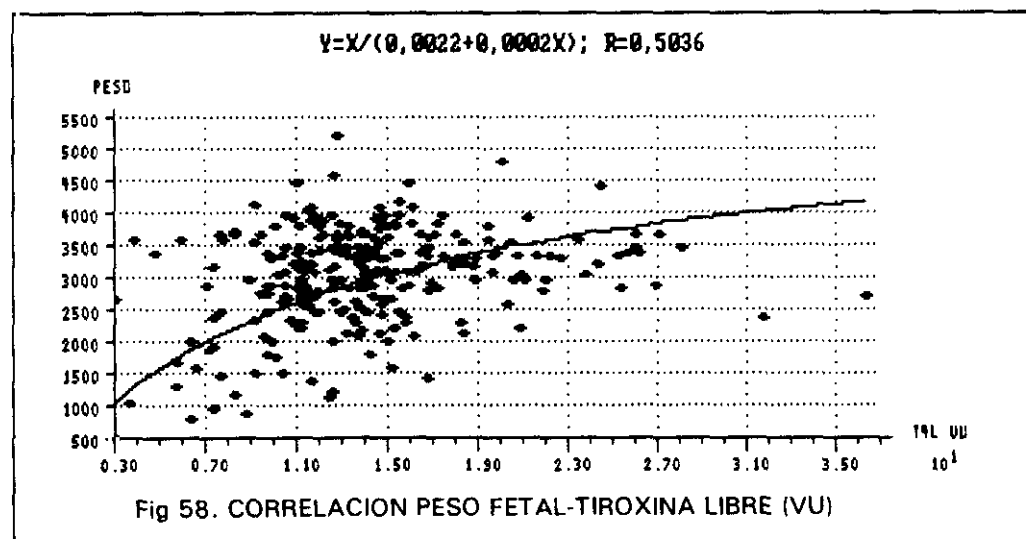
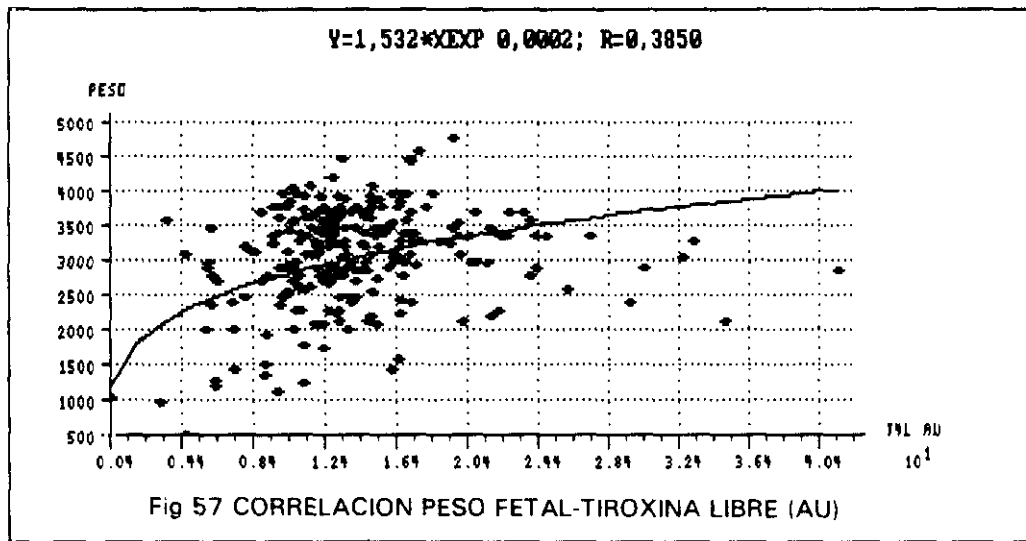
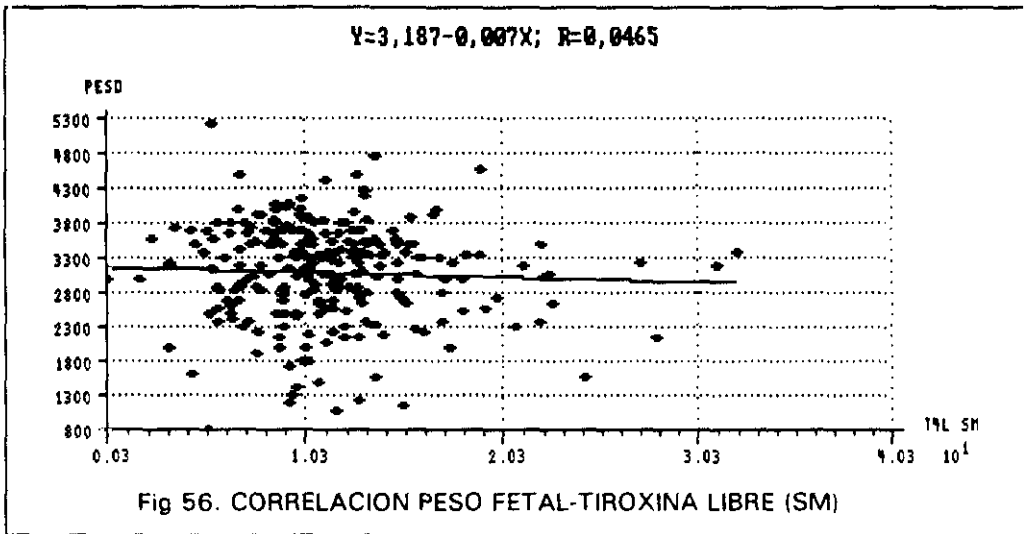
r (Global)		r(Peso < 2500)	
SM	0,0819 ns	0,1868 ns	
T4T	AU 0,4946 *	0,7265 *	
	VU 0,4930 *	0,6428 *	
SM	0,0465 ns	0,1637 ns	
T4L	AU 0,3850 *	0,5684 *	
	VU 0,5036 *	0,7253 *	
SM	0,0050 ns	0,5003 *	
T3	AU 0,4587 *	0,5035 *	
	VU 0,4380 *	0,3684 *	
SM	0,1286 ns	0,2395 ns	
TSH	AU 0,1142 ns	0,1443 ns	
	VU 0,0350 ns	0,2013 ns	

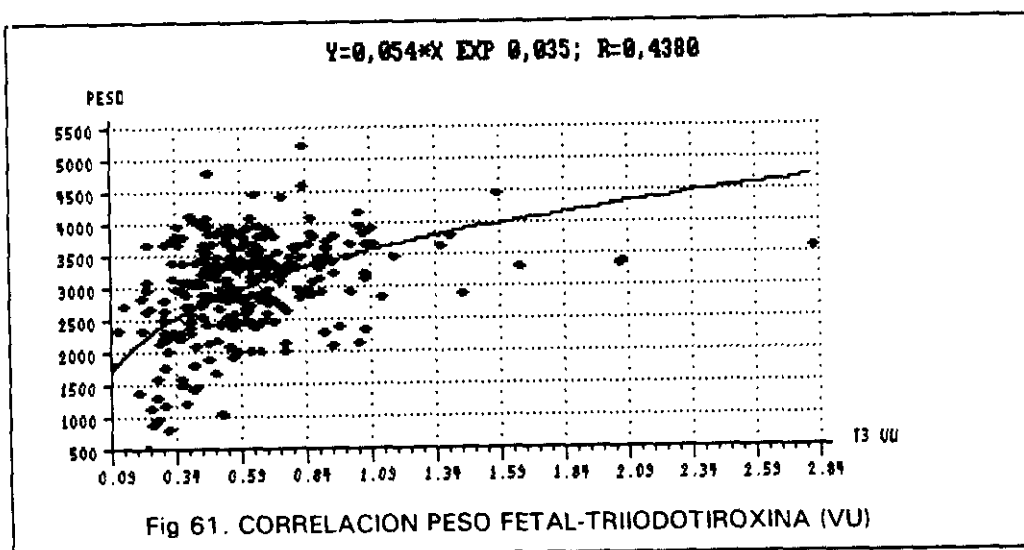
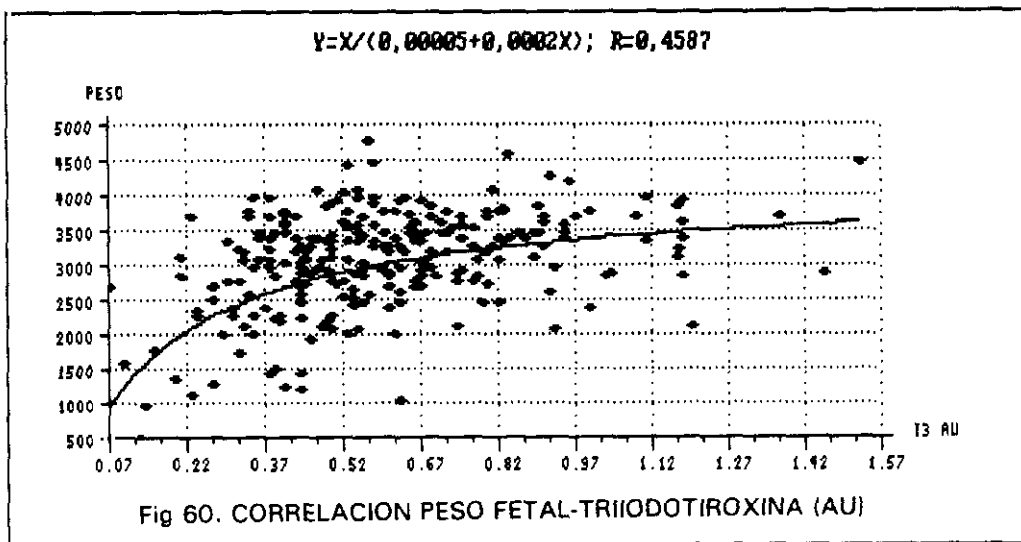
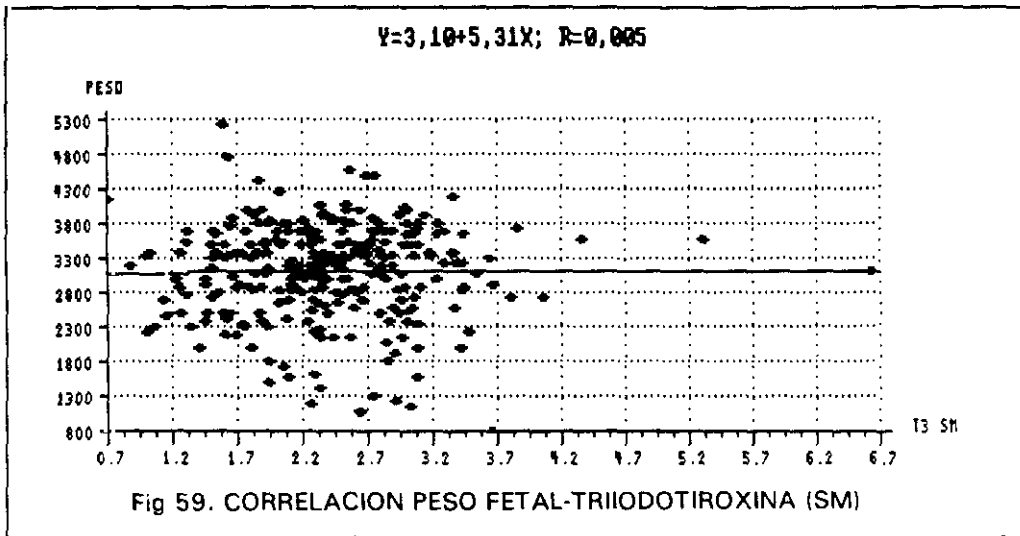
*p<0,01

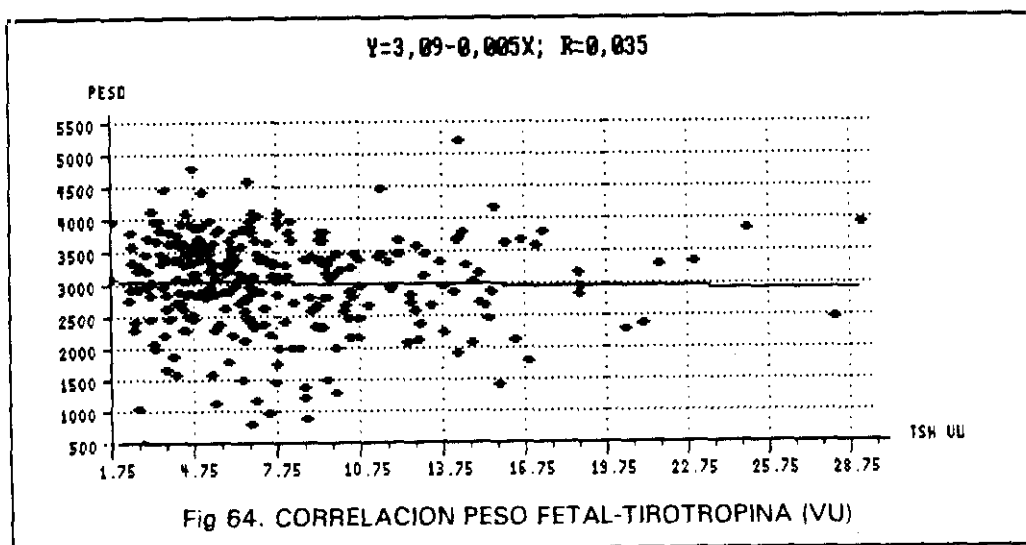
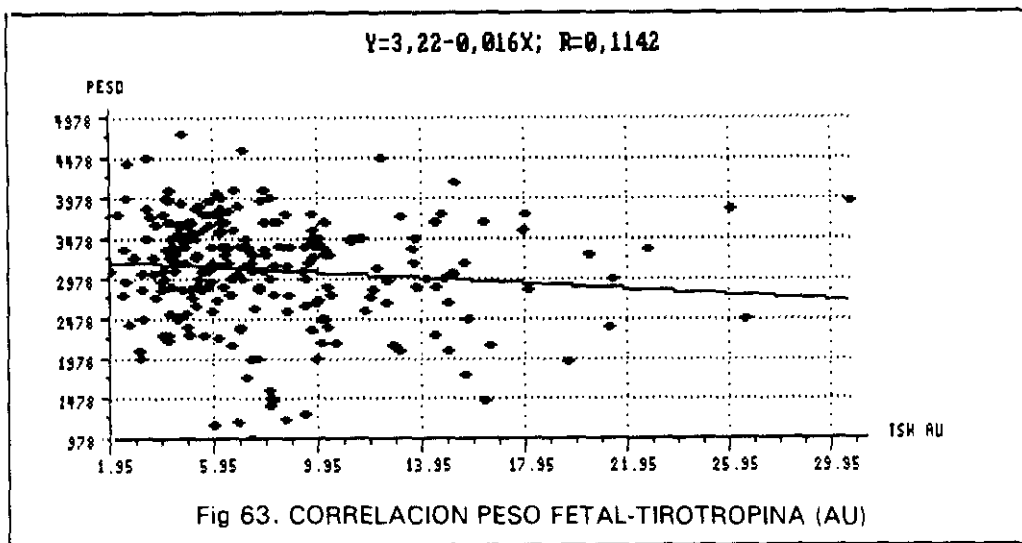
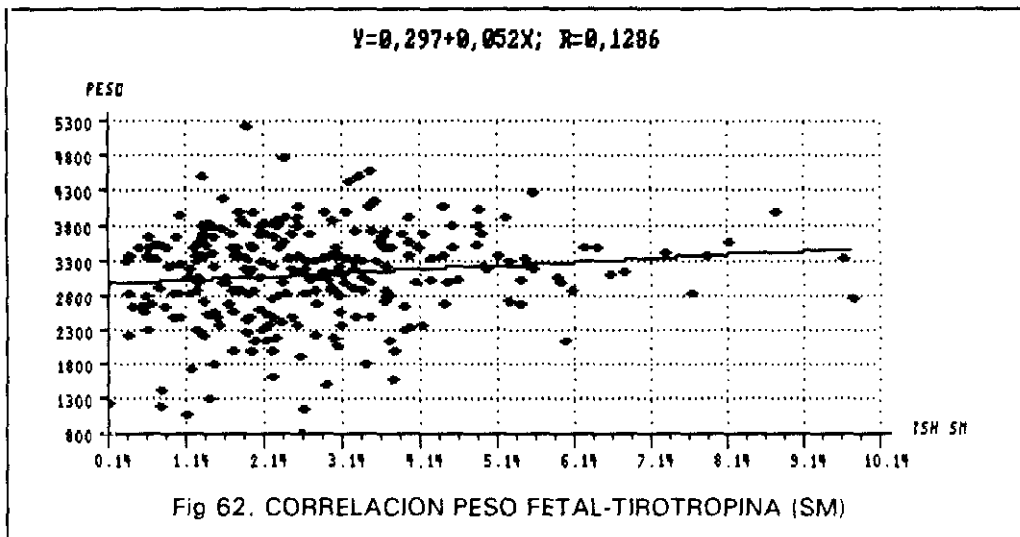
*p<0,05

ns:no significativo









5.4.1.4.2.-Sulfato de Dehidroepiandrosterona ($\mu\text{mol/L}$)

Evolución (Tabla LXIII, Fig 65)

En sangre materna, los niveles son variables, y en general más elevados en madres fumadoras (Fig 65).

Hay un incremento significativo entre los niveles de las madres cuyos fetos pesan entre 1500-1999 gramos ($1,44 \pm 0,24$) y y 2000-2499 gramos ($3,47 \pm 1,95 \mu\text{mol/l}$) ($p=0,0045$).

Por otra parte, se produce un descenso, entre los niveles maternos cuyos fetos pesan entre 3000-3499 gramos ($3,49 \pm 1,81$) y las de los fetos con peso \geq a 4000 ($1,70 \pm 1,08$) ($p=0,0434$).

A partir de dicho peso fetal (3000-3499), los niveles fetales, son superiores a los maternos. En el resto de los casos, niveles maternos y fetales, no difieren ($p > 0,1$).

El SDHEA en sangre fetal, va ascendiendo desde $3,19 \pm 1,22$ (AU) y $2,14 \pm 1,07$ (VU) (peso fetal 1000-1499 gramos), hasta alcanzar $4,35 \pm 1,65$ (AU) y $5,05 \pm 2,28$ (VU) cuando el peso está comprendido entre 3000-3499 gramos.

Las diferencias entre cada grupo (fracciones de 500), no son sin embargo significativas ($p > 0,1$). Tampoco lo son los niveles entre AU y VU ($p > 0,1$).

Niveles maternos y fetales, en VU, se correlacionan cuando el peso fetal está entre 1499 y 3499 gramos,

* r (M-AU) = $0,2174$ ($0,0629 - 0,4721$).

TABLA LXIII. CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA (umol/L)
MATERNA Y FETAL EN FUNCION DEL PESO FETAL (gramos)

Peso	Sangre Materna		Arteria Umbilical		Vena Umbilical	
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD
500-999	3,09 (3)	0,79	---- (-)	----	2,13 (3)	0,82
1000-1499	2,19 (7)	0,56	3,19 (3)	1,22	2,14 (5)	1,07
1500-1999	1,44 (6)	0,24	1,78 (3)	0,52	3,75 (6)	1,48
2000-2499	3,47 (21)	1,95	4,13 (23)	2,15	3,50 (23)	2,12
2500-2999	3,99 (21)	2,58	4,74 (18)	1,91	4,45 (21)	1,79
3000-3499	3,49 (17)	1,81	4,35 (15)	1,65	5,05 (15)	2,28
3500-3999	2,35 (11)	1,74	4,59 (10)	1,82	4,63 (12)	1,99
> = 4000	1,70 (4)	1,08	3,84 (3)	2,18	3,61 (4)	1,49

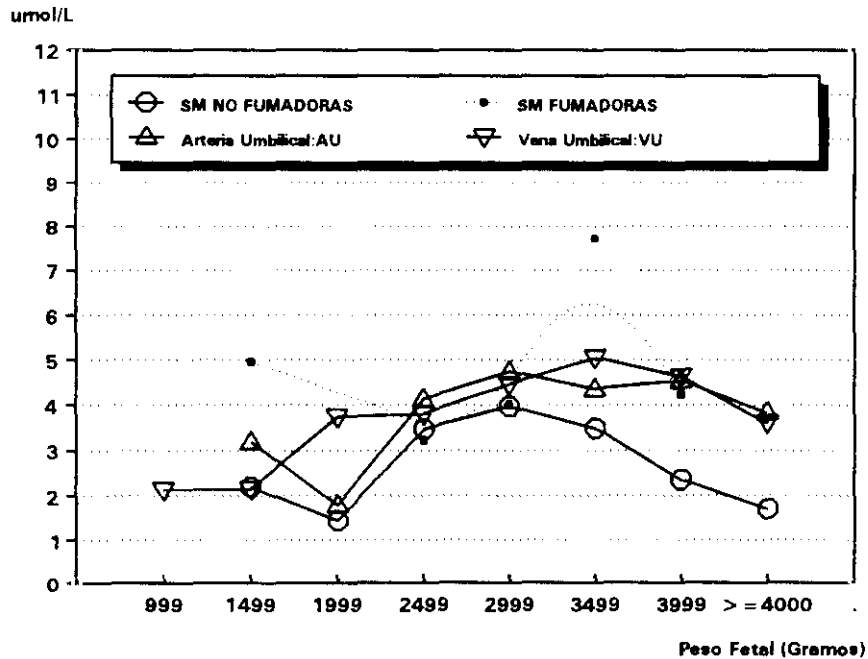


Fig 65. SDHEA - PESO FETAL
EN SANGRE MATERNA Y FETAL

Maduración somática (Tabla LXIV, Fig 66)

Los niveles maternos de SDHEA, son similares, al considerar el peso fetal: $2,94 \pm 2,42$ (< de 2500 gramos) y $3,88 \pm 2,99$ (\geq de 2500 gramos) ($p=0,0564$).

Los niveles de SDHEA en fetos microsomáticos, son menores en AU ($3,77 \pm 2,07$) y en VU ($3,28 \pm 1,91$) que cuando el peso fetal es superior: $4,51 \pm 1,78$ (AU) ($p=0,05518$) y $4,62 \pm 1,97$ (VU) ($p=0,00098$). No hay diferencias entre los niveles AU-VU.

TABLA LXIV. NIVELES DE SDHEA MATERNA ($\mu\text{mol/L}$)
Y FETAL EN FUNCION DE LA MADUREZ SOMATICA FETAL

Peso Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	39	2,94	2,42	0,39	0,25	11,93	SM
< 2500 gr.	27	3,77	2,07	0,40	0,30	9,81	AU
	36	3,28	1,91	0,32	0,41	10,41	VU
> 2499 gr.	52	3,88	2,99	0,41	0,12	14,50	SM
	46	4,51	1,78	0,26	0,79	9,22	AU
	54	4,62	1,97	0,27	0,67	9,17	VU

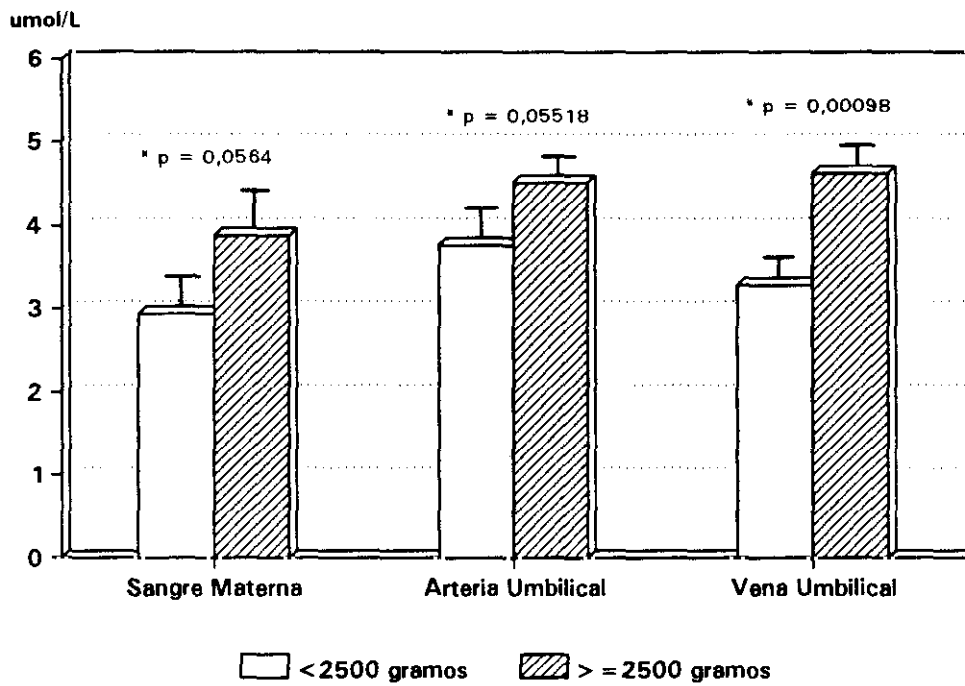


Fig 66. SDHEA (MATERNO Y FETAL) Y MADURACION SOMATICA

CORRELACION SDHEA CON EL PESO FETAL (Tabla LXV)

En sangre materna no se encuentra relación entre los niveles de SDHEA y el peso fetal ($r= 0,0078$) (Fig 67).

Sin embargo, al considerar el peso fetal comprendido entre 1499 y 3499 gramos, la correlación es significativa, y es: $*r=0,3168$ ($0,06608-0,5299$) (Fig 68).

En sangre fetal (Figs 69 y 70), los niveles de SDHEA están correlacionados con el peso, en AU ($r=0,2123$) ($p<0,05$) y en VU ($r=0,3302$) ($p<0,01$). Esta correlación cuando se realiza el coeficiente de correlación parcial (para un peso fetal inferior a 2500 gramos), pierde significación.

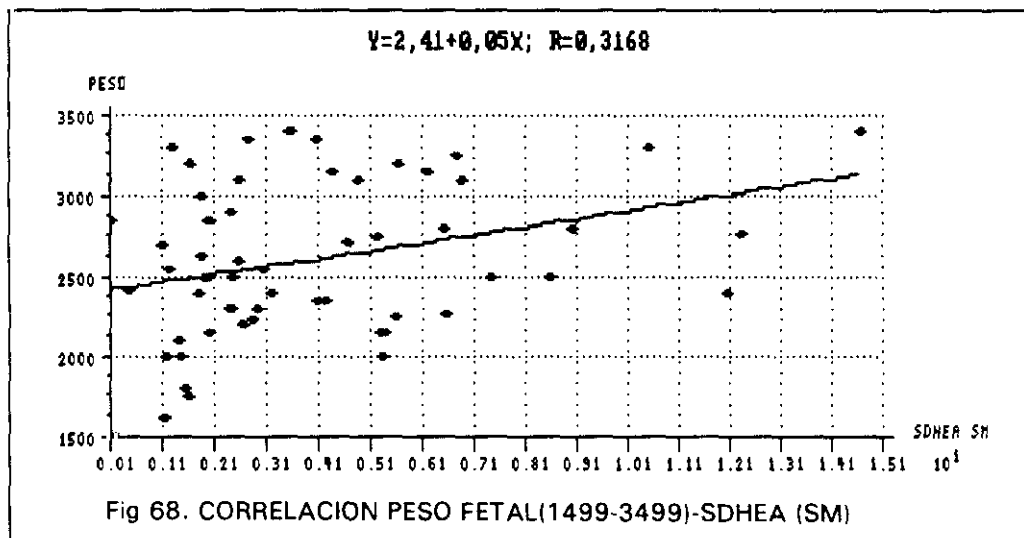
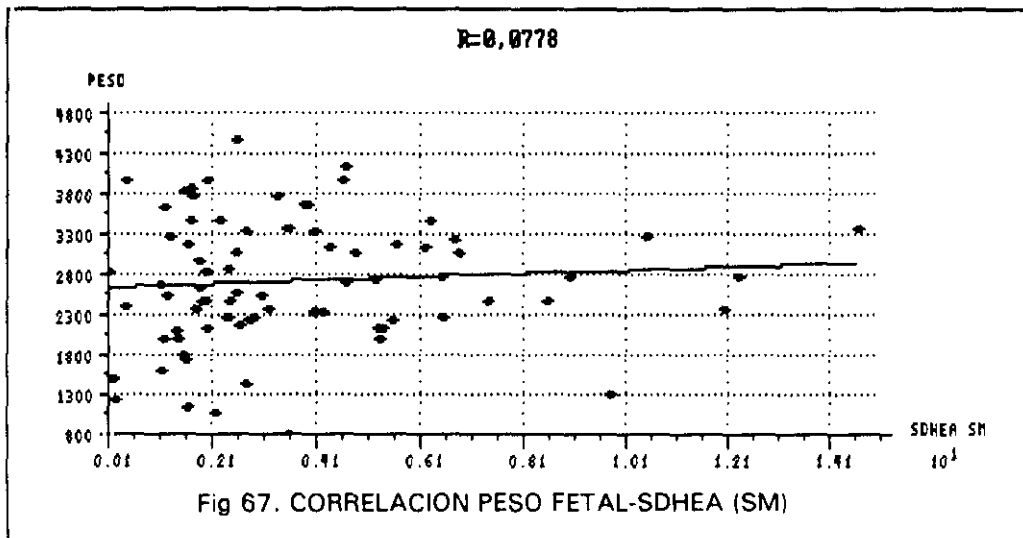
TABLA LXV CORRELACION TOTAL Y PARCIAL-PESO FETAL
SDHEA MATERNO Y FETAL

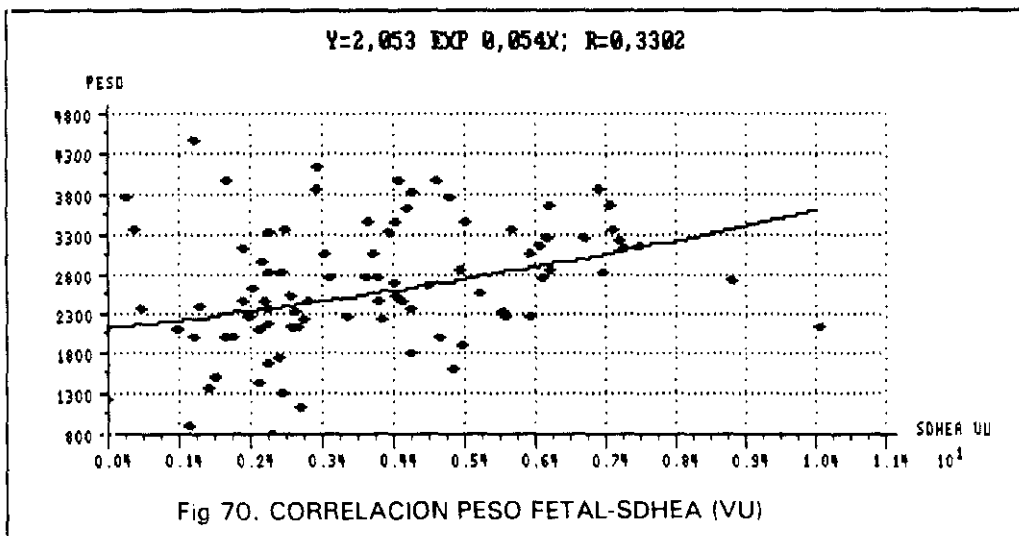
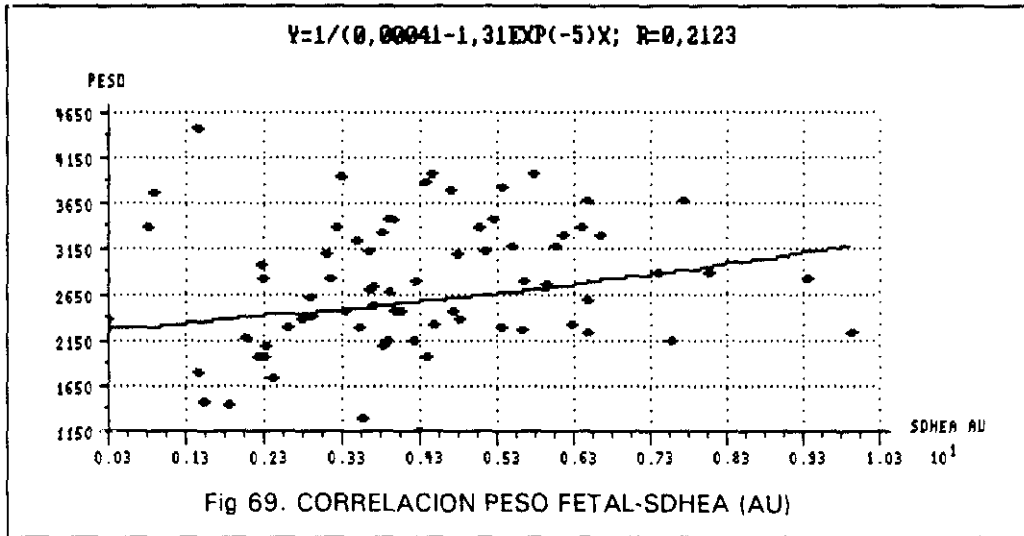
		r (Global)		r(Peso <2500)	
	SM	0,0078	ns	0,1745	ns
SDHEA	AU	0,2123	**	0,2531	ns
	VU	0,3302	*	0,2814	ns

* $p<0,01$

** $p<0,05$

ns: no significativo





5.4.1.5.- Sexo Fetal.

5.4.1.5.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total (nmol/L) (Tabla LXVI, Fig 71)

La T4T en sangre materna cuando el feto es varón, es de 159,11±41,02 y de 156,52±35,38 cuando el feto es hembra (p=0,2814).

Los niveles medios de T4T en AU son de 126,28±32,87 (Varón) y de 125,61±33,36 (Hembra) (p=0,3876). Los niveles de T4T en VU son respectivamente, de 125,61±33,36 y 128,63±32,25 (p=0,2155).

TABLA LXVI CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA TOTAL (nmol/L) MATERNA Y FETAL Y SEXO FETAL

Sexo Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Varón	160	159,11	41,02	3,24	53,15	305,02	SM
	145	126,28	32,87	2,73	28,05	205,66	AU
	159	125,61	33,36	2,64	33,33	216,47	VU
Hembra	131	156,52	35,38	3,09	79,79	302,70	SM
	117	127,34	27,56	2,55	72,07	210,68	AU
	135	128,63	32,25	2,77	57,14	211,45	VU

SM : Sangre Materna (p = 0,2814)

AU : Arteria umbilical (p = 0,3876)

VU : Vena umbilical (p = 0,2155)

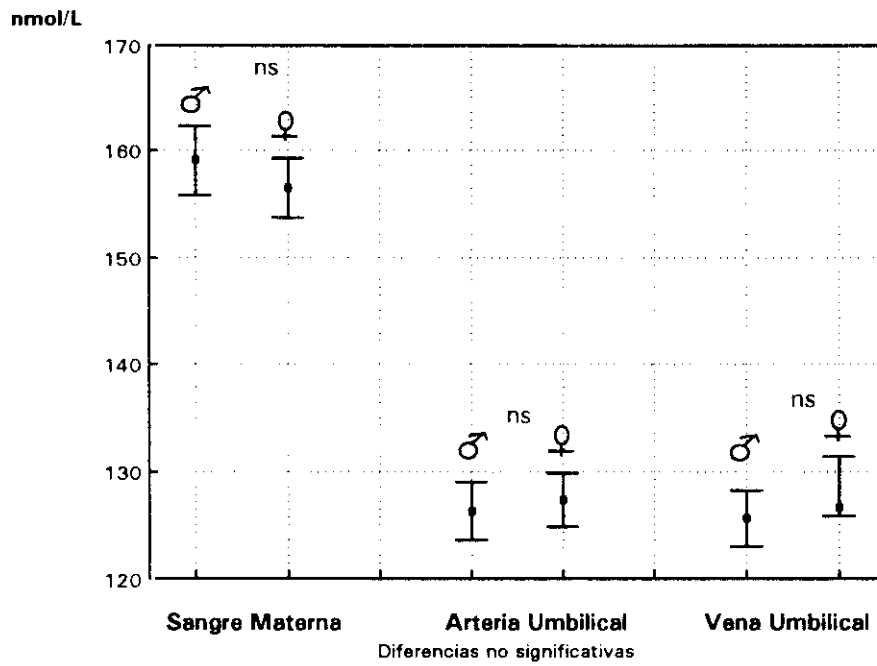


Fig 71. TIROXINA TOTAL MATERNA Y FETAL
INFLUENCIA DEL SEXO FETAL

Tiroxina Libre (pmol/L) (Tabla LXVII, Fig 72)

En sangre materna, los niveles son similares: $11,05 \pm 4,34$ vs $11,36 \pm 4,68$ (Varón-Hembra, $p=0,2496$).

Los niveles medios de T4L en AU son de $13,72 \pm 4,92$ (Varón) y de $14,74 \pm 5,58$ (Hembra) ($p=0,0703$). En VU, son: $13,45 \pm 4,58$ (Varón) y $14,48 \pm 4,83$ (Hembra) ($p=0,058$).

Subgrupando en función del peso fetal, se obtienen los siguientes resultados:

*Para un peso fetal, inferior a 2500 gramos:

SM: $13,72 \pm 5,39$ (Varón) vs $10,51 \pm 4,45$ (Hembra) ($p=0,0392$).

AU: $12,25 \pm 7,39$ (Varón) vs $12,87 \pm 5,84$ (Hembra) ($p=0,2978$).

VU: $11,91 \pm 4,56$ (Varón) vs $11,77 \pm 5,21$ (Hembra) ($p=0,2940$).

*Para un peso fetal ≥ 2500 gramos:

SM: $10,79 \pm 4,10$ (Varón) vs $11,93 \pm 4,67$ (Hembra) ($p=0,0590$).

AU: $13,94 \pm 4,42$ (Varón) vs $15,21 \pm 5,44$ (Hembra) ($p=0,0450$).

VU: $13,73 \pm 4,54$ (Varón) vs $15,25 \pm 4,44$ (Hembra) ($p=0,0062$).

TABLA LXVII. CONCENTRACION MEDIA DE TIROXINA LIBRE (pmol/L) MATERNA Y FETAL Y SEXO FETAL

Sexo Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	160	11,05	4,34	0,34	0,26	27,79	SM
Varón	141	13,72	4,92	0,41	0,38	35,00	AU
	154	13,45	4,58	0,37	2,96	36,16	VU
Mujer	124	11,36	4,68	0,43	3,34	31,91	SM
	113	14,74	5,58	0,52	3,21	41,40	AU
	126	14,48	4,83	0,43	5,66	31,53	VU

SM : Sangre Materna (p = 0,2496)
 AU : Arteria umbilical (p = 0,0703)
 VU : Vena umbilical (p = 0,0580)

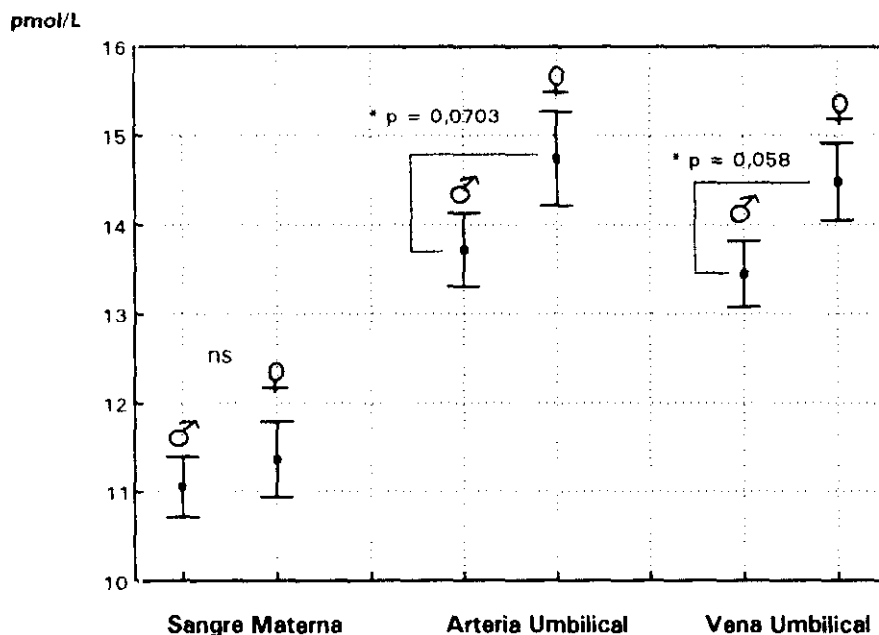


Fig 72. TIROXINA LIBRE MATERNA Y FETAL INFLUENCIA DEL SEXO FETAL

Triiodotiroxina (nmol/L) (Tabla LXVIII, Fig 73)

Los niveles maternos, no difieren significativamente ($2,34 \pm 0,66$ vs $2,45 \pm 0,73$, $p=0,0936$).

Los niveles fetales en AU son de $0,59 \pm 0,25$ (Varón) y de $0,60 \pm 0,24$ (Hembra) ($p=0,434$). En VU, la T3T en función del sexo es también similar ($0,60 \pm 0,26$ vs $0,64 \pm 0,34$) ($p=0,3364$).

TABLA LXVIII. CONCENTRACION MEDIA (nmol/L) DE TRIIODOTIROXINA MATERNA Y FETAL Y SEXO FETAL

Sexo Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	162	2,34	0,66	0,05	0,70	6,63	SM
Varón	145	0,59	0,25	0,02	0,07	1,46	AU
	159	0,60	0,26	0,02	0,09	1,67	VU
	130	2,45	0,73	0,06	0,88	5,32	SM
Hembra	115	0,60	0,24	0,02	0,14	1,53	AU
	133	0,64	0,34	0,03	0,12	2,82	VU

SM : Sangre Materna ($p = 0,0936$)

AU : Arteria Umbilical ($p = 0,434$)

VU : Vena Umbilical ($p = 0,3364$)

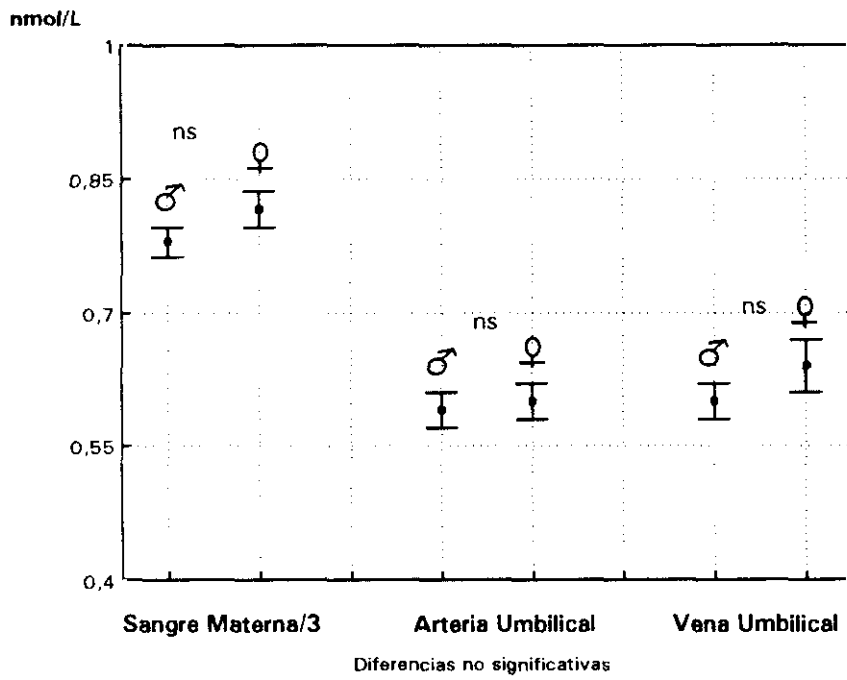


Fig 73. TRIIODOTIROXINA MATERNA Y FETAL
INFLUENCIA DEL SEXO FETAL

Tirotropina (mUI/L) (LXIX, Fig74)

En sangre materna, los niveles medios de TSH, cuando el hijo es varón son: $2,88 \pm 1,84$ vs $2,61 \pm 1,38$ (Hembra). Las diferencias, no son significativas ($p=0,2976$).

Los niveles medios fetales de TSH son de $7,80 \pm 4,14$ en AU (Varón) y de $8,44 \pm 5,02$ (Hembra) ($p=0,2138$). En VU, son de $7,58 \pm 4,22$ (Varón) y de $8,28 \pm 4,88$ (Hembra) ($p=0,1228$).

TABLA LXIX. CONCENTRACION MEDIA DE TIROTROPINA
(mUI/L) MATERNA Y FETAL Y SEXO FETAL

Sexo Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
Varón	157	2,88	1,84	0,15	0,14	9,80	SM
	139	7,80	4,14	0,35	2,30	26,59	AU
	156	7,58	4,22	0,33	2,44	26,17	VU
Hembra	128	2,61	1,38	0,12	0,38	9,68	SM
	111	8,44	5,02	0,45	1,95	30,74	AU
	132	8,28	4,88	0,42	1,75	29,22	VU

SM : Sangre Materna (p = 0,2976)

AU : Arteria umbilical (p = 0,2138)

VU : Vena umbilical (p = 0,1228)

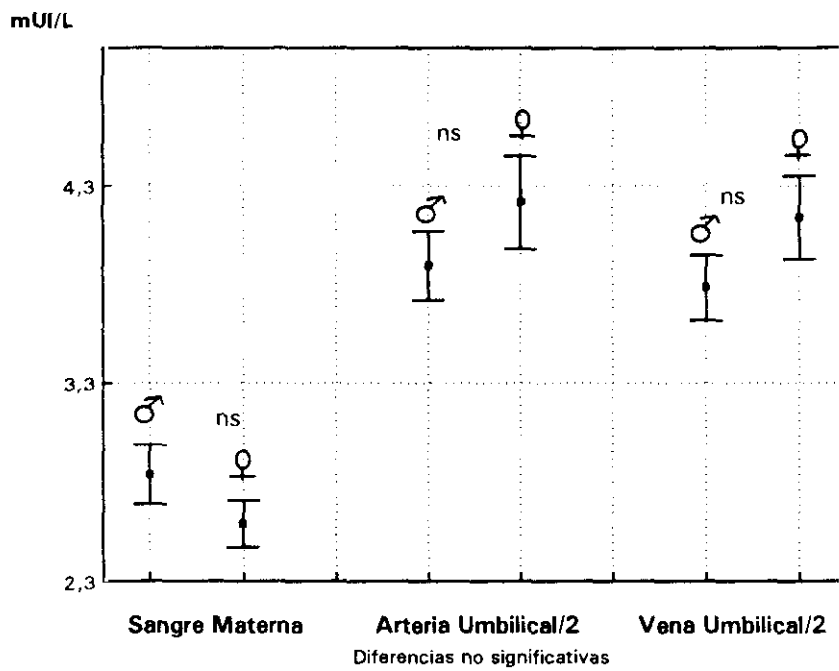


Fig 74. TIROTROPINA MATERNA Y FETAL
INFLUENCIA DEL SEXO FETAL

5.4.1.5.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona ($\mu\text{mol/L}$)

(Tabla LXX, Fig.75)

En sangre materna, los niveles de SDHEA no difieren al considerar el sexo fetal: $3,36 \pm 3,05$ vs $3,60 \pm 2,49$ ($p=0,3008$).

Los niveles en fetos de sexo masculino son de $3,98 \pm 1,68$ (AU) y de $4,13 \pm 2,04$ (VU). No difieren de los niveles que presentan los fetos de sexo femenino: $4,53 \pm 2,14$ (AU) ($p=0,1140$) y $4,03 \pm 2,07$ (VU) ($p=0,4051$).

TABLA LXX. CONCENTRACION MEDIA DE SDHEA
($\mu\text{mol/L}$) MATERNA Y FETAL Y SEXO FETAL

Sexo Fetal	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	47	3,36	3,05	0,44	0,12	14,50	SM
Varón	39	3,98	1,68	0,26	0,89	7,95	AU
	46	4,13	2,04	0,30	0,41	9,17	VU
	44	3,60	2,49	0,37	0,49	11,93	SM
Hembra	34	4,53	2,14	0,37	0,30	9,81	AU
	44	4,03	2,07	0,31	0,79	10,41	VU

SM : Sangre Materna ($p = 0,3008$)

AU : Arteria umbilical ($p = 0,1140$)

VU : Vena umbilical ($p = 0,4051$)

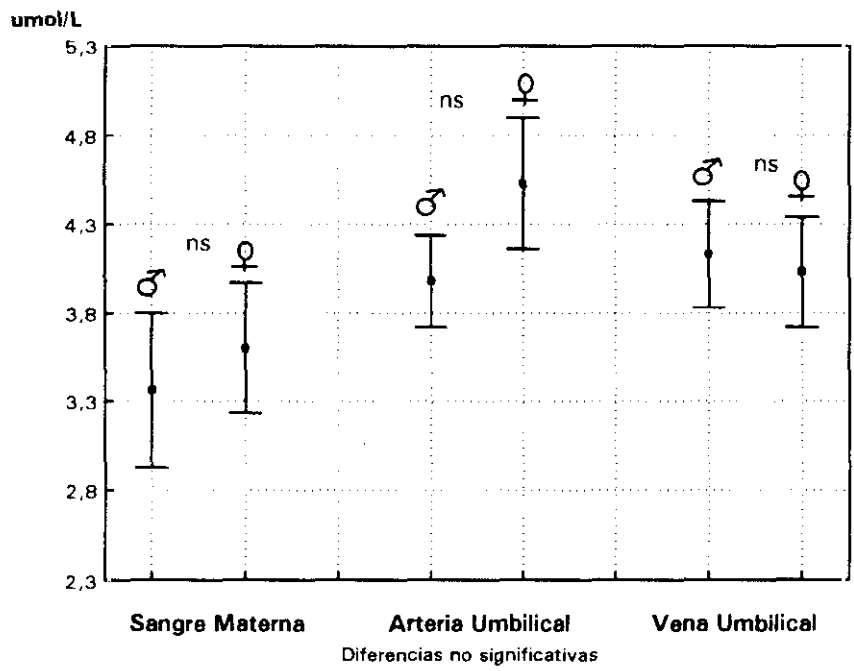


Fig 75. SDHEA MATERNO Y FETAL
INFLUENCIA DEL SEXO FETAL

5.4.1.6.- Crecimiento Fetal normal y patológico.

Se considera que el crecimiento fetal es normal, cuando los datos antropométricos del recién nacido, se encuentran dentro de los percentiles 10-90 de los definidos para la población normal y para una edad gestacional dada (Lubchenco 1966).

En base a ello, se han establecido tres grupos:

- 1) Crecimiento intrauterino retardado (CIR): Fetos cuyo peso está por debajo del percentil 10 (N=27).
- 2) Crecimiento Normal (N=177).
- 3) Crecimiento intrauterino aumentado (CIA): Fetos cuyo peso está por encima del percentil 90 (N=34).

5.4.1.6.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total (nmol/L) (Tablas LXXI-LXXII, Fig.76)

En sangre materna, no se produce ningún cambio que refleje el distinto crecimiento fetal ($p > 0,1$). Los niveles de T4T, son siempre superiores a los fetales ($p < 0,001$).

Las concentraciones de T4T en AU y VU, son similares en todos los casos ($p > 0,1$).

Los menores niveles de T4T los poseen los fetos con CIR: $121,65 \pm 26,62$ en AU y $117,16 \pm 33,62$ en VU. Pero al compararlos con los fetos con crecimiento normal, cuyos niveles son: $127,5 \pm 30,45$ en AU y $127,85 \pm 29,68$ en VU, no se detectan diferencias

($p=0,18496$ en AU y $p=0,06398$ en VU).

Los mayores valores se encuentran en fetos con CIA, tanto en AU ($137,26 \pm 25,40$) como en VU ($136,39 \pm 34,38$). Ambos niveles difieren significativamente de los que presentan los fetos CIR en AU ($=0,01961$) y en VU ($p=0,01625$). Respecto al crecimiento normal, los fetos con CIA, tienen niveles más elevados elevados en AU ($p=0,03010$) pero no en VU ($p=0,09146$).

TABLA LXXI NIVELES DE TIROXINA TOTAL (nmol/L)
MATERNA Y FETAL Y CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	25	165,12	50,21	10,04	95,52	302,70	SM
CIR	20	121,85	26,82	5,95	79,79	163,45	AU
	27	117,16	33,62	6,47	57,14	193,05	VU
	178	156,78	38,73	2,90	53,15	305,02	SM
NORMAL	164	127,50	30,45	2,37	39,89	210,68	AU
	177	127,85	29,88	2,23	64,35	206,31	VU
	35	157,62	36,26	6,31	82,75	241,31	SM
CIA	32	137,26	25,40	4,49	88,28	196,78	AU
	34	136,39	34,38	5,89	56,49	216,47	VU

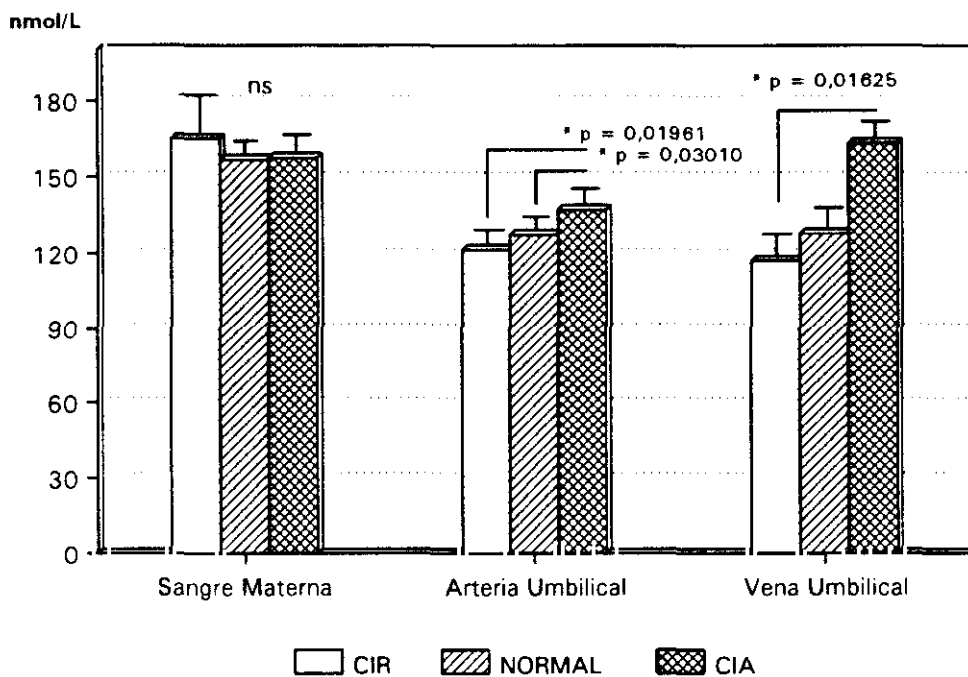


Fig 76. TIROXINA TOTAL (MATERNA Y FETAL) Y CRECIMIENTO FETAL

TABLA LXXII. NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TIROXINA TOTAL - CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	SM	AU	VU
CIR-NORMAL	0,21574	0,18496	0,06398
CIA-NORMAL	0,45190	0,03010	0,09146
CIR-CIA	0,26544	0,01961	0,01625

Tiroxina Libre (pmol/L) (Tablas LXXIII-LXXIV, Fig.77)

En sangre materna, no se producen variaciones de T4L, en relación al crecimiento fetal ($p > 0,1$). Los niveles maternos, son inferiores a los fetales cuando el crecimiento es normal ($p = 0,0000$ en AU y VU) y en el CIA ($p = 0,0000$ en AU y en VU $p = 0,0001$). Son similares en el CIR ($p > 0,1$).

Los niveles AU-VU, no difieren entre si en ninguno de los tres grupos ($p > 0,1$).

Los menores niveles de T4L los poseen los fetos con CIR: $12,37 \pm 6,14$ (AU) y $12,53 \pm 5,54$ (VU), pero al compararlos con los de los fetos cuyo crecimiento es normal: $14,53 \pm 5,13$ (AU) y $14,39 \pm 4,54$ (VU), no se detectan diferencias ni en AU ($p = 0,0774$) ni en VU ($p = 0,06352$).

Los fetos con CIA, presentan niveles similares en AU ($14,50 \pm 2,95$) y en VU ($14,44 \pm 3,68$) a los anteriormente descritos para fetos con crecimiento normal ($p > 0,1$). Los fetos con CIA, tampoco difieren respecto a los niveles que presentan los fetos con CIR en AU ($p = 0,08440$) y en VU y ($p = 0,07472$), a pesar de poseer estos últimos, los menores valores.

TABLA LXXIII NIVELES DE TIROXINA LIBRE (pmol/L)
MATERNA Y FETAL Y CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	N	x	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	19	10,67	4,97	1,01	3,34	21,87	SM
CIR	24	12,37	6,14	1,40	3,22	29,60	AU
	24	12,53	5,54	1,13	6,30	31,53	VU
NORMAL	169	11,33	4,54	0,35	1,93	31,91	SM
	159	14,53	5,13	0,41	3,60	41,44	AU
	170	14,39	4,54	0,34	3,86	36,16	VU
CIA	33	10,81	3,53	0,61	5,53	18,91	SM
	30	14,50	2,95	0,54	10,03	22,65	AU
	33	14,44	3,68	0,64	9,14	25,09	VU

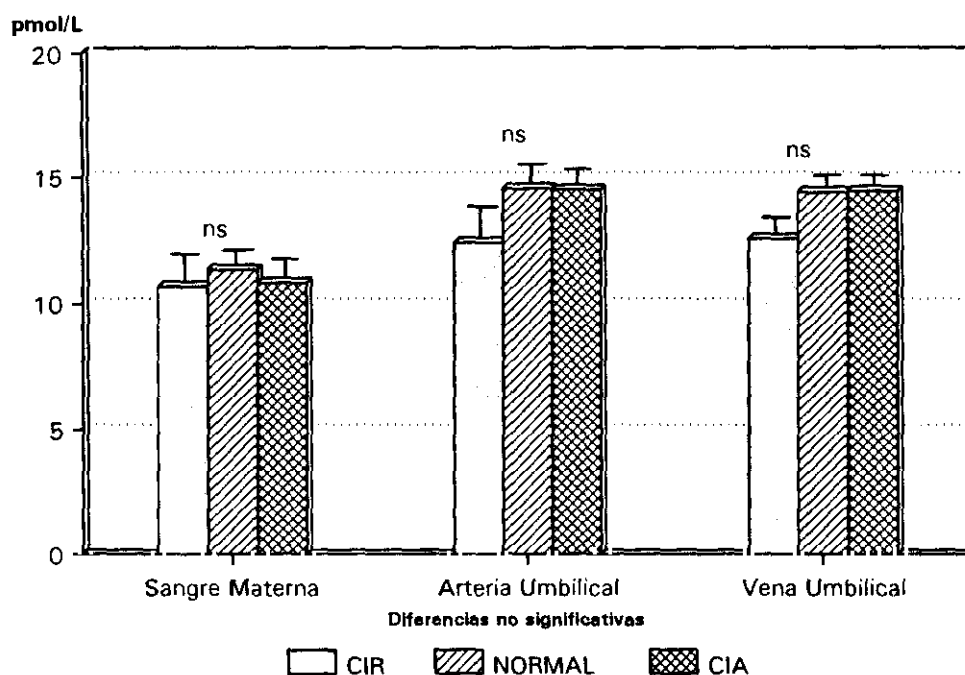


Fig 77. TIROXINA LIBRE (MATERNA Y FETAL) Y CRECIMIENTO FETAL

TABLA LXXIV. SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION
 MULTIPLE TIROXINA LIBRE - CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	SM	AU	VU
CIR-NORMAL	0,27167	0,07740	0,06352
CIA-NORMAL	0,23105	0,48578	0,47166
CIR-CIA	0,45445	0,08440	0,07472

Triiodotiroxina (nmol/L) (Tablas LXXV-LXXVI, Fig.78)

Los niveles maternos, son similares en los tres grupos: $2,34 \pm 0,79$ nmol/L(CIR), $2,42 \pm 0,71$ nmol/L(Normal) y $2,33 \pm 0,54$ nmol/L(CIA) ($p > 0,1$). En todos los casos, son mayores que los fetales ($p = 0,0000$).

No existen diferencias AU-VU en ninguno de los tres grupos ($p > 0,1$).

Los fetos con CIR, poseen los menores valores de T3 en AU ($0,47 \pm 0,22$) y en VU ($0,55 \pm 0,23$). Son inferiores a los fetos con crecimiento normal, en AU ($0,63 \pm 0,23$) ($p = 0,00475$) y en VU ($0,65 \pm 0,28$) ($p = 0,03360$). Son también inferiores a los de los fetos con CIA, en AU ($0,70 \pm 0,26$) ($p = 0,00143$) y en VU ($0,70 \pm 0,26$) ($p = 0,02725$).

Los niveles de T3T en fetos CIA, son semejantes a los de los fetos con crecimiento normal, en AU ($0,63 \pm 0,23$) ($p = 0,07069$) y en VU ($0,65 \pm 0,28$) ($p = 0,25875$).

TABLA LXXV. NIVELES DE TRIODOTIROXINA (nmol/L)
MATERNA Y FETAL Y CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	25	2,34	0,79	0,16	1,07	3,67	SM
CIR	19	0,47	0,22	0,05	0,14	1,00	AU
	26	0,55	0,23	0,04	0,20	1,07	VU
NORMAL	178	2,42	0,71	0,05	0,88	6,63	SM
	164	0,63	0,23	0,02	0,07	1,46	AU
	177	0,65	0,28	0,02	0,14	2,07	VU
CIA	34	2,33	0,54	0,09	0,70	3,37	SM
	32	0,70	0,26	0,05	0,35	1,53	AU
	34	0,70	0,26	0,04	0,35	1,58	VU

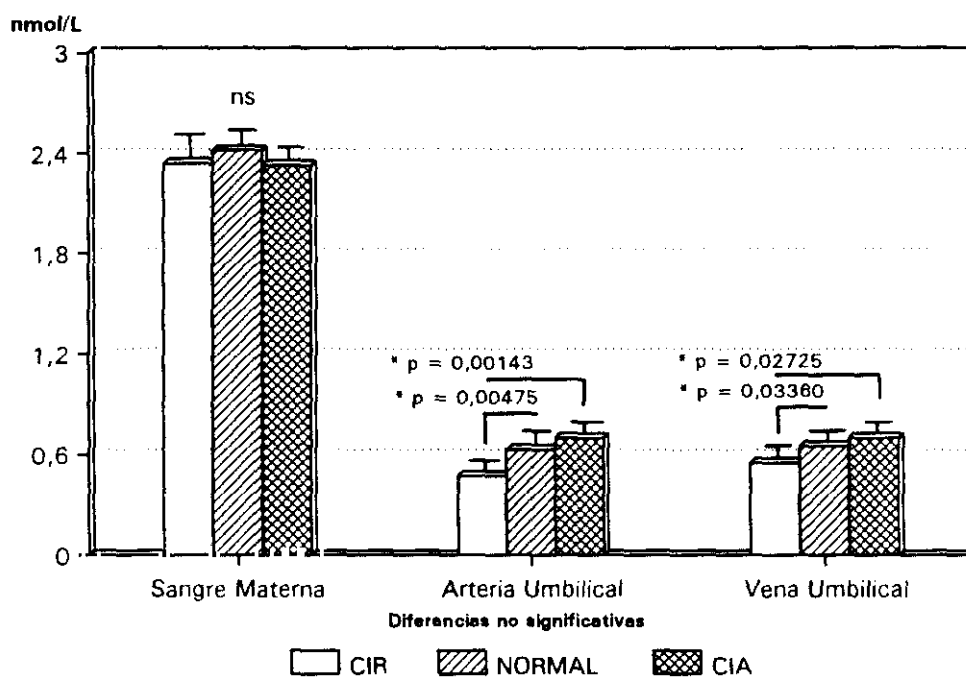


Fig 78. TRIIODOTIROXINA (MATERNA Y FETAL) Y CRECIMIENTO FETAL

TABLA LXXVI. NIVEL DE SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TRIIODOTIROXINA - CRECIMIENTO FETAL

CreCIMIENTO	SM	AU	VU
CIR-NORMAL	0,30506	0,00475	0,03360
CIA-NORMAL	0,18511	0,07069	0,25875
CIR-CIA	0,47845	0,00143	0,02725

Tirotropina (mUI/L) (Tablas LXXVII-LXXVIII, Fig. 79)

Las madres de fetos con CIR, tienen unos niveles de TSH (2,27±1,14) inferiores a los de las madres cuyos hijos tienen un crecimiento normal (3,02±3,01) (p=0,01258) ó un CIA (3,14±1,61) (p=0,00912). Los niveles maternos, son en todos los casos inferiores a los fetales (p=0,0000)

No existen diferencias en los niveles de TSH entre AU y VU (p>0,1).

Los mayores valores observados en sangre fetal corresponden a los fetos con CIR: 9,84±6,34 (AU) y 9,73±5,86 (VU). Los fetos con crecimiento normal, tienen niveles inferiores en AU (7,52±3,93) (p=0,06703) y en VU (7,52±4,08) (p=0,03716). En el CIA, los niveles de TSH son mayores que en el crecimiento normal [8,26±6,26 (AU) y 8,20±5,88 (VU)], pero las diferencias no son significativas (p>0,1). Tampoco existen diferencias en los niveles de TSH entre fetos con CIA y con CIR (p>0,1).

TABLA LXXVII. NIVELES DE TIROTROPINA (nmol/L)
MATERNA Y FETAL Y CRECIMIENTO FETAL

CreCIMIENTO	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	24	2,27	1,14	0,23	0,14	4,18	SM
CIR	19	9,84	6,34	1,45	3,09	26,59	AU
	26	9,73	5,86	1,15	2,63	28,17	VU
	174	3,02	3,01	0,23	0,38	7,63	SM
NORMAL	157	7,52	3,93	0,31	1,95	22,80	AU
	174	7,52	4,08	0,31	1,75	23,00	VU
	35	3,14	1,61	0,27	1,07	8,78	SM
CIA	30	8,26	6,26	1,14	2,60	30,74	AU
	34	8,20	5,88	1,00	1,80	29,22	VU

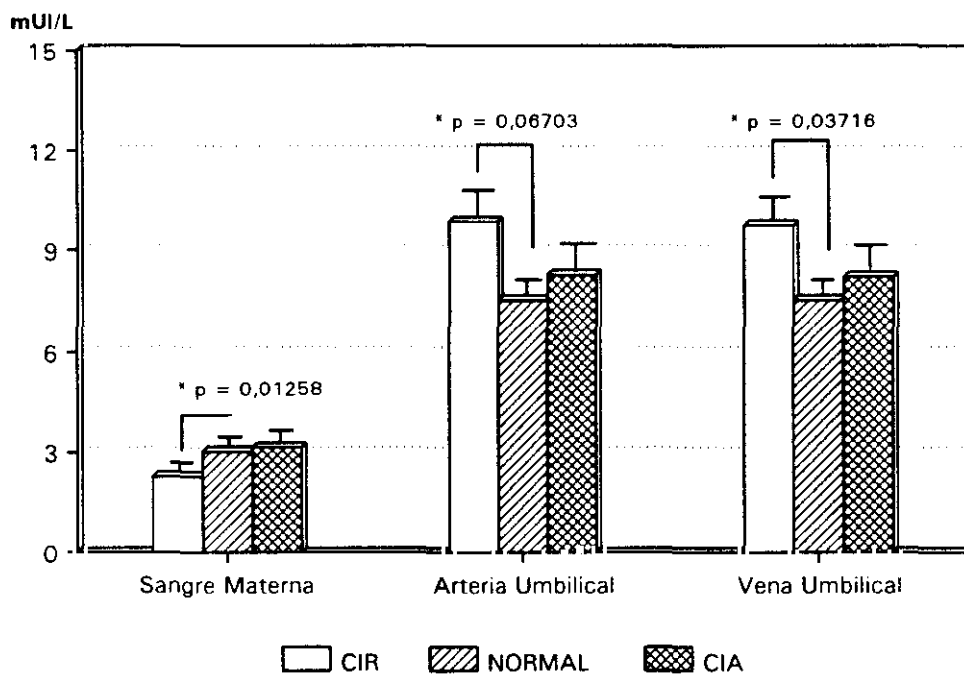


Fig 79. TIROTROPINA (MATERNA Y FETAL) Y CRECIMIENTO FETAL

TABLA LXXVIII. SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE TIROTROPINA - CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	SM	AU	VU
CIR-NORMAL	0,01258	0,06703	0,03716
CIA-NORMAL	0,36103	0,26784	0,26220
CIR-CIA	0,00912	0,19841	0,16141

INDICES TIROIDEOS (Tabla LXXIX)

1) Relación T4T/T3T

Sangre materna. El mayor índice lo presentan las madres de hijos CIR ($78,9 \pm 33,4$), respecto a aquellas cuyos fetos poseen un crecimiento normal ($68,9 \pm 24,2$). No obstante las diferencias, no son significativas ($p=0,0786$).

Sangre fetal. El índice T4T/T3T en fetos con CIR (299 ± 147) es superior en AU al que se obtiene en fetos con crecimiento normal ($229,6 \pm 114$) ($p=0,0300$) ó CIA ($212 \pm 61,9$) ($p=0,0110$). En los demás casos, las diferencias no son significativas ($p > 0,1$).

2) Relación T4L/TSH y T3T/TSH

Sangre materna. Las madres de hijos con CIA tienen una relación T4L/TSH ($4,3 \pm 2,3$) y una relación T3T/TSH ($0,9 \pm 0,6$), inferior a la de las madres de hijos con crecimiento normal: T4L/TSH = $6 \pm 5,5$ ($p=0,0023$) y T3T/TSH = $1,2 \pm 1$ ($p=0,0027$). En los demás casos, las diferencias no son significativas ($p < 0,01$).

Sangre fetal. En VU, la relación T4L/TSH es menor en los fetos con CIR ($1,8 \pm 1,5$), que en fetos cuyo crecimiento es normal ($2,4 \pm 1,4$) ó es un CIA ($2,4 \pm 1,4$) ($p=0,043$).

La relación T3T/TSH en fetos con CIR en AU ($0,07 \pm 0,06$) y VU ($0,07 \pm 0,05$) es inferior a la relación T3T/TSH de los fetos con crecimiento normal [($0,1 \pm 0,05$ en AU, $p=0,0322$) ($0,1 \pm 0,07$ en VU, $p=0,0180$)] y con CIA [($0,1 \pm 0,04$ en AU, $p=0,004$) ($0,1 \pm 0,05$ en VU, $p=0,0170$)]. En los demás casos, las diferencias, no son significativas ($p > 0,1$).

TABLA LXXIX INDICES TIROIDEOS, INDICE PONDERAL (IP)
Y CRECIMIENTO FETAL

	CIR		NORMAL		CIA		
	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	\bar{x}	SD	
T ₄ /T ₃	78,9	33,4	68,9	24,2	70,4	19,9	SM
T ₄ L/TSH	12,1	24,7	6,0	5,5	4,3	2,3	SM
T ₃ /TSH	2,7	5,6	1,2	1,0	0,9	0,5	SM
T ₄ /T ₃	299,3	147,0	229,6	114,0	212,0	61,9	AU
T ₄ /T ₃	246,0	127,6	226,0	102,0	214,0	60,1	VU
T ₄ L/TSH	1,8	1,4	2,3	1,2	2,4	1,3	AU
T ₄ L/TSH	1,8	1,5	2,4	1,4	2,4	1,4	VU
T ₃ /TSH	0,07	0,06	0,1	0,05	0,1	0,04	AU
T ₃ /TSH	0,07	0,05	0,1	0,07	0,1	0,05	VU
IP	4,79	0,75	6,56	0,60	7,84	0,69	

3) Indice Ponderal. Las diferencias, son significativas, entre los tres grupos ($p=0,0000$).

CORRELACION MATERNO FETAL

*Los niveles de T4T materna, están significativamente correlacionados con los niveles fetales de T4T ($p<0,5$), en el crecimiento normal y CIA:

-Crecimiento normal:

AU: $r=0,4044(0,2650-0,5272)$.

VU: $r=0,4827(0,3582-0,5903)$.

-CIA:

AU: $r=0,6377(0,3602-0,8115)$.

VU: $r=0,4782(0,1542-0,7087)$.

*Los niveles de T4L materna, están significativamente correlacionados con los niveles fetales de T4L ($p<0,05$), en el CIR, en el crecimiento normal y CIA:

-CIR:

AU: $r=0,7055(0,2796-0,8994)$.

VU: $r=0,6796(0,2773-0,8791)$.

-Crecimiento normal:

AU: $r=0,3430(0,1918-0,4784)$.

VU: $r=0,4511(0,3177-0,5669)$.

-CIA:

AU: $r=0,4839(0,1421-0,7220)$.

VU:r=0,4890(0,1692-0,7157).

*Los niveles de T3T materna,están significativamente correlacionados ($p<0,05$) con los niveles fetales de T3T,sólo cuando el crecimiento es normal:

AU:r=0,2217(0,0679-0,3653).

VU:r=0,2022(0,0533-0,3423).

*Los niveles de TSH maternos,no se correlacionan en ningún caso,con los niveles fetales de TSH ($p>0,1$).

REGULACION FETAL

*No existe correlación entre hormonas tiroideas fetales y TSH fetal, en fetos con crecimiento normal y CIR.

*La única correlación existente es, entre la T3T y la TSH fetal, cuando el crecimiento está aumentado (CIA) ($p < 0,05$):

AU: $r = 0,6214$ (0,3365-0,8021).

VU: $r = 0,5432$ (0,2512-0,7446).

PREVALENCIA DE HIPOTIROTOXINEMIA

El límite de clasificación se tomó en el percentil 5% de la población (79,74 nmol/L), y resultó ser de:

- 5,0% en el CIR.
- 4,3% en recién nacidos con un crecimiento normal.
- 0% en el CIA.

PREVALENCIA DE HIPERTIROTROPINEMIA

El límite de clasificación se tomó en el percentil 95% de la población (16,4 mUI/L), y resultó ser de:

- 15,8% en el CIR.
- 3,2% en recién nacidos con un crecimiento normal.
- 6,7% en el CIA.

CONTRIBUCION CONJUNTA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS Y TSH AL CRECIMIENTO FETAL

En los resultados anteriormente expuestos, se ha visto que la T4T, T3T y TSH Fetales, y la TSH materna, están en mayor ó menor grado relacionadas con el crecimiento fetal.

Ya que algunas de estas hormonas, varían en función del parto (T3T y TSH fetales), sería conveniente considerar la variable "parto" para la valoración correcta de la repercusión de estas hormonas sobre el crecimiento fetal, medido cuantitativamente, como Índice Ponderal (IP).

Por ser la Cesárea (sin desarrollo de trabajo de parto), y los niveles hormonales en AU, la situación que más se acerca al estado real fetal, se evalúa en este caso, la contribución conjunta de dichas hormonas al IP mediante un análisis de regresión múltiple.

Los resultados son (AU):

$$IP = 6,28 - [0,009 * T4T] + [7,95 * T3T] - [0,39 * TSH] - [0,1 * TSHM]$$

r=0,8126 r*2=0,6603 ANOVA F=4,85 (p<0,05)

Resultan significativos los coeficientes β_2 y β_3 .

5.4.1.6.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona($\mu\text{mol/L}$)

(Tablas LXXX-LXXXI, Fig.80)

Los niveles maternos de SDHEA, son similares en los tres grupos: $3,70 \pm 3,11$ (CIR), $3,83 \pm 3,15$ (Crecimiento normal) y $3,08 \pm 1,86$ (CIA) ($p > 0,1$), y no difieren de los fetales ($p > 0,1$).

En el crecimiento fetal retardado (CIR), los niveles fetales de SDHEA son de $3,46 \pm 1,66$ (AU) y de $2,68 \pm 1,31$ (VU), inferiores a los correspondientes a fetos con crecimiento normal [$4,54 \pm 1,86$ (AU) ($p = 0,05162$) y $4,73 \pm 2,02$ (VU) ($p = 0,00003$)].

Los niveles de SDHEA en fetos con CIR, son inferiores a los de los fetos con CIA: en AU ($4,65 \pm 1,81$) ($p = 0,08258$) y en VU, lo son significativamente ($4,27 \pm 1,78$) ($p = 0,00763$).

Los fetos con CIA tienen niveles similares a los de los fetos con crecimiento normal: $4,65 \pm 1,81$ vs $4,54 \pm 1,86$ (AU) y $4,27 \pm 1,78$ vs $4,73 \pm 2,02$ (VU) ($p > 0,1$).

TABLA LXXX NIVELES DE SDHEA ($\mu\text{mol/L}$)
MATERNA Y FETAL Y CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	N	\bar{x}	SD	ESM	P 5%	P 95%	
	17	3,70	3,11	0,75	0,27	11,93	SM
CIR	10	3,46	1,66	0,52	0,30	6,39	AU
	16	2,68	1,31	0,33	0,41	5,02	VU
NORMAL	39	3,83	3,15	0,50	0,12	14,50	SM
	35	4,54	1,86	0,31	0,79	9,22	AU
	40	4,73	2,02	0,32	0,67	9,17	VU
CIA	9	3,08	1,86	0,62	0,48	6,25	SM
	8	4,65	1,81	0,64	1,43	7,62	AU
	14	4,27	1,78	0,56	1,62	7,27	VU

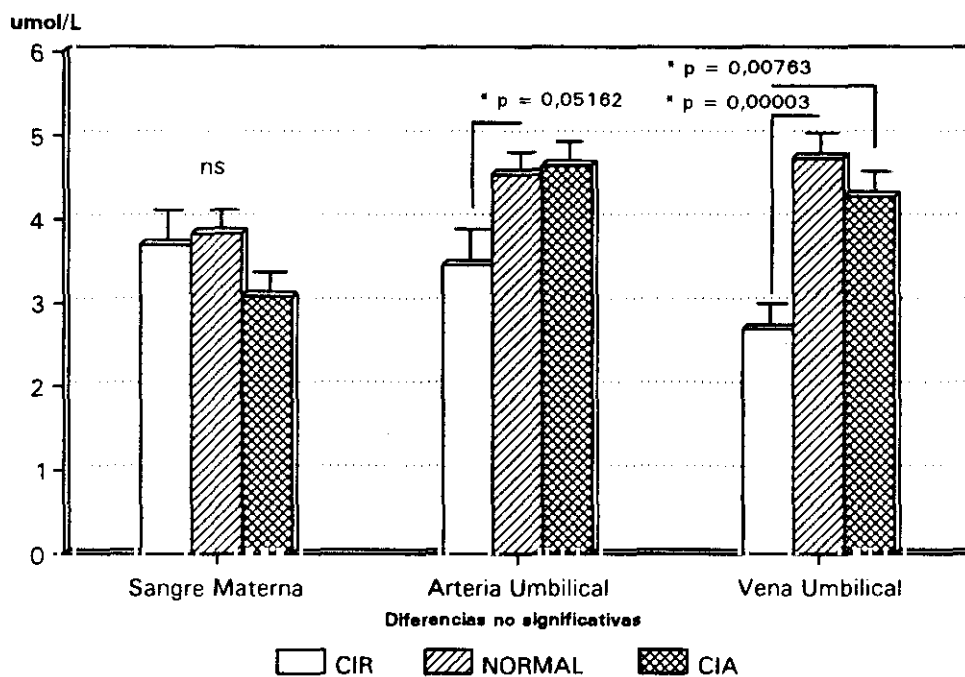


Fig 80. SDHEA (MATERNO Y FETAL) Y CRECIMIENTO FETAL

TABLA LXXXI. SIGNIFICACION (p) DE LA COMPARACION MULTIPLE SDHEA - CRECIMIENTO FETAL

Crecimiento	SM	AU	VU
CIR-NORMAL	0,44211	0,05162	0,00003
CIA-NORMAL	0,25078	0,44131	0,25849
CIR-CIA	0,29821	0,08258	0,00763

CORRELACION MATERNO FETAL

*En el CIR:

AU: $r=0,0140$ ($p>0,1$) ($N=8$).

VU: $r=0,3104$ ($p>0,1$) ($N=12$).

*En el crecimiento normal:

AU: $r=0,5342$ ($p<0,05$) ($N=33$).

VU: $r=0,6557$ ($p<0,05$) ($N=37$).

*En el CIA:

AU: $r=0,0030$ ($p>0,1$) ($N=8$).

VU: $r=-0,1035$ ($p>0,1$) ($n=9$).

CONTRIBUCION DEL SDHEA AL CRECIMIENTO FETAL

Cuantificado el crecimiento fetal, en función del Índice Ponderal (IP), se obtiene que:

AU: $IP=5,61+0,079x$ ($r=0,1303$) ($p>0,1$).

VU: $IP=5,04+1,92x$ ($r=0,3124$) ($p<0,05$); $r^2=0,0976$

Aunque el tipo de parto, afecta los niveles fetales de los SDHEA, no es posible obtener conclusiones, ya que el tamaño de población no lo permite. No obstante, en VU, se obtiene un coeficiente de correlación $r=0,6478$, que no adquiere significación dado el pequeño número ($N=6$) de muestras disponibles, cuando no se desarrolla trabajo de parto.

6.- DISCUSSION

6.1.- GESTACION

6.1.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Tiroxina Total y Triiodotiroxina.

Las determinaciones realizadas para el estudio de la función tiroidea, en el grupo de gestantes anteriormente descrito, representan una evaluación prospectiva (estudio longitudinal) de la regulación fisiológica de la glándula tiroides durante el embarazo, en mujeres que carecen previamente de anomalías detectables en el funcionamiento de la misma.

Los niveles medios de Tiroxina Total y Triiodotiroxina observados en cada uno de los periodos de gestación estudiados (semanas 16 ± 2 , 26 ± 2 y 26 ± 2), se mantienen constantes a lo largo del embarazo y son siempre superiores al valor medio normal de T4T ($103\pm 22,5$ nmol/L) y de T3T ($1,75\pm 0,47$ nmol/L), propio de la mujer adulta no embarazada. Ambas hormonas, muestran un comportamiento paralelo a lo largo del estudio, reflejado por el mantenimiento de una relación T4T/T3T constante, durante la gestación.

La elevación de los niveles de T4T y T3T durante el embarazo, es un hecho conocido y clásicamente atribuido a la elevación de proteínas transportadoras (secundaria al aumento estrogénico), principalmente de la proteína transportadora de Tiroxina ó TBG (Tiroxin Binding Protein) (Hoffenberg 1983, Skjöldebrand 1987, Hassan 1991). La importancia de otras pro-

teinas transportadoras (TBPA y albúmina) es relativa ya que ni sus niveles varían paralelamente a la TBG ni transportan hormonas tiroideas en igual cuantía (Hoffenberg 1983). La molécula de TBPA puede tener otra función durante el embarazo, ya que según Sjödebrand (1982), posee actividad timo-mimética y presenta homología estructural con otras hormonas gastrointestinales polipeptídicas, relacionadas con la somatostatina y hormonas tiroideas (Skare 1986).

Algunos autores, como Glinoe (1990), Weeke (1982) y Yoshikawa (1990a), refieren que además del aumento en T4T y de T3T, se produce un ascenso gradual de las mismas, en el primer trimestre, para luego estabilizarse en el segundo y tercero. Este ascenso, corroborado en otros estudios, aunque de carácter no longitudinal (Gow 1985, Wilke 1982, Wilke 1983, Smith 1983), se produce entre las semanas 6ª y 10ª de gestación, y no hemos podido demostrarlo personalmente, ya que no está incluido en nuestro estudio, que comienza a partir de las 14 semanas.

Guillaume (1985) y Chan (1988), estudiando las variaciones de la función tiroidea durante la gestación, y escogiendo como primer punto de referencia el período inferior a 12 semanas, encuentra un ascenso de T4T desde esta etapa hasta el final del embarazo, pero no de T3T, que como en nuestros resultados, se mantiene constante, aunque superior al valor de referencia en no gestantes, lo que hace suponer que alcanza su valor máximo antes que la T4T.

Existen estudios, de carácter longitudinal, coincidentes

con nuestros resultados, y que detectan niveles elevados respecto a no gestantes de T4T y de T3T, pero que se mantienen constantes: desde la 10ª-13ª (Price 1990), desde la semana 18 a la 30 (Franklyn J A 1983a), ó con tendencia al ascenso desde la 30 a la 36 (Rasmussen 1989).

Considerando individualmente a cada gestante, y no los valores medios, se pueden establecer en nuestro estudio, dos grupos, según que mantengan sus niveles hormonales de T4T y de T3T dentro ó por encima de los límites del rango de normalidad en adultos.

La mayoría de las gestantes, poseen unos niveles de T4T que siempre son superiores: 88% en las semanas 14-18, 88,6% en las semanas 24-28 y 72,7% en las semanas 34-38. En el caso de la T3T, la proporción de mujeres que poseen valores que sobrepasan el límite superior de la normalidad en no gestantes es diferente: 38% en las semanas 14-18, 54,5% en las semanas 24-28 y 34% en las semanas 34-38.

Wilke (1982, 1983), estima una proporción de un 71% (2º trimestre) y de un 58% (3er. trimestre), de gestantes que sobrepasan el límite superior de T4T en no gestantes, pero no estudia las variaciones de T3T. El resto de bibliografía consultada, hace referencia a valores medios y no a proporciones.

Además del factor proteínas transportadoras anteriormente mencionado, y en parte responsable del incremento en los niveles de T4T y de T3T, hay que considerar, la función reguladora de la hCG sobre la actividad tiroidea materna durante el

embarazo (Shambaugh 1979, Yoshikawa 1990b, Kennedy 1991). Brauntein y Hershman (1976), ya propusieron la relación hCG-tiroides materno.

Posteriormente, se confirmó la asociación entre enfermedad trofoblástica e incidencia de hipertiroidismo (Mann 1986) y se ha demostrado en suero de mujer embarazada que la hCG, posee actividad estimulante del tiroides (Yoshimura 1990, Kennedy 1990), y que al menos en parte, esta actividad está mediada por los receptores de TSH (Yoshimura 1991).

Sin embargo, el efecto de la hCG, no es estrictamente TSH-mimético, ya que en la mujer embarazada estimula preferentemente la secreción de T4T, en vez de la de T3 (Glincoer 1991b). Esto explicaría, que durante el embarazo, es más frecuente la elevación de los niveles de T4T que la de los niveles de T3T.

No se ha obtenido ninguna correlación significativa entre semanas de gestación y concentraciones de T4T ($r=0,0116$) y/o de T3T ($r=-0,0215$), ya que sus niveles permanecen constantes a lo largo de la gestación, al menos desde la semana 14.

Glincoer (1990), encuentra una mayor correlación entre los niveles de T3T y la edad gestacional ($r=0,38$), que entre los niveles de T4T y edad gestacional ($r=0,17$). La pérdida de correlación en nuestro estudio, podría atribuirse a la falta de determinaciones en embarazos entre 5 y 10 semanas.

Otro factor a considerar en la gestación y que afecta directamente a la glándula tiroides, es la producción de un estado de déficit relativo de iodo, debido a un mayor aclara-

miento renal y a una extracción preferencial de iodo por la placenta (Tamaki 1990, Lazarus 1991, Bech 1988). La reacción individual a esta situación, unido a otros factores como aporte de iodo en la dieta, podría contribuir a explicar la existencia de una respuesta no uniforme durante la gestación, en cuanto al comportamiento tiroideo se refiere.

Tiroxina Libre

La modificación de los niveles de T4L durante el embarazo, ha sido y es objeto de controversia respecto a dos aspectos:

1º: Mantenimiento de los valores propios de no gestantes, sin que se produzcan variaciones a lo largo del embarazo (Wallace 1990, Yoshikawa 1990a).

2º: Disminución de los valores de T4L a lo largo de la gestación, independientemente de que estén dentro ó no del rango eutiroideo en no gestantes (Price 1989, Wilke 1982, Franklyn J A 1983a).

Estas discrepancias, podrían ser atribuibles a problemas metodológicos ya que existen fundamentalmente dos procedimientos diferentes para su determinación (Ekins 1990):

a) Métodos directos (análogos).

b) Métodos secuenciales (en dos etapas).

Los métodos análogos, en una sola etapa, son sencillos, exactos y precisos. Según la naturaleza del análogo (Geiseler 1986), existen teóricamente circunstancias que podrían dar lu-

gar a resultados erróneos: aumento de TBG (Netter 1980, Ekins 1989), disminución de albúmina (Ordoñez-Llanos 1984, Csako 1989a) e incremento en los niveles de ácidos grasos libres (Mendel 1986, Wilkins 1985, Sapin 1990). Estas situaciones ocurren en las enfermedades no tiroideas (NTI) y en el embarazo.

Los métodos secuenciales, presentan la ventaja de que al realizarse de un modo secuencial, se evita la interacción trazador-proteína. Pero tienen el inconveniente de estar más sujetos a derivas, ser menos precisos y requerir más tiempo de realización (Ekins 1985).

Veamos nuestros resultados de acuerdo con el método empleado.

Método análogo

En la población de gestantes, objeto de nuestro estudio, se encuentra (método análogo), que se produce un descenso en los niveles medios de T4L desde las semanas 14-18 ($13,69 \pm \pm 0,44$ pmol/L) a las semanas 34-38 ($10,35 \pm 0,36$). Mientras que los valores medios, se mantienen dentro del rango normal eutiroideo (9-23 pmol/L), pero significativamente inferiores ($p < 0,05$) a la media de población normal ($16,1 \pm 3,55$ pmol/L), existe un porcentaje creciente de mujeres cuyos niveles de T4L se sitúan por debajo del límite inferior de la normalidad (9 pmol/L): 0% (semanas 14-18), 21,7% (semanas 24-28) y 39,1% (semanas 34-38).

Empleando esta misma metodología, Gow (1985), Parker (1985), Wilke (1983), Smith (1983) y Yoshikawa (1989), también detectan

una disminución en los niveles de T4L durante la gestación, pero con un mantenimiento del estado eutiroides en la mayoría de la población. Sin embargo, estas determinaciones no fueron realizadas siguiendo un modelo longitudinal. Parker (1985), detecta una incidencia de valores subnormales que oscila entre 4% (2º trimestre) y 42% (3er. trimestre), con una frecuencia media del 14%, similar a la encontrada en nuestra población. Weeke (1982), en un estudio longitudinal realizado en gestantes, y empleando el método de diálisis, en el que se evitan los errores sistemáticos por alteraciones en la unión a proteínas transportadoras, también refiere que se produce un descenso en los niveles de T4L durante la gestación, pero siempre dentro del rango eutiroides. El mismo efecto (Hintze 1990), ha sido descrito empleando un inmunoensayo cuyo trazador está marcado enzimáticamente.

Similares hallazgos en el descenso de T4L durante el embarazo han sido encontrados por otros autores, aunque con una apreciación variable del estado tiroideo de la gestante. Así, éste se mantiene eutiroides únicamente en el primer trimestre (Franklyn 1983a) ó con niveles inferiores a la normalidad durante toda la gestación (Roti 1991). Wilke (1982) y Guillaume (1985), refieren niveles de T4L superiores a los niveles medios en no gestantes, en el primer trimestre.

Wallace (1990) y Yoshikawa (1990a), consideran por el contrario, que los niveles de T4L se mantienen en el rango eutiroides y que no varían a lo largo de la gestación. Sin em-

bargo,Wallace,no estudia al mismo grupo de gestantes en cada trimestre y el estudio de Yoshikawa (1990a),no se puede considerar representativo, ya que aunque en 12 ocasiones durante el embarazo,estudia a una única gestante.

Método secuencial

Para descartar influencias metodológicas en nuestro estudio,se hicieron en paralelo,las mismas determinaciones,utilizando el método en dos etapas (secuencial),y se compararon los resultados.

Con el método secuencial,se obtienen valores significativamente superiores ($p < 0,001$) a los obtenidos con el método análogo,pero contrastando por grupos de semanas,se encuentra que estas diferencias se deben a discrepancias en los valores de las semanas 24-28 y 34-38,posiblemente debido a las mayores variaciones en los niveles de proteínas y ácidos grasos libres.Como ocurre con el método análogo,los niveles medios se mantienen dentro del rango de referencia para éste método (9,39-25,86 pmol/L).

Al contrastar los niveles medios en cada periodo,se confirma,mediante el método secuencial,que se produce un descenso en los niveles de T4L,entre las semanas 14-18 y 24-28.A partir de esta situación,los niveles quedan estabilizados.

Chan (1988),empleando el método secuencial,obtiene resultados inferiores a las no gestantes,al comparar los niveles medios de cada trimestre,los cuales varían significativamente entre sí.Pero las mujeres que estudia en cada período

son diferentes.

Glincoer (1990), también con el método secuencial, y estudiando al mismo grupo de gestantes en cada trimestre, obtiene resultados similares a los nuestros, observando un descenso en los niveles de T4L desde el 1º al 2º trimestre, con una mayoría de mujeres dentro del rango eutiroides descrito para no gestantes.

Price (1989), en un estudio longitudinal comparativo entre ambas metodologías, detecta un descenso en los niveles de T4L, con un mínimo porcentaje de mujeres por debajo del límite de la normalidad en ambas técnicas.

El porcentaje de valores por debajo del límite inferior de la normalidad, detectado en nuestro estudio mediante el método secuencial es: 0% (semanas 14-18), 13,04% (semanas 24-28) y 26,08% (semanas 34-38). Por tanto mediante esta metodología, hay un 0% (semanas 14-18), un 8,66% (semanas 24-28) y un 13,02% (semanas 34-38) de mujeres que quedarían clasificadas como eutiroides, mientras que por el método análogo, no.

Sin embargo, ambas metodologías, conciben en detectar un descenso en los niveles de T4L durante la gestación. Por tanto, la disminución de T4L durante el embarazo, es probablemente un hecho fisiológico y no se debe a razones metodológicas causadas por alteraciones en la concentración de proteínas transportadoras (Netter 1980, Ekins 1985), ácidos grasos libres (Liewendahl 1976, Sapin 1990) ó autoanticuerpos (John 1990).

Veámoslo más en detalle:

1º: Los niveles de T4L son normales en circunstancias que cursan, como en el caso del embarazo, con niveles altos de TBG (Franklyn 1983a, Ashwell 1983, Ramsden 1983, Pearce 1986).

2º: Aunque en el embarazo, los niveles de albúmina descienden, y este descenso podría afectar los resultados de T4L (Csako 1989a, Bayer 1983), ocurre que: la disminución en albúmina desde la 20ª semana puede ser mínima (Rodeck 1988), el efecto de la albúmina sobre el trazador está limitado mediante la adición de agentes bloqueantes (Wetherapon 1988a y 1988b) y sólo si se producen variaciones extremas (circunstancia poco frecuente), sería posible observar en la práctica habitual estos efectos (Wilke 1986, Midgley 1987, Midgley 1990).

3º: Los ácidos grasos libres, se consideran como agentes endógenos que compiten con la unión a proteínas (Liewendahl 1976), aumentando los niveles de T4L cuando sus concentraciones en sangre son muy elevadas, por el método secuencial ó de equilibrio de diálisis (Mendel 1986), ó disminuyéndolos, por el método análogo (Csako 1989b). Sin embargo, la detección de una disminución en los niveles de T4L a lo largo de la gestación, tanto por el método análogo, como por el método secuencial, parece indicar que no es un artefacto. Además, se da la circunstancia de que las concentraciones de ácidos grasos libres, no son lo suficientemente altas (excepto en el periodo postprandial) como para saturar la albúmina (Midgley 1987, Wallace 1990).

4º: La presencia de autoanticuerpos, produciría en todo caso falsos aumentos en los métodos análogos (John 1990), pero no en los métodos en dos etapas (Konishi 1982, Beck-Peccoz 1984).

5º: Los resultados por el método secuencial, que también indican un descenso de T4L durante la gestación, están menos sujetos a interferencias (Ekins 1990, Becket 1990) y son superponibles a los que se obtienen por el método de referencia, el equilibrio de diálisis (Weeke 1982, Guillaume 1985, Gow 1985).

Existen por tanto evidencias, que apoyan el hecho de que la disminución de T4L durante el embarazo, a pesar del incremento de los niveles de T4T y de T3T respecto a no gestantes, es un fenómeno fisiológico.

En el mecanismo fisiológico para explicar el descenso de T4L en la gestación, pueden estar implicados fundamentalmente dos factores, la hCG y los estrógenos:

-El descenso de T4L en las semanas 24-28, puede estar relacionado, al menos en parte, con la disminución del estímulo de la glándula tiroides por parte de la hCG, cuyo nivel máximo es en el 1er trimestre (Weeke 1982, Guillaume 1985, Yoshikawa 1989, Kimura 1990).

-Existe una dependencia nivel estrogénico-T4L, como lo demuestra la disminución de niveles de T4L en mujeres tratadas con anticonceptivos, y en hombres con cáncer de próstata, en tratamiento con estrógenos (Ashwell 1983, John 1990). El mantenimiento de un estado clínicamente eutiroides durante el embarazo, a pesar del descenso en los niveles de T4L, se explicaría por la

alteración estrógeno dependiente (John 1990) de la sensibilidad tisular a las hormonas tiroideas. Se produce un aumento en el número de receptores nucleares y una máxima capacidad de unión T4L-receptor, para compensar el descenso de T4L (Franklyn 1983a, Kvetny 1984, Ball 1989, Liewendahl 1990).

Tirotropina

La regulación de la función tiroidea, está fundamentalmente bajo control hipofisario, ya que mediante la secreción de TSH, se estimula ó no la síntesis hormonal. A su vez, las hormonas libres circulantes, controlan la secreción de TSH (Lajeunie 1987).

Pero el grado de inhibición de la secreción, está relacionado más bien con la concentración de hormonas tiroideas en la células tireotrópicas y sólo parcialmente, con la concentración de hormonas tiroideas que se detectan en sangre, por lo que las concentraciones de TSH, son las que mejor reflejarían el grado de actividad de la glándula tiroides (Carayon 1987).

Los niveles de TSH durante la gestación, se han descrito como similares (Price 1989) ó inferiores (Glincoer 1990, Ball 1989) a los que presenta la mujer no embarazada.

Entre otras causas, las discrepancias pueden obedecer a razones metodológicas: empleo de RIA ó IRMA. La mejor estimación de TSH, se realiza mediante técnicas inmunoradiométricas (IRMA), ya que son más sensibles (Nicoloff 1990) y no

están sujetas a interferencias por la interacción anticuerpo marcado-proteínas transportadoras (Carayon 1987).

Empleando esta técnica, en el grupo de mujeres, que hemos estudiado durante el embarazo, se observa una tendencia hacia valores más elevados de TSH al final de la gestación: $1,47 \pm 1,13$ mUI/L en las semanas 14-18 vs. $1,84 \pm 1,24$ mUI/L. Estas diferencias obtenidas están en el límite de la significación estadística ($0,1 > p > 0,5$).

Los niveles medios observados, siempre se mantienen dentro del rango eutiroides ($0,17-4,05$ mUI/L), aunque durante las semanas 14-18 ($1,47 \pm 1,13$ mUI/L), y 24-28, son inferiores ($p < 0,05$) a la media de población eutiroides no gestante ($2,11 \pm 0,97$ mUI/L). Gow (1985) y Roti (1988), encuentran que los niveles de TSH se mantienen constantes durante la gestación y dentro del rango de referencia normal, a pesar de las variaciones observadas en T4T, T3T y T4L.

Existen sin embargo, otras opiniones al respecto, siendo la más generalizada, la de la existencia de un nivel bajo de TSH en el primer trimestre, tanto en estudios no longitudinales mediante técnicas de RIA (Smith 1983, Yoshikawa 1989) ó IRMA (Chan 1988), como en estudios longitudinales realizados por RIA (Weeke 1982) e IRMA (Glinoeer 1990, Price 1989, Yoshikawa 1990a).

En nuestro estudio, no se detecta un ascenso significativo entre el primer período de gestación y los siguientes, a pesar de obtener niveles medios inferiores a la media de po-

blación normal. La aparente discrepancia con los estudios anteriormente citados, puede ser debida al rango de semanas estudiado, ya que mientras que en nuestro caso se comienza a partir de la semana 14, en dichos trabajos empiezan entre la semana 4ª y la 10ª. Es durante este período, cuando los niveles de hCG son máximos. Dada la actividad tireotropa de la hCG, es durante este periodo, cuando es posible que exista un efecto supresor de la TSH (Chan 1988, Glinoeer 1990). El posterior descenso de la hCG, permite la disminución de los niveles de T4L y el consiguiente incremento de TSH (Price 1990). Otros autores, encuentran por el contrario una tendencia a la disminución de los niveles de TSH, durante la gestación (Vijvodic 1990).

La disminución de los niveles de TSH, respecto a no gestantes, se ha relacionado también con una posible reactividad cruzada con la hCG (Gow 1985, Vanderborght 1988), atribuible al RIA (Bevan 1988), no a métodos IRMA, dada la falta de correlación entre hCG y TSH (Toft 1988), cuando se utilizan en análisis IRMA anticuerpos monoclonales específicos (Chan 1988).

Durante la gestación, si bien los niveles medios se mantienen dentro del rango eutiroides, en nuestro estudio, hay una proporción de mujeres que presenta valores por debajo del límite inferior de la normalidad (0,17 mUI/L). Este porcentaje varía entre 2,27% durante las semanas 14 a 28 y el 4,54% en las semanas 34-38.

D'Herbomez (1987) y Glinoeer (1990) encuentran respectiva-

mente un 11,7% y un 13% de mujeres con la TSH inhibida durante el primer trimestre, y un porcentaje sensiblemente menor al final del embarazo (2,4% y 1,2%). En ningún caso encuentran mujeres con la TSH superior al rango eutiroideo.

Nosotros encontramos una frecuencia del 4,5% de mujeres que sobrepasan en la semana 14-18 el límite de 6 mUI/L y un 2,27% en las semanas 34-38.

Según Price (1990), se produce una incidencia creciente de niveles incrementados de TSH durante las últimas semanas de gestación: un 10% de mujeres posee valores por encima del rango eutiroideo. No se conoce si este comportamiento es fisiológico ó está relacionado con el desarrollo de hipotiroidismo postparto. También pueden existir variaciones en relación al área geográfica estudiada.

La regulación de la función tiroidea, considerando globalmente todos los casos, aparentemente se mantiene constante a lo largo de la gestación, ya que los cocientes T4L/TSH, T3T/TSH y T4T/T3T no varían significativamente, aunque sí se observa un amplio margen de fluctuación. Hay asimismo una ausencia de correlación entre los niveles de T4L-TSH, y de T3T con TSH, durante toda la gestación, circunstancia también señalada por Price (1989) y D'Herbomez (1987), lo cual indica que existe una regulación más compleja.

Al diferenciar según los percentiles de población, las mujeres que presentan mayores niveles de T4T y T4L, mantienen constantes sus niveles de TSH, y una relación constante T4T/

/T3T, a pesar del descenso de T4L, dentro del subgrupo.

En cambio, las mujeres con niveles menores de T4T y T4L, poseen mayores niveles de TSH, que ascienden hacia el final de la gestación (aunque no significativamente) y poseen una relación T4T/T3T significativamente disminuida respecto al resto de la población, en las semanas 14-18 y 34-38.

Por tanto, existe un grupo de gestantes que tienen un mayor grado de estimulación glandular, con secreción preferencial de T3. En estas circunstancias, el incremento en la expresión de los receptores de T3 (Williams 1989), explicaría el mantenimiento del estado eutiroides, a pesar de niveles circulantes de hormona libre disminuidos. Estas observaciones indican que durante el embarazo, se produce un patrón de ajuste tiroideo variable.

La incidencia de niveles de TSH inferiores a 6 mUI/L, ha sido del 2,27%, similar a la descrita por Klein (1991). Mientras que este autor detecta sobre la población de gestantes estudiada un déficit tiroideo del orden del 0,3%, en nuestro caso no se acompaña de niveles de T4T ó T4L disminuidos.

Se trata en principio de una función tiroidea compensada y las diferencias con Klein pueden ser debidas al tamaño de población estudiado.

Dado que no se conoce cual es el grado de severidad en la función tiroidea materna para causar daño fetal, y que el mantenimiento de una adecuada función tiroidea tiene carácter protector para el feto (Morreale de Escobar 1988a, Morreale de

Escobar 1989, Kumar 1990), sería útil incluir en los programas de screening de la gestante al menos la determinación de TSH, aún en áreas no deficitarias de iodo, para seleccionar a la población con riesgo de disfunción con los siguientes objetivos: 1) Detección de hipotiroxinemia materna durante la gestación 2) Posibilidad de aplicar terapia sustitutiva que asegure el bienestar del feto (Tamaki 1990). 3) Seguimiento del desarrollo de la descendencia. 4) Seguimiento postparto de la gestante en todos los casos debido a la posible relación con el desarrollo de tiroiditis (Jansson 1984, Lervang 1987, Fung 1988, Othman 1990, Price 1990, Wemau 1991).

6.1.2.-Sulfato de Dehidroepiandrosterona

Durante toda la gestación, los niveles medios de SDHEA, se mantienen dentro del intervalo normal de referencia en adultos, pero disminuyen significativamente, desde las semanas 14-18 hasta la 34-38 ($p=0,0065$).

El porcentaje de mujeres con niveles de SDHEA por debajo del límite inferior de la normalidad, es mayor al final de la gestación (22,7%), que al principio (11,3%).

Uno de los cambios adaptativos, que ocurren durante la gestación, es el aumento de tamaño de la zona fasciculata (Dörr 1989). Esto parece ser la respuesta lógica al estímulo causado por el aumento en los niveles de CRF (Sasaki 1984, Wolfe 1988a) y de ACTH (Winters 1974, Jeske 1989).

En relación a este estímulo, cabría esperar un aumento en los niveles de SDHEA, en vez de una disminución. Hercz (1988), describió una elevación desde la semana 28 a la 36, y Nahoul (1985), niveles estables entre la 21 y la 30 semanas. Este último estudio, no tiene carácter longitudinal.

Otros autores, han encontrado que los niveles de SDHEA disminuyen durante la gestación (Van Droogenbroeck 1989, Donaldson 1991). Sin embargo, no se trata de un seguimiento de las mismas gestantes durante el embarazo, por lo que la variabilidad biológica del SDHEA, podría estar interfiriendo en sus estudios.

O'Leary (1991), sí realiza un estudio longitudinal de las variaciones del SDHEA durante la gestación, y encuentra que se

produce una reducción del 50%, desde la semana 5 a la 20 en que se estabilizan.

En el presente estudio, la reducción encontrada fué del 28,5%, desde la semana 14-16 a la 34-38. El descenso es significativo únicamente, si se comparan los niveles iniciales y los de las últimas semanas.

La disminución en los niveles de SDHEA, puede estar relacionada con el aclaramiento aumentado del SDHEA, durante la gestación, que se elimina por hígado y placenta (Madden 1976, Béliste 1980). Su velocidad de eliminación superaría a la de síntesis.

Otro factor implicado es la existencia de embarazos previos, ya que la reducción de los niveles de SDHEA que se produce durante el embarazo, se mantiene durante varios años (Musesey 1987). Al considerar los niveles de SDHEA, en función del número de hijos, los niveles maternos, no difieren, por lo que este factor no interviene en la interpretación de los resultados. Por lo tanto el SDHEA en la mujer embarazada, no depende de la paridad materna y de sus efectos a largo plazo.

Un 39% de la gestantes, presentó niveles de SDHEA por encima del límite superior de la normalidad al inicio de la gestación. En ellas, también disminuyen los niveles al llegar a término.

Aunque inicialmente, la respuesta al estímulo de la síntesis de SDHEA, es cuantitativamente variable, en cada mujer, en la mayoría de la población (63,63%), predomina el mayor acla-

ramiento sobre la velocidad de síntesis, con la consiguiente reducción en sus niveles.

Existe un porcentaje de gestantes, en menor cuantía, cuyo patrón de respuesta es diferente: en un 9,09%, se elevan los niveles y en un 27,27%, se mantienen constantes.

Dada la presencia en todo el grupo de gestantes estudiado, de una gestación sin complicaciones, y un parto normal, con un recién nacido normal, otros factores además del mayor aclaramiento, y estímulo de su síntesis, intervienen en el metabolismo del SDHEA.

6.2.- Factores que influyen durante la gestación.

6.2.1.- Variabilidad biológica.

6.2.1.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Aunque la variabilidad intraindividual de hormonas tiroideas ha sido estudiada por otros autores (Costongs 1985, Harrop 1985, Fraser C G 1988), son escasos los datos acerca de lo que ocurre en la mujer embarazada.

Para la interpretación correcta de un resultado analítico, se ha de conocer el porcentaje de error añadido, debido a la varianza analítica. La imprecisión analítica tiene mayor influencia en la variabilidad del resultado que los valores biológicos intrínsecos, cuando el cociente CVa/CVi es mayor que 1,73 (Fraser C G 1991), circunstancia que no ocurre en nuestro caso.

La imprecisión deseable (CVa) se estima que ha de ser menor ó igual que $CVi/2$ (Fraser C G 1989), criterio que se cumple en todos los casos excepto en la T4T, cuya imprecisión deseable sería de 4,78%. Sin embargo el CVa obtenido para la T4T (5,43%), resulta inferior al obtenido por otros estudios ampliamente aceptados (Costongs 1985, Pereira 1991) y puede considerarse aceptable en la medida que como se ha visto anteriormente, no afecta a la variabilidad de los resultados en mayor cuantía que los factores biológicos ($CVa/CVi=0,57$ y $0,57$ es $< 1,73$).

La variabilidad biológica intraindividual obtenida para la T4T, es algo superior a la que se observa en la mujer no embarazada, y para el resto de los parámetros (T3T, T4L y TSH), muy superior (Costongs 1985, Hötzel 1988, Pereira 1991, Polo 1991) ó del mismo orden (40%) en el caso de la TSH (Juvany 1990).

El índice de individualidad, es inferior a 0,6 en el caso de la T4T, por lo que la interpretación de los niveles de T4T en base a los valores de referencia de la población, tiene escaso valor y sería más útil considerar las determinaciones previas individuales (Fraser C G 1989). En el resto de los casos, está comprendido entre 0,6 y 1,4 por lo que los valores de referencia de población son en general aplicables, con la salvedad de que algunos resultados pueden ser no usuales para una mujer determinada, aún encontrándose dentro del intervalo de referencia (Fraser C G 1991). Estos índices son similares a los descritos en no gestantes, excepto en el caso de la T4L, que se calcula es superior a 1,4 (Juvany 1990). Son igualmente del mismo orden que los descritos por Hötzel (1988) para T4T (0,58) y para T4L (0,50) en un grupo de 13 gestantes. En la bibliografía consultada, no existen más referencias que mencionen en gestantes, los índices de individualidad para la T4L y para la TSH.

Se ha estimado la diferencia crítica entre dos determinaciones en una misma gestante como criterio de ayuda a la decisión clínica. El porcentaje de diferencia obtenido para

considerar una variación entre dos resultados con carácter significativo, es superior al que se obtiene en no gestantes, en el caso de la T3, T4L y TSH (Pereira 1991, Polo 1991, García Bermejo 1991). La diferencia crítica obtenida para T4T (30,47%) es del mismo orden que la descrita en no gestantes: 25% (Fraser C G 1991), 23% (Hötzel 1988), 26,8% (Pereira 1991) y 34,1% (Polo 1991).

Para que sea válido el criterio de diferencia crítica, se ha de cumplir que todos los individuos posean la misma variación intraindividual, para lo cual el índice de heterogeneidad debe ser inferior a $1,45 * [1 + (2/2n)^{0,5}]$ (Fraser CG 1989). Este criterio se cumple en el caso de la T3 y TSH, pero para la T4T y la T4L.

Por lo tanto las determinaciones de T3 Y TSH son las más útiles para la monitorización de la función tiroidea durante el embarazo. Una diferencia durante la gestación entre dos determinaciones consecutivas de T3 del 47,88% y entre dos determinaciones de TSH del 149,42%, indica un cambio significativo en la función tiroidea.

6.2.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

La imprecisión analítica obtenida (8,65%), cumple los criterios de imprecisión deseable, ya que es inferior al $CV_i/2$ (Fraser C G 1989), y no influye en mayor medida sobre los resultados obtenidos que la variabilidad biológica intrínseca (Fraser C G 1991).

Los datos acerca de la variabilidad biológica del SDHEA, son muy escasos, y están referidos a la mujer no embarazada (Ricós 1990).

La Variabilidad Intraindividual del SDHEA, obtenida durante la gestación (50,3%), es superior a la descrita en la mujer adulta (5,6%), y lo mismo ocurre con el CV Interindividual (89,98% vs 30,7%).

El Indice de Individualidad obtenido (0,56), aunque superior al de la mujer no embarazada (0,18) (Ricós 1990), es inferior a 0,6, por lo que los valores de referencia obtenidos tienen una limitada aplicación (Fraser C G 1991).

La Diferencia Crítica entre dos determinaciones, es del orden del 141,3%. Para que este criterio sea aplicable, el Indice de Heterogeneidad obtenido: 2,19, debe ser inferior a $[1,45 * (1 + 2/2n)^{0,5}]$ (Fraser C G 1989), circunstancia que se cumple en nuestro caso.

No obstante, el Indice de Heterogeneidad obtenido, es superior al descrito para la mujer no embarazada (0,13), y se encuentra cercano al límite calculado (2,287).

Las diferencias entre la Variabilidad Biológica del SDHEA en mujeres gestantes y no gestantes son notables.

Además de los factores inherentes a la gestación, las diferencias existentes, pueden también estar incrementadas por el empleo de distintas metodologías, ya que Ricós (1990), utiliza un RIA competitivo en fase sólida. Debido al tamaño de muestra estudiado por dicho autor (N=15), los datos de individualidad, no se pueden considerar definitivos como él mismo indica.

El SDHEA, tiene un biorritmo nocturno, que únicamente se observa en el embarazo (Longo 1988). Este factor, se debería considerar como causante en parte de la variabilidad en los niveles observados.

En nuestro caso, todas las muestras, han sido extraídas entre las 20 horas y las 5 de la mañana.

6.2.2.- Factores Perinatales.

6.2.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

Dado el patrón variable de ajuste tiroideo durante la gestación, y la considerable variabilidad intraindividual existente, es posible que existan otros factores además de los anteriormente expuestos, relacionados con la evolución de los valores individuales.

Los niveles de hormonas tiroideas observados, no guardan relación alguna con las semanas de gestación al parto, no obstante, un patrón de descenso en la T4L, podría indicar normalidad en el curso de la gestación (Pascual Leone 1988). Así, Chin (1988) en un estudio que correlaciona edad gestacional al parto, peso fetal y grado de hipertiroidismo materno, encuentra una relación negativa entre T4L y semanas de gestación ($r=-0,434$), existiendo un mayor riesgo de no llegar a término, cuando los niveles de T4L son mayores.

En nuestro estudio, el grado de correlación encontrado para mujeres eutiroides, no es significativo ($r=-0,0294$). Sí encontramos una correlación significativa entre los niveles de T4T (24-28 semanas) con el peso fetal al nacer ($r=0,2731$), y con el índice ponderal fetal ($r=0,3591$). Por lo tanto, existe una asociación entre una adecuada función tiroidea y ganancia de peso fetal.

En este mismo período de gestación (24-28 semanas), existe una correlación significativa entre la ganancia de peso ma-

terno y los niveles séricos de TSH ($r=0,3456$).

Si se considera el sexo fetal, también la TSH en este período (24-28 semanas) y en las semanas 34-38, es la hormona que se expresa diferente: los mayores niveles de TSH circulante (mUI/L) corresponden a las madres que portan un varón ($1,75 \pm 0,89$ vs $1,26 \pm 0,67$ y $2,24 \pm 1,47$ vs $1,46 \pm 0,94$ respectivamente).

Esto podría explicar, la correlación ganancia de peso materno-TSH, ya que los mayores niveles de TSH se corresponden con una mayor ganancia de peso materno y en general, al nacer, el varón pesa entre 150 y 200 gramos más que la hembra (Thompson 1968, González-Merlo 1990).

La repercusión del sexo fetal sobre los niveles maternos de TSH durante la gestación, no ha sido según la bibliografía consultada, estudiada directamente por otros autores.

Sí existe conocimiento, de que tanto los niveles maternos de testosterona como los de hCG, están relacionados con el sexo fetal. Durante el segundo trimestre de gestación, los mayores niveles de testosterona en sangre materna, se producen cuando el feto es del sexo masculino (Meulenberg 1991), y los mayores niveles de hCG, cuando el sexo fetal es femenino (Boroditsky 1975). Además, los niveles de hCG son más elevados en sangre de cordón y en tejido placentario cuando el recién nacido es hembra y no varón (Yuen 1987).

A su vez, el feto, puede ejercer control sobre la producción placentaria de hCG, con distinto comportamiento, en

función del sexo. Así, los mayores niveles de progesterona, se detectan en la arteria umbilical de fetos masculinos, y los esteroides progestágenos, que deprimen la secreción de hCG y pueden ser los responsables del descenso en sus niveles (Boroditsky 1975, Wilson 1980), en la segunda etapa del embarazo.

Por su parte, la hCG, controla la esteroidogénesis testicular (Testosterona) entre la semana 8 y 16-18 (Fisher 1986), para después pasar a estar bajo control hipofisario fetal.

Existe interrelación entre Factor de Crecimiento Epidérmico (FCE) y hCG. Los niveles de FCE, varían en función de la edad gestacional e influyen en la regulación y desarrollo del tracto reproductor masculino. El número de receptores de FCE en la placenta, en la segunda mitad del embarazo es mayor cuando el feto es de sexo masculino (Carson 1983, Traish 1987, Brown 1987).

Ambos factores, hCG y FCE, están relacionados además con la actividad tiroidea.

La hCG, tiene actividad estimulante del tiroides durante la gestación al menos durante la primera etapa (Braunstein 1976, Yoshimura 1990, Kimura 1990, Glincoer 1990, Yoshimura 1991) y existe controversia acerca de si su relación inversa con los niveles de TSH en este período es significativa ó no (Kennedy 1990).

El FCE, además de inducir los receptores de Progesterona (Sumida 1989), están relacionado con el mantenimiento de la

función tiroidea normal. Inhibe la respuesta a la TSH, y disminuye los niveles circulantes de hormonas tiroideas (Kaji 1987, Tseng 1989).

No se conoce la relación directa sexo fetal-niveles de TSH maternos. Sin embargo existe en el adulto un comportamiento distinto al estímulo de TRH, en función del sexo: las mujeres tienen la respuesta incrementada, causada por el mayor nivel estrogénico (Scanlon 1978, Wenzel 1981). Esta respuesta, no se altera significativamente durante la gestación (Moya 1986).

Respecto a las causas que puedan explicar los diferentes niveles de TSH materna en función del sexo fetal, se podría considerar, en función de lo anteriormente expuesto, que los fetos de sexo masculino, asociados a mayores niveles de FCE (induce los receptores de Progesterona) y a menores niveles de hCG (deprimidos por el mayor nivel de Progesterona), estimularían en menor cuantía que los fetos femeninos la producción placentaria de hCG (secreción que pasa a circulación materna predominantemente). La menor estimulación de la glándula tiroidea, permitiría gracias a la sensible regulación de retrocontrol (Harrop 1985), una mayor secreción de TSH.

El solapamiento de valores, al considerar cada caso individualmente, indica que aunque esto sea cierto en situaciones extremas, otros factores además de la hCG, FCE y sexo fetal, están implicados en la regulación y variaciones de los niveles maternos de TSH y hormonas tiroideas durante la gestación.

6.2.2.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

La repercusión sobre los niveles de SDHEA maternos, que tienen durante la gestación los distintos factores considerados, es discutible, en la medida de que como se ha visto, es considerable el grado de variación intra e interindividual.

Ninguno de los factores estudiados (Edad gestacional en el momento del parto, ganancia de peso materno, peso fetal, índice ponderal fetal y sexo fetal) está relacionado con las variaciones del SDHEA materno.

Al considerar el sexo fetal, en todos los períodos de la gestación, los niveles maternos, son superiores cuando el feto que portan es del sexo femenino. Las diferencias, no son significativas, pero están en límite de significación estadística en las semanas 34-38 ($0,1 > p > 0,5$).

No existen referencias sobre las variaciones del SDHEA durante la gestación en relación al sexo fetal. No obstante, existe cierta relación ya que la HCG, favorece la síntesis de SDHEA (Gardner 1975, Peretti 1978), y las placentas pertenecientes a fetos hembras, tienen mayores concentraciones de HCG (Yuen 1987).

6.3.- CURVAS DE NORMALIDAD GESTACION-PARTO.

Representan un estudio longitudinal de la evolución de los niveles hormonales, en 44 gestantes normales, desde la semana 14 hasta la 38 y de la variación de estos niveles, en 12 de esas mismas gestantes, en el momento del parto via vaginal normal (semanas 38,2 a 42,5). Las condiciones de estudio, son idénticas en todas ellas ya que sus hijos respectivos, poseen un crecimiento normal, para su edad gestacional y peso al nacer (2700-4500 gramos).

6.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina.

La repercusión del parto sobre la función tiroidea materna, ha sido hasta la actualidad y en nuestro conocimiento, escasamente abordada por otros autores. A esto se añade, la falta de datos normalizados, respecto a los niveles fetales de hormonas tiroideas (Porreco 1990).

Nosotros encontramos, que durante el parto, se produce un incremento en los niveles de T4T y una disminución de los niveles de T3T, mientras que los de T4L permanecen inalterados, respecto a los valores propios de las últimas semanas de gestación (34-38). Miyamoto (1984), por el contrario, comunica un incremento en los niveles de T3T y niveles de T4T constantes. Pero en dicho trabajo, las mujeres estudiadas durante la gestación y parto, no son las mismas. Nakayama (1986), aunque cita

los niveles de hormonas tiroideas, durante el tercer trimestre de gestación y el parto, no establece su significado ni tampoco determina la TSH, ya que su estudio está fundamentalmente dirigido a las diferencias entre embarazo normal y patológico y actividad enzimática de la desiodasa placentaria. Fung (1988) detecta, niveles de T4L constantes entre las semanas previas al parto y durante el parto. Pero no determina, los niveles de T4T ni de T3T ni las variaciones en los índices tiroideos. Tampoco establece el significado de estas variaciones.

Aunque se ha señalado la posibilidad de que un aumento de la actividad dopaminérgica durante el parto (Miyamoto 1984), sea responsable de una disminución en los niveles maternos de TSH, nosotros no encontramos que se produzca un descenso, sino un incremento. Fung (1988), también encuentra un aumento en los niveles de TSH durante el parto, respecto a los niveles hormonales previos a la semana 17 de gestación. Este incremento, podría estar relacionado con la situación de stress que se produce durante el parto, demostrada por la asociación entre niveles incrementados de catecolaminas y TSH en esta situación (Fukuda, 1987). Este incremento en TSH, podría estar en parte paliado, por la actividad dopaminérgica, pero no lo suficiente, como para producir un descenso respecto a los niveles previos (semanas 34-38).

Los índices maternos T4T/T3T y T3T/TSH, que durante la gestación han permanecido constantes, se alteran en el parto, elevándose la relación T4T/T3T ($p=0,0005$) y disminuyendo la

relación T3T/TSH ($p=0,032$). Esto podría indicar que la conversión periférica de T4 a T3 disminuye ó que durante el parto, se acentúa la transferencia de hormonas tiroideas maternas a la placenta, con un paso preferencial de T3, ya sugerido por Williams (1973b).

En el feto, los niveles de T4T y de T3T obtenidos en el parto son inferiores, los de T4L iguales y los de TSH superiores a los maternos. Es de resaltar, que para los mismos valores de T4L la hipófisis materna y fetal, responden de distinta manera. La descarga dopaminérgica producida por el parto, no es capaz de inhibir la liberación de TSH en el feto.

En el feto a término, el sistema dopaminérgico, parece ser que aún no está maduro, por lo que no intervendría en la regulación de la secreción de TSH (Roti 1986).

La disposición de un grupo más numeroso de muestras de sangre de cordón, en el que existan fetos nacidos mediante cesárea, permitiría aclarar este punto así como estudiar más profundamente la evolución de los niveles hormonales en relación al peso fetal, semanas de gestación y sexo, objetivo que constituye la tercera parte de nuestro estudio.

No existen diferencias entre las concentraciones en arteria y vena umbilical, excepto en el caso de la T4T, cuyas concentraciones son mayores en vena umbilical ($p=0,0495$).

Esto indicaría, que al menos en el parto, podría existir un paso de hormonas tiroideas (T4T) maternas al feto a través de la placenta.

Se ha señalado, que la placenta humana es impermeable a las hormonas tiroideas (Levy 1985) y TSH (Miyakawa 1986), aunque no a TRH (Miyamoto 1984 ,Thorpe-Beeston 1991b).

En animales, utilizando como modelo experimental la rat, se ha demostrado la importancia de un adecuado nivel de hormonas tiroideas maternas, antes y después de instaurarse la función tiroidea fetal (Morreale de Escobar 1988b), ya que son capaces de cruzar la placenta (Morreale de Escobar 1987a, Escobar del Rey 1988). Producen un efecto beneficioso (fundamentalmente la T4T) sobre los tejidos fetales (Morreale de Escobar 1987b).

La capacidad de defensa fetal ante el hipotiroidismo materno, es mayor en la segunda parte de la gestación, es decir, cuando está ya instaurada la función tiroidea (Bonet 1988). En esta fase, el paso de hormonas tiroideas maternas, puede ser mínimo (Woods 1984). Aún así, el hipotiroidismo materno, afecta, la función tiroidea fetal (Ruiz de Oña 1991).

En el caso de hipotiroidismo fetal, las hormonas maternas pueden mitigar, los efectos adversos de su carencia en el feto (Morreale de Escobar 1988a), concepto que fué extrapolado a humanos.

Vulsma (1989), demostró en recién nacidos humanos, con un defecto total en la organificación de hormonas tiroideas, que existe una transferencia considerable de T4T desde la madre al feto, en la fase final de la gestación.

Nosotros en recién nacidos normales, encontramos diferen-

cias en los niveles AU-VU (T4T en vena umbilical > que en arteria), lo cual extiende el área de aplicación de este concepto.

La regulación del paso hormonal, podría estar centralizada en la placenta. Las concentraciones de T4T en este compartimento, son un reflejo de las concentraciones en el materno y en el fetal (Yoshida 1987). Aunque la actividad 5 monodesiodasa (T4 → rT3) es mayor que la 5' monodesiodasa (T4 → T3) (Roti 1983, Shiky 1986, Nakayama 1986), esta situación, podría variar en función de la madurez y de la necesidad fetal.

6.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Los niveles maternos, no se alteran durante el parto, respecto a los valores previos (semanas 34-38 de gestación). Los niveles fetales, tienden a ser superiores a los maternos, pero no significativamente. No existen diferencias entre los niveles en AU y VU.

Para que el embarazo se lleve a término, es necesario entre otros factores, la existencia de un eje hipotálamo-hipofisario-adrenal intacto. Cuando no es así, es probable que el parto sea prematuro ó postérmino (Kurki 1991).

Existen algunos indicios de variaciones en la actividad adrenocortical materna (aumento de cortisol), previos al parto y que se relacionan con la iniciación de contracciones (Dörr 1989)

También se conoce la implicación de los esteroides: aumentan las contracciones del miometrio, la excitabilidad de membrana y la síntesis de prostaglandinas. Se ha observado, que cuando existe un déficit de sulfatasa, rara vez ocurre un parto espontáneo (Fuchs 1983).

La importancia de la actividad sulfatasa, se situaría a nivel local, formando parte de un sistema regulador paracrino que determina la contractibilidad del miometrio y el tiempo del parto (Chibbar 1990).

Dada la relación existente entre el SDHEA, la síntesis de estrógenos y la actividad adrenocortical, se podría pensar en

la elevación de los niveles maternos durante el parto.

En el presente estudio, no se encuentra que se produzca una elevación en los niveles de SDHEA previos al parto, ya que no existen diferencias, entre los niveles maternos de SDHEA durante el parto y las semanas previas de gestación.

En Macaca Mulata se ha encontrado un aumento, previo al parto, ya sea pretérmino ó no, en los niveles de SDHEA (Walsh 1984).

En humanos, se han encontrado niveles de SDHEA aumentados, previos al parto (Suzuki 1989). Algunos, lo relacionan con el grado de maduración cervical (Zuidema 1986). Pero también se han descrito que los niveles de SDHEA no afectan a la madurez cervical (Thierry 1989). En embarazos complicados, los niveles de SDHEA disminuyen (Parker 1984, Parker 1986a, Procianny 1986).

En todo caso, cuando la gestación es normal, se desarrolla sin complicaciones, y el parto llega a término, con un recién nacido normal, el SDHEA materno no se altera, según los resultados que se han obtenido en nuestro estudio, realizado tras el seguimiento durante la gestación y el parto en un mismo grupo de mujeres, por lo que se elimina la influencia de la variabilidad biológica.

6.4.- DETERMINACIONES HORMONALES EN EL PARTO.

6.4.1.- Factores perinatales.

6.4.1.1.- Consumo de Tabaco.

6.4.1.1.1.- Hormonas Tiroideas.

El consumo de tabaco, en general, puede tener efectos perjudiciales sobre la función tiroidea, debido a la acción de algunos de sus componentes sobre la glándula tiroides.

Así el plasma, en personas fumadoras, contiene tiocianato (metabolito del cianuro de hidrógeno e inhibidor competitivo de la reciclación del yoduro) y otros componentes, como los metabolitos de la hidroxipiridina, también con efectos antitiroideos, por bloquear la conversión periférica de T4T a T3T (Sepkovic 1984).

Por otra parte, el tabaco, es capaz de activar la función tiroidea directamente por vía simpática (Melander 1981).

En mujeres fumadoras no embarazadas, se ha encontrado: Niveles de T3T aumentados, y mayor frecuencia de bocio que en las no fumadoras (Christensen 1984, Karakaya 1987), niveles de T4T aumentados con niveles disminuidos de TSH (Melander 1981) y niveles de hormonas tiroideas disminuidos (Sepkovic 1984).

Pero el metabolismo tiroideo materno en el momento del parto, no es diferente en mujeres fumadoras, según se demuestra en nuestro estudio, que recoge un grupo homogéneo en cuanto a edad gestacional ($39 \pm 1,66$ semanas en no fumadoras y $39 \pm$

$\pm 1,48$ semanas en fumadoras) y parto (vaginal, normal).

Puede ocurrir, que los cambios de actividad en la función tiroidea, que se producen en la mujer embarazada, sean de mayor importancia que los que puedan ser debidos a la acción del tabaco ó bien que se produzca una neutralización entre sus dos efectos contrapuestos: bociogénico y estimulante. Sin embargo, sí existe una relación entre consumo de tabaco durante la gestación, tamaño de la glándula tiroides (Rasmussen 1989) y desarrollo de tiroiditis postparto (Fung 1988, Rasmussen 1990).

Los hijos de madres fumadoras, difieren en peso e índice ponderal, respecto a los hijos de no fumadoras. Los recién nacidos pertenecientes a este grupo, pesan por término medio 180 gramos más ($p=0,0032$), hallazgo también descrito en otros estudios (Ounsted 1985b, Meberg 1986, Kariniemi 1988).

Las diferencias en peso, de los hijos de madres fumadoras, podrían estar relacionadas, con la acción vasoconstrictora de la nicotina (Mochizuki 1984), que disminuiría la circulación útero-placentaria. Se ha comprobado también un envejecimiento acelerado de las placentas en fumadoras (Vosmar 1989).

Respecto a la posible repercusión sobre la función tiroidea fetal, del consumo materno de tabaco, cuyos componentes tóxicos pueden penetrar al feto por difusión a través de la placenta, encontramos que los hijos de madres fumadoras tienen: 1º: Niveles de T4T ($\mu\text{mol/L}$) significativamente aumentados, en AU ($143,5 \pm 31,96$ vs $122,3 \pm 29,5$) ($p=0,0002$) y VU ($137,8 \pm 31,14$ vs $125 \pm 30,5$) ($p=0,0165$).

2º: Una relación T3/TSH significativamente aumentada en AU ($0,11 \pm 0,004$ vs $0,009 \pm 0,04$) ($p=0,0426$) y VU ($0,12 \pm 0,008$ vs $0,09 \pm 0,05$) ($p=0,0370$). El aumento de T4T y de la relación T3T/TSH, irían en favor de un predominio del efecto estimulante del tabaco sobre el bociogénico, en la glándula tiroides fetal.

Estas diferencias, no van acompañadas, de disminución en los niveles de TSH, por lo que no se puede establecer claramente, una relación causa-efecto entre hiperfunción tiroidea y la disminución del peso fetal, observada en hijos de madres fumadoras. Sin embargo, pueden existir ciertas diferencias, en el mecanismo regulador tiroideo-hipofisario (relación T3T/TSH).

Aunque el tamaño de población, no permite comparar la frecuencia de hijos con CIR, la proporción observada entre los hijos de mujeres fumadoras (2,08 %), no es superior a la obtenida entre los de las no fumadoras (6,47%).

La falta de una correlación clara con el peso fetal, indica la existencia de más factores, implicados en la patogenia de la disminución de peso, observado en hijos de madres fumadoras.

6.4.1.1.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

El mantenimiento de la integridad de la circulación útero-placentaria, puede estar afectado por diversos factores, entre ellos, la nicotina, por su efecto vasoconstrictor. Así se ha demostrado, que las mujeres fumadoras embarazadas, tras una sobrecarga con SDHEA, transforman SDHEA a estradiol, a una velocidad más lenta, que las no fumadoras (Mochizuki 1984).

En nuestro grupo de mujeres estudiadas en el momento del parto (vaginal normal), los niveles de SDHEA ($\mu\text{mol/L}$), están más elevados en las fumadoras ($5,57 \pm 4,48$), que en las no fumadoras ($3,14 \pm 1,77$) ($p=0,0477$).

La razón por la que se produce un aumento en los niveles de SDHEA, en mujeres fumadoras, pero que se encuentran en las mismas circunstancias de stress (parto vaginal) y semanas de gestación que las no fumadoras, puede radicar en el efecto estimulante del tabaco sobre la síntesis suprarrenal de andrógenos (Khaw 1988), al cual se añade, una acción inhibidora de la actividad aromatasa (Barbieri 1986, Byrne 1991).

Los niveles de SDHEA, también se encuentran elevados en mujeres fumadoras postmenopáusicas (Khaw 1988). Otros estudios no refieren diferencias en los niveles de SDHEA (Byrne 1991), aunque sí señalan un aumento en los niveles de Androstenodiona, isómero del SDHEA (Friedman 1987, Longcope 1988).

Durante la gestación (semanas 13-27), existen referencias de una elevación en las concentraciones de SDHEA en mujeres fumadoras (Cuckle 1990), pero no de lo que ocurre en el momen-

to del parto. Tampoco está contemplado si los mecanismos anteriormente descritos, afectan ó no a la suprarrenal fetal.

Nosotros, no encontramos diferencias, en los niveles de SDHEA entre los hijos de madres fumadoras y no fumadoras (y además no existe correlación con el peso), por lo que en principio, el estímulo propuesto, afectaría únicamente a la función materna.

Por tanto, a pesar de que la elevación de SDHEA en la mujer fumadora, carezca de significación clínica (Byrne 1991), la consideración de los hábitos maternos (tabaco), resulta conveniente si se ha de evaluar la contribución de la suprarrenal al parto. Puede tener también utilidad, en la realización de algunos programas de evaluación de embarazos de alto riesgo (Cuckle 1990).

6.4.1.2.- Edad Gestacional

6.4.1.2.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina

Niveles maternos

Los niveles maternos de T4T y de T3T, en el grupo de mujeres estudiadas durante el parto, no varían, al considerar las distintas semanas (22-43), en que éste se produce. No guardan por lo tanto ninguna relación, con el grado de madurez alcanzado por el feto.

No ocurre lo mismo con los niveles de T4L, ya que los menores valores observados ($6,64 \pm 2,37$ pmol/L), corresponden al periodo comprendido entre 27 y 29 semanas. Estos niveles maternos de T4L, se encuentran por debajo del valor medio normal ($11,29 \pm 2,48$ pmol/L), obtenido en el grupo de gestantes control (5.1.2) y podría ser indicativo de prematuridad fetal.

Como se ha visto anteriormente (5.3), en dicho grupo de mujeres control, y durante el parto, los niveles de T4L, no se alteran, respecto a los valores previos, obtenidos durante el último periodo de la gestación.

Dado el pequeño número de casos disponibles, entre 27 y 29 semanas, no es posible extraer conclusiones definitivas.

No obstante, parece ser que existe una relación entre niveles de hormonas libres e incidencia de patología en la gestación (Toxemia ó CIR), ya que al menos para la T3L, se han detectado niveles disminuidos respecto a la situación normal, en patologías de esta índole (Nakayama 1986).

Respecto a la TSH materna, y en relación a la edad gestacional, como se ha visto anteriormente (5.2.2), no existe correlación alguna.

Sin embargo, al considerar el momento del parto, el comportamiento es diferente y los mayores niveles de TSH, corresponden a las mujeres de edad gestacional más avanzada.

Se produce un incremento, a partir de la semana 35 hasta el final, con una débil ($r=0,2041$), pero significativa ($p<0,05$) correlación entre TSH y edad gestacional.

Consideradas en conjunto, en el momento del parto, las madres de hijos prematuros, tienen niveles de TSH inferiores [$(2,06\pm 1,31$ vs. $2,97\pm 2,72$ mUI/L) ($p=0,0003$)], respecto a los de las madres con feto a término. En todos los casos, existe una elevación de la TSH materna, respecto a los valores de referencia previos al parto ($1,84\pm 1,24$ mUI/L), como ya se ha visto anteriormente (6.3.1).

Price (1990), indica una tendencia hacia mayores niveles de TSH, durante las últimas semanas de gestación, pero no estudia a estas mujeres durante el parto. Considera, que esta deriva, hacia una elevación materna de la TSH, es una respuesta fisiológica, para el mantenimiento de un estado eutiroides durante el embarazo.

Podría estar relacionada, con un incremento en el número de receptores tisulares para compensar la disminución de T4L (Kvetny 1984).

Esta deriva normal, en las madres de hijos prematuros, o-

curre con menor intensidad, según los resultados obtenidos.

Relación materno Fetal

La glándula tiroides fetal, comienza a ser funcional a las 12 semanas (Cappoen 1989).

En los años 70 y posteriormente, se estableció que el desarrollo fetal es autónomo (Greenberg 1970, Fisher 1976) e independiente de la función materna (Fisher 1981, Penny 1986).

Algunos autores, lo confirman mediante la no existencia de correlación entre hormonas tiroideas fetales y maternas (Greenberg 1970, Thorpe-Beeston 1991a). Otros, por el contrario, hallan una correlación entre la T3 materna y fetal (Radunovic 1991) y entre la T4L materna y fetal (Momotami 1986).

En nuestro caso, se confirma la existencia de una correlación, entre la T4T materna y fetal, entre la T4L materna y fetal, y entre la T3T materna y fetal ($p < 0,05$).

En algunos momentos de la gestación (semanas 33 y 41), los niveles fetales de T4T en VU, son significativamente superiores a los detectados en AU.

Se ha afirmado, que la placenta es impermeable a las hormonas tiroideas (Greenberg 1970, Cappoen 1989). Pero dado que en las primeras semanas, el feto no es capaz de sintetizar hormonas tiroideas, se sospecha que al menos durante este periodo existe aporte materno (Ferreiro 1988).

Existen indicios de que el paso es posible, ya que los fetos humanos recién nacidos con agenesia de la glándula tiroides, poseen T4 y T3 (Vulsma 1989). Ambas hormonas, descienden

drásticamente tras unos días de vida.

Recientemente, Costa (1991), ha demostrado en humanos, que antes de establecerse la función tiroidea fetal, existen en tejidos, hormonas tiroideas. Su origen es materno, con toda probabilidad.

Existe además, una asociación entre el estado tiroideo materno e incidencia de malformaciones fetales (Harakawa 1989).

La placenta, podría ser responsable de la regulación del paso de hormonas tiroideas. Se ha visto, que las concentraciones de T4T en tejido placentario, se correlacionan con la T4T materna y fetal (Yoshida 1987), y que es la actividad monodesiodasa, la que podría limitar en mayor ó en menor grado, su paso (Nakayama 1986, Penny 1986).

En animales (rata), se ha demostrado que tanto al principio (Woods 1984), como al final de la gestación (Morreale de Escobar 1988a, Ruiz de Oña 1991), las hormonas tiroideas maternas pasan al feto y tienen un efecto beneficioso en fetos hipotiroideos (Morreale de Escobar 1987a).

Niveles fetales

En este estudio, realizado entre las 22 y 43 semanas de gestación, se observa, que existe un incremento progresivo en la secreción de hormonas tiroideas, desde la semana 22 a la 34 (T4L), y desde la semana 22 a la 35 (T4T y T3T).

A partir de estos periodos, los niveles medios hormonales fetales, no difieren de los que presenta el feto a término.

Debido a ello, aunque se encuentra una correlación signi-

ficativa entre edad gestacional y niveles de hormonas tiroideas, la mejor correlación se obtiene cuando se estudia únicamente al grupo de prematuros.

Existe un acuerdo general, sobre la asociación, entre edad gestacional e incremento en los niveles de hormonas tiroideas fetales (Bongers 1984, Radunovic 1991).

No así ocurre, en lo que respecta al punto preciso de estabilización, respecto al feto a término.

Algunos autores, han indicado, que respecto a la T4T, el incremento es progresivo, incluido el tercer trimestre (Fisher 1981, Hindmarsh 1987). Ballabio (1989), aunque estudia el período comprendido entre 18 y 31 semanas, supone un incremento hasta llegar a término, en la secreción de T4T.

Nuestros resultados, son más coincidentes con Thorpe-Beeston (1991a), que señala una estabilización en la secreción de T4T, en la semana 36. Indica asimismo, que ya se ha alcanzado el valor adulto.

En este aspecto, hay que señalar, que los resultados del presente estudio, son sólo en parte coincidentes. Aunque los valores medios obtenidos de T4T, se encuentran dentro del intervalo normal del adulto, en nuestro caso, todavía existen niveles en el percentil 5, que no cumplen este requisito. Por el contrario, hay fetos, situados en el percentil 90, cuyos niveles exceden al límite superior de la normalidad en el adulto.

En todos los casos, los niveles fetales, son inferiores a

los maternos ($p < 0,001$).

Respecto a la T4L, se han indicado distintos periodos en su estabilización: semana 20 (Greenberg 1970) ó 28 (Ballabio 1989), ó un incremento general en relación a la edad gestacional, durante las 28-42 semanas (Nagashima 1988).

La estabilización de la secreción de T4L, obtenida en nuestro caso: 34 semanas, es más coincidente con la observada por Thorpe-Beeston (1991a). Ballabio (1989), estudia únicamente el período comprendido entre las 18 y 31 semanas, y considera que en la semana 28 ya se ha alcanzado el nivel del adulto.

En nuestro estudio, la T4L, entre las semanas 27 y 29, es siempre inferior al valor del adulto. Posteriormente, los niveles medios, son comparables, aunque existen fetos en los percentiles 5 y 90, cuyos niveles de T4L son, respectivamente, inferiores ó superiores, al límite de la normalidad.

A partir de la semana 37, los niveles fetales, son siempre superiores a los maternos.

Los niveles de T3T, incrementan con la edad gestacional, y siempre son inferiores a los maternos, y al intervalo de normalidad en el adulto. Se estabilizan, como los de T4T en la semana 35.

Se ha referido, que la T3T, incrementa con la edad gestacional, y más rápidamente en el tercer trimestre (Bongers 1984, Thorpe-Beeston 1991a).

Nosotros, encontramos un incremento drástico desde las semanas 27-29 a la 35. Antes de la semana 30, parece ser que

hay una relación inversa entre niveles tisulares y concentración sérica, siendo mucho mayor la concentración tisular T3 (Costa 1991).

Los niveles fetales de TSH, siguen un patrón oscilante y menos homogéneo que el de hormonas tiroideas, aunque siempre son superiores, a los valores de referencia del adulto (exceptuando el único caso a las 22 semanas con una TSH en AU de 2,98 mUI/L).

Los niveles de TSH fetal, incrementan, desde la semana 22 a la 33 y descienden, a partir de la 34, en que se igualan con el feto a término $p > 0,1$). En las semanas 36 y 42-43 se observan nuevos picos de secreción.

Nosotros no encontramos que, globalmente considerados (semanas 22 a 43), los niveles de TSH se correlacionen con la edad gestacional. Bongers (1984) en las semanas 29-43 y Mercado (1988) en las semanas 23-31, indican asimismo, ausencia de correlación.

Otros autores, han indicado un incremento con la edad gestacional. Se refieren, a los periodos comprendidos entre las semanas 17 y 36 (Radunovic 1991) y entre las 18 y 31 semanas (Ballabio 1989). Precizando este aspecto, son coincidentes con nuestros resultados, entre las semanas 22 a 33. Thorpe-Beeston (1991a), indica, que la TSH sigue aumentando en el tercer trimestre, pero su estudio, sólo llega hasta la semana 37 y por lo tanto, no puede detectar los cambios observados hasta la semana 42.

La correlación negativa de la TSH con la edad gestacional, comunicada por Oddie (1977) y Fisher (1976) sólo puede ser contemplada en nuestro estudio desde el punto de vista de que un recién nacido prematuro, tiene mayores niveles de TSH en AU que el feto maduro [(9,68 vs 7,58 mUI/L) ($p < 0,01$)].

Regulación de la función tiroidea fetal

La falta de correlación global, obtenida en este estudio, entre los niveles de hormonas tiroideas y TSH fetal, hace pensar que la secreción tiroidea fetal, no depende exclusivamente de la TSH durante la vida fetal.

Parece ser, que la glándula tiroides, está también controlada por la concentración de yoduro durante este periodo (Fisher 1981, Cappoen 1989).

Sin embargo, esto no se sabe si es totalmente cierto, ya que existen estudios publicados en los que se encuentra, tanto una ausencia de correlación (Byfield 1978, Hashimoto 1991), como la existencia de correlación al menos entre T4L y TSH (Nagashima 1988, Ballabio 1989, Thorpe-Beeston 1991a). Ya Greenberg (1970), señaló que la glándula tiroides, es capaz de responder a la TSH, secretando T4L.

En el presente estudio, únicamente si se considera el periodo comprendido entre las 22 y la 37 semanas, es cuando se encuentra una débil, pero significativa correlación entre la TSH y la T3T ($r = 0,32$) ($p < 0,05$). Corresponde al máximo incremento de TSH, y de la intensificación en la secreción de T3T.

En la bibliografía consultada, no se ha encontrado nin-

guna referencia al respecto. Hasta la semana 30, la máxima concentración de T3T está en tejidos (Costa 1991). El progresivo incremento de T3T a partir de este periodo, podría estar relacionado con la secreción también incrementada de TSH.

Asímismo, durante la vida fetal, la T3T, podría tener una mayor importancia que en la vida adulta, en el mecanismo contraregulador tiroides-hipófisis (Thorpe-Beeston 1991a).

Maduración.

El recién nacido prematuro, tiene significativamente inferiores los niveles de T4T, T4L y T3T y los de TSH significativamente superiores, a los del recién nacido maduro.

Curiosamente, el recién nacido con edad gestacional igual ó superior a 42 semanas, no se diferencia del recién nacido maduro en cuanto a secreción de hormonas tiroideas y TSH. Pero respecto al feto prematuro, sólo se diferencia por su mayor secreción de T4T y T3T. Los niveles de T4L y de TSH son intermedios y no difieren respecto a ninguno de los dos grupos ($p > 0,1$).

Algunos autores, refieren un mayor nivel de TSH en el feto a término (Hindmarsh 1987). Otros, no encuentran niveles de TSH diferentes entre el recién nacido prematuro y el maduro (Bongers 1984, Polk 1991). En nuestro caso, los niveles de TSH son mayores en prematuros, hecho también referido por Abbassi (1984) y Delange (1984).

La hormonogénesis del prematuro, es cualitativamente idéntica a la del feto maduro (Cuestas 1978). A partir de la

semana 37, y ya en el feto maduro, se obtiene la respuesta lógica de la hipófisis, a la inhibición por el incremento en hormonas tiroideas. Esta inhibición, no es del mismo grado que en el adulto, por lo que se ha estimado, que la sensibilidad de la hipófisis fetal a hormonas tiroideas es diferente (Polk 1991).

Dado que los niveles de T3T fetales, son muy inferiores a los del adulto, no es tan contradictorio, el que el grado de inhibición de la hipófisis sea menor. Por otra parte, los receptores de TSH, en el momento de nacer, pueden aún no estar maduros.

La disminución de hormonas tiroideas en prematuros, y su TSH incrementada, además de reflejar posiblemente la relativa inmadurez del eje hipotálamo hipofisario, puede constituir un mecanismo adaptativo (Danfort 1989), que evitaría un mayor consumo metabólico, ante una situación, que requiere un esfuerzo, por su asociación a una mayor incidencia de complicaciones (De Vries 1986).

Se ha indicado, que la disminución de los niveles de hormonas tiroideas en prematuros, es responsable del desarrollo de distress respiratorio (Abbassi 1984, Luerti 1984), por su relación con la madurez pulmonar (Moya 1986).

En nuestro caso, no se ha encontrado ningún caso de recién nacido con distress respiratorio, entre los prematuros. Es más lógico, considerar que en la situación de distress, la reducción de los niveles de hormonas tiroideas, es más bien

una consecuencia y no la causa (Sthanke 1986, John 1987).

Prevalencia de Hipotirotoxinemia

En la población estudiada, la prevalencia en prematuros fué del 12,5%, mientras que en recién nacidos maduros, fué del 3,9% y en los postmaduros del 6,3%, tomando como límite el percentil 5% (79,79 nmol/L).

Estas cifras, son muy diferentes, a las obtenidas en otros estudios sistemáticos de screening, también realizados utilizando sangre de cordón.

La incidencia de hipotirotoxinemia transitoria neonatal, definida por la coexistencia de valores bajos de T4T y normales de TSH (Fisher 1981), varía en función del área geográfica y la edad gestacional. Es mayor en recién nacidos muy prematuros y de muy bajo peso. Así en Australia, se ha estimado que para una edad gestacional entre 23 y 31 semanas, la incidencia es del 58% (Mercado 1988). Hadeed (1981), estimó en sangre de cordón, un incidencia del 52% (28-30 semanas), del 33 % (31-33 semanas) y 12 % (34-36 semanas). Fisher (1981), obtuvo un 53% (28-30 semanas) y un 25% (>37 semanas).

La hipotirotoxinemia transitoria neonatal, es un síndrome frecuente en el recién nacido prematuro, suele normalizar entre las 4 y 8 semanas de vida postnatal. Por esta razón, la aplicación de un tratamiento sustitutivo, es controvertida (Delange 1984, Fisher 1990), ya que se considera más bien una respuesta fisiológica (Nagashima 1988).

Un nivel prolongadamente bajo de T4T, puede sin embargo

tener repercusiones negativas sobre el recién nacido, ya que la existencia de una función tiroidea normal, es necesaria para lograr un crecimiento y desarrollo postnatal adecuado. Chowdry (1984), no encuentra que el desarrollo postnatal, se encuentre perjudicado, durante las primeras etapas.

Pero en algunos recién nacidos prematuros, la hipotirotoxinemia transitoria neonatal, puede retardar la maduración neurológica (de Vries 1986).

Sería por lo tanto, al menos recomendable, una detección precoz de esta población de riesgo, y su seguimiento a largo plazo.

Prevalencia de Hipertirotropinemia

Considerando como valor límite el percentil 90 de la población (16,4 mUI/L), la prevalencia de hipertirotropinemia fué: 5,4% en prematuros, 4% en recién nacidos a término y 14,2% en recién nacidos con una edad gestacional igual ó superior a las 42 semanas.

Se han recomendado en Europa, diferentes valores de TSH para detectar el hipertirotropinemia en recién nacidos. En Finlandia, el límite de normalidad recomendado por Virtanen (1989), es de 40 mUI/L, si se asocia a hipotirotoxinemia y de 60 mUI/L si es un único valor. Sava (1986), en Bélgica lo establece en 30 mUI/L y Léger (1988), en París, escoge el límite de 50 mUI/L.

En Estados Unidos, los límites son más bajos: 20 mUI/L (Chowdry 1984) y 23 mUI/L (Sajous 1991).

Para que la incidencia de error sea mínima, el CDC (Center for Diseases Control), ha recomendado a cada laboratorio, que respete su propio límite de selección (Sajous 1991), por lo que así se obvian problemas metodológicos.

Los casos de hipertirotropinemia detectados en nuestra población, no se acompañaron de niveles de tiroxina bajos.

En Europa, la incidencia es variable según el área considerada. Se estima que un 25% de los hipotiroidismos, son transitorios (Connors 1986). En una misma población, varía desde 0,44% (con aporte normal de yodo en la dieta), hasta 9,78% (con dieta deficiente de yodo) (Sava 1984).

Además del área geográfica, existen otros factores que pueden afectar al incremento de TSH: Tratamiento materno con antitiroideos (Cheron 1981, Mortimer 1990), existencia de anomalías cromosómicas (Thorpe-Beeston 1991c), distress respiratorio (Borges 1985, Sthanke 1986) y paso de anticuerpos maternos antireceptor de TSH, tipo IgG, a través de la placenta (Francis 1987, Zakarija 1990).

Estas circunstancias, están descartadas en nuestro caso.

La presencia de anticuerpos heterófilos, se ha descrito como causa de una falsa elevación de TSH (Kahn 1988, Weber 1990). Cuando esto se sospecha, tanto en sangre materna como en sangre fetal, se produce una elevación de TSH (Czernichow 1981, Leino 1985). Esto, tampoco ocurre en nuestro caso, por lo que la prevalencia hallada de TSH es real y no se debe a falsos positivos.

6.4.1.2.2. Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Niveles maternos

Los niveles maternos, son muy variables, según la semana de gestación en que ocurre el parto. Como se ha visto anteriormente, el consumo de tabaco durante la gestación, afecta los niveles de SDHEA maternos (5.4.1.1.2).

Al considerar ambos grupos de gestantes, los niveles medios maternos son mayores cuanto más tarde ocurra el parto, independientemente de que consuman tabaco ó no.

Existe una débil, pero significativa correlación, con la edad gestacional ($r=0,2524$).

Diversos estudios realizados en el momento del parto, indican una elevación en los niveles de SDHEA, en sangre materna (Zuidema 1986, Suzuki 1989).

Esta elevación según Zuidema (1986), está relacionada para una misma edad gestacional, con el grado de madurez cervical. Nosotros no encontramos, que en el momento del parto, se produzca una elevación en los niveles de SDHEA (6.3.2).

Sí es posible, que la respuesta materna, sea diferente y de mayor cuantía, cuanto más tarde se produzca el parto, dado que los mayores niveles de SDHEA, se producen a partir de las 42 semanas de gestación.

Niveles fetales

En el feto, la actividad secretora de SDHEA, como en la madre, no sigue un patrón regular de aumento ó descenso con la edad gestacional.

Hay períodos en que la secreción está aumentada, como ocurre en las semanas 34 y 36 (AU) y 38-39 (VU). Después disminuye desde la semana 39 a la 41. Como ocurre en sangre materna, se produce un nuevo pico secretor a partir de la semana 42. Nosotros, encontramos que existe correlación, entre SDHEA fetal y semanas de gestación, y mejora significativamente, al considerar únicamente los fetos pretérmino.

Yuen (1987), encuentra que los niveles de SDHEA ascienden desde la semana 29 a la 43, y Parker (1983b) desde la 33 a la 42. Por el contrario, Hercz (1988), observa dos tendencias diferentes: patrón descendente desde la semana 28 a la 36 y patrón ascendente desde la 36 a la 40. Otros, no encuentran que se produzcan variaciones entre la semana 21 y 30 (Nahoul 1985) ó describen un patrón descendente desde la 41 a la 42 (Parker 1982).

Recientemente, mediante fetoscopia, se ha descrito que los niveles de SDHEA, descienden desde la 18 a la 41, en relación con el aumento de la conversión de SDHEA a Estriol (Donaldson 1991).

Maduración

Los niveles fetales de SDHEA, no parecen depender del estado de madurez fetal, ya que no se encuentran diferencias entre fetos prematuros, maduros y post-maduros.

Relación materno-fetal

Los niveles obtenidos de SDHEA en AU y en VU, no difieren entre sí. No obstante, los niveles de SDHEA en VU, se correla-

cionan con los maternos. Esta correlación, aunque débil, también ha sido encontrada por Hercz (1988).

Pero el SDHEA materno, no atraviesa la placenta, como tal, sino que se metaboliza a estrogénos y andrógenos en la misma, previa desulfatación (Higano 1989). Así, se ha demostrado en fetos anencefálicos, cuyos niveles de SDHEA, están muy disminuidos (Parker 1983a).

Se ha estimado, que los principales gluco y mineralocorticoides, son sintetizados por el feto independientemente de la madre (Partsh 1991).

La asociación entre niveles maternos y fetales, puede ser debida a la existencia de otros factores comunes, de origen placentario y diferentes de la ACTH, que estimulan simultáneamente, ambos sistemas (Parker 1982, Durand 1987).

En Primates, existe una regulación propiamente fetal, que depende de un sistema de retrocontrol in útero, por los productos estrogénicos de la placenta (Pepe 1990).

6.4.1.3.- Tipo de Parto.

6.4.1.3.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina

En la especie humana, se desconoce por el momento, la existencia de una señal bioquímica principal, que indique la iniciación del parto.

En otras especies (ovinos), el incremento fetal de T3T, inducido por el incremento de cortisol, es drástico y un signo claro de parto (Fraser M 1989).

No obstante, la adaptación a la vida extrauterina humana, comienza "in útero", hacia las últimas semanas de gestación: los niveles fetales de cortisol aumentan, y entre otros, se estimula la síntesis hepática de monodesiodasa I, que favorece la conversión periférica de T4T a T3T (Fisher 1990).

Hay dos situaciones fisiológicas, propias del parto, y que a su vez, pueden influenciar antagónicamente la función hipofisaria-tiroidea. Son, respectivamente, el aumento de la actividad dopaminérgica, con efecto inhibitor de la TSH (Urbán 1982, Miyamoto 1984,) y del sistema simpatoadrenal, con efecto estimulante de TSH (Bassett 1989).

La situación de "stress", provocada por las contracciones uterinas, puede afectar tanto a la madre como al feto.

Homogeneizando grupos en cuanto al peso fetal, para eliminar la posible implicación de esta variable, se obtuvo que en madre y en feto, el sistema hipofisario-tiroideo, reaccionan de distinta manera.

Comportamiento materno

En sangre materna, los niveles hormonales en el momento del parto, se elevan (T4T y TSH), ó descienden (T3), respecto a la situación previa (semanas 34-48 de gestación), según se ha visto anteriormente (6.3.1).

Independientemente del peso fetal que se considere, únicamente la elevación de T4T podría ser una respuesta a la situación provocada por el desarrollo de un trabajo de parto, ya que en los demás casos, los niveles maternos de T3T, T4L ó TSH, son iguales, tanto en presencia como en ausencia de trabajo de parto (cesárea programada).

Podría esperarse, una mayor respuesta materna de TSH, debido al stress del parto vaginal normal. Al no diferenciarse de lo que ocurre en situación de cesárea, se podría pensar, en un efecto predominante de la acción inhibidora de la dopamina.

El descenso de T3T, respecto a los niveles previos al parto, y la no influencia del tipo de parto, en sus niveles, podría relacionarse, con una disminución de la conversión periférica de T4T a T3T. Miyamoto (1984), describe una disminución en los niveles de T3T, durante el parto, pero únicamente, estudió el parto activo de 6 mujeres estimuladas con TRH y no contrasta con lo que ocurre, si no se realiza labor de parto.

Comportamiento fetal

En función de su peso, el comportamiento fetal durante el parto, ha sido en nuestro conocimiento, escasamente contemplado en conjunto.

En este trabajo, se observa un comportamiento fetal diferente, en función del peso.

Los fetos de peso inferior a 2500 gramos, tienen una T4L (VU), significativamente menor, y una T3T (VU), significativamente mayor, cuando se desarrolla trabajo de parto ($p < 0,05$). Los niveles de TSH, no se afectan.

Cuando el peso fetal, es igual ó superior a 2500 gramos, únicamente se alteran los niveles de TSH. Claramente se elevan, cuando hay trabajo de parto.

Lao (1989), indica, sin distinguir el peso fetal, que el parto vaginal, se asocia a mayores niveles de TSH y que no afecta a los niveles de T4T. Roti (1986), atribuye la elevación general de TSH en el feto (parto vaginal), a la inmadurez de su sistema dopaminérgico.

Franklin R C (1985), obtiene por el contrario, que en el parto, la TSH no varía y que únicamente se afecta el eje tiroideo.

Orinda (1988), relaciona el aumento de TSH con el stress del parto, para pesos fetales de 2000 a 4500 gramos.

Posteriormente, Delange (1989) y Mitsuda (1990), atribuyeron el hallazgo de Orinda, realizado en Kenya, al déficit de iodo en esa región.

Ya que no existe relación entre TSH y peso fetal, Lao (1989), abrió de nuevo la polémica al obtener mayores valores de TSH en recién nacidos via vaginal.

En el presente estudio se obtienen que el comportamiento

fetal es diferente, según que el recién nacido sea ó no microsómico.

Cuando ya ha alcanzado el peso normal, es la hipófisis la que responde al stress, con una mayor secreción de TSH. Se ha descrito que existe correlación entre los niveles de TSH y nor-adrenalina en el parto via vaginal (Fukuda 1987), pero no la implicación del tamaño fetal en la respuesta.

Clemens (1990), obtiene resultados opuestos, comunicando que en recién nacidos por Cesárea, se produce una elevación de la TSH, por lo que considera, que el stress no es una explicación fisiológica de este hecho. Sus resultados, no son comparables ya que obtiene la muestra en papel de filtro, y a los cinco días de nacimiento. Tampoco precisa si en el grupo nacido mediante cesárea, ésta fué electiva ó no.

Paralelamente, un feto que aún no ha alcanzado la madurez somática (peso < 2500 gramos), no responde de la misma manera, sino que aumentan sus niveles de T3T. Se afectaría así directamente el eje tiroideo, incrementando la secreción de T3T.

Es poco probable que se deba al aumento de conversión periférica de la T4T a T3T, ya que los sistemas enzimáticos, están más inmaduros en los fetos microsómicos (Fisher 1990). No obstante, en oveja, se ha visto que durante el trabajo de parto, hay un incremento en la conversión periférica de T4T a T3T (Wu 1978).

6.4.1.3.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

En la madre y en el feto, el comportamiento es diferente, según se desarrolle ó no trabajo de parto.

Comportamiento materno y fetal

Cuando se desarrolla trabajo de parto, el SDHEA materno se eleva, independientemente del peso fetal.

Debido al tamaño de la muestra, sólo se pueden extraer conclusiones definitivas cuando el peso fetal es \geq a 2500 gramos.

La situación, es inversa en el feto: los niveles de SDHEA son menores, cuando se desarrolla trabajo de parto (peso \geq 2500 gramos). Para un peso fetal inferior a 2500 gramos, los niveles de SDHEA, parecen no diferir respecto a los fetos nacidos mediante Cesárea Programada, pero el tamaño de muestra, no permite obtener conclusiones.

En el desencadenamiento del parto, están implicados la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (Kurki 1991) y los esteroides (Fuchs 1983).

La diferente respuesta materna y fetal, al parto, puede ser debida a que la glándula adrenal fetal, reacciona de diferente manera al stress que la materna, ya que durante el parto se ha visto, que los niveles de Cortisol y Nor-adrenalina están correlacionados negativamente, en sangre materna, mientras que en sangre fetal, no lo están (Suzuki 1989).

La respuesta fetal al stress, es difícil de definir, y no son aplicables los mismos conceptos que en adultos (Parker

1986a).

Hercz (1990), indica por el contrario que se produce una mayor respuesta fetal en la secreción de SDHEA, cuando el parto es vía vaginal, pero no considera el peso del feto.

Laatikainen (1980), en un grupo homogéneo en edad gestacional y peso (3300-3500 gramos), obtiene resultados similares a los nuestros, en relación con el comportamiento fetal y parto vaginal, pero no respecto al comportamiento materno (encuentra niveles similares en parto vaginal y cesárea electiva).

El factor CRF, se eleva durante el parto por vía vaginal (Nagashima 1987). La estimulación que ejerce sobre la glándula adrenal, podría estar inhibida en el caso de los fetos con peso \geq 2500 gramos, nacidos con trabajo de parto.

Los menores niveles de SDHEA fetal, detectados en este caso, también podrían estar relacionados, con la mayor demanda de SDHEA para la síntesis de estrógenos.

Corión y decidua, poseen actividad sulfatasa, y regulan la síntesis de estrógenos y progesterona. Esta actividad forma parte de un sistema paracrino, que determina el tiempo del parto y las contracciones del miometrio (Chibbar 1990).

Los niveles maternos de SDHEA, inferiores a los fetales, cuando el parto ocurre mediante cesárea programada, estarían pues en relación directa con la mayor síntesis fetal en este caso, y el menor aporte a la placenta, cuando todavía no se han desencadenado los estímulos necesarios para que se produzca el inicio del parto.

La glándula suprarrenal fetal, podría estar implicada en el inicio del parto, puesto que se ha visto correlación entre los niveles de SDHEA fetal y oxitocina (Marton 1988).

6.4.1.4.- Peso Fetal

6.4.1.4.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina

Niveles maternos.

Cuando el peso fetal es inferior a 1500 gramos, se producen los mayores niveles en sangre materna de T4T y de T3T, y también los menores niveles de TSH. Los menores niveles maternos de T4L, corresponden a un peso fetal igual ó inferior a 900 gramos.

Por tanto, la concentración de hormonas tiroideas en sangre materna, pueden reflejar la madurez somática del feto, cuando es muy notoria (peso igual ó inferior a 1500 gramos).

Los niveles de TSH en sangre materna, están significativamente descendidos, si el feto que portan es microsomático.

De la misma manera, cuando el feto es microsomático, existe una relación recíproca entre peso fetal y T3T materna, lo que confirma la asociación entre niveles altos de T3T materna y muy bajo peso fetal.

Las hormonas tiroideas maternas, pueden ser necesarias para el feto, y para el mantenimiento del embarazo, al menos en sus fases iniciales. Se necesita una concentración óptima de hormonas tiroideas maternas, ya que se ha visto una mayor frecuencia de abortos espontáneos, en gestaciones de madres hiper ó hipotiroideas, lo cual puede ser la consecuencia directa de la existencia de una inadecuada biodisponibilidad tiroidea a nivel de trofoblasto (Maruo 1991).

Por eso, los mayores niveles maternos de T4T y de T3T, que corresponden al menor peso fetal, podrían representar una finalidad protectora, ante una función tiroidea disminuida.

Una concentración disminuida de T4L ó de T3L, está relacionada, con una mayor incidencia de toxemia ó de CIR (Nakayama 1986).

La relación existente entre tiroides materno y fetal, no es muy conocida en la gestación normal.

En situaciones patológicas, se ha visto que en las madres hipertiroideas, sometidas a tratamiento durante la gestación, la elevación de los niveles de T3T en las semanas 24-28, está negativamente correlacionada, con el peso fetal al nacer (Lao 1991).

Niveles fetales.

La secreción fetal de hormonas tiroideas, no sólo guarda relación con la madurez fetal, como ya se ha visto por la correlación existente con la edad gestacional (5.4.1.2.1), sino que también está significativamente correlacionada, con el peso del feto.

Las hormonas tiroideas, están presentes en tejido fetal adiposo pardo, y contribuyen a su desarrollo (Obregón 1989b). Este tejido, es particularmente rico en monodesiodasa tipo II, enzima que contribuye, al incremento en los niveles tisulares de T3T (Fisher 1990).

T4T, T3T y T4L, están significativamente correlacionadas con el incremento de peso fetal. Este incremento, es mucho más

drástico antes de alcanzar la madurez somática, como lo prueba el hecho de que la mejor correlación, se obtiene cuando el peso fetal es inferior a 2500 gramos, y el que los niveles de hormonas tiroideas están significativamente disminuidos en fetos microsómicos ($p < 0,05$).

En cambio, los niveles de TSH, no discriminan, en el recién nacido, la mayor ó menor ganancia de peso, ni están correlacionados con el mismo. Tienden a ser mayores, cuando el peso fetal es inferior a 2500 gramos, pero estas diferencias, no son significativas.

Por lo tanto, para un mismo nivel de TSH, los recién nacidos microsómicos, tienen, respecto a los fetos con peso mayor ó igual a 2500 gramos, un nivel disminuido de hormonas tiroideas. Esta situación, es distinta, a la del feto prematuro, cuyos niveles de TSH, son mayores que los del maduro, en presencia de una menor concentración de hormonas tiroideas.

La función hipofisaria-tiroidea, en relación con el peso fetal, ha sido abordada inadecuadamente, ya que algunos autores cuando lo hacen, se refieren únicamente a la no correlación con la TSH (Kok 1986), a la correlación con la T4L en recién nacido a término (John 1987), ó a la correlación con la T4T entre las semanas 30 y 37 (Bernard 1977).

Franklin R C (1985), aunque únicamente estudia, el período comprendido entre 38 y 42 semanas de gestación, como en nuestro caso, no encuentra correlación con el peso fetal. Jacobsen (1977), por el contrario, obtiene en recién nacidos de muy bajo

peso, un nivel mayor de TSH, pero estudia un número insuficiente de casos (N=4).

Orinda (1988), propuso una relación inversa entre TSH y peso fetal (2000-4500 gramos), en Kenya. Posteriores estudios, indican que estos mayores niveles de TSH, son el resultado de una situación iodo-deficiente, en la población de Kenya (De-lange 1989). Mitsuda (1990), llega a las mismas conclusiones al no encontrar correlación entre TSH y peso fetal, no obstante en su estudio sólo se incluyen fetos, cuyo peso es superior a 2500 gramos.

6.4.1.4.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Comportamiento materno y fetal

Los niveles maternos de SDHEA, aunque no guardan relación con el peso fetal, tienden a elevarse en relación a éste, con dos excepciones: son mínimos para un peso fetal comprendido entre 1500 y 1990 gramos (coincidiendo, con la disminución en AU fetal), y descienden, a partir de un peso fetal mayor de 3499 gramos. Si no se consideran estos 2 casos, existe correlación entre SDHEA materno y peso fetal (peso > 1499 gramos y < de 3499 gramos).

En sangre fetal, hay correlación, aunque débil, entre SDHEA y peso, tanto en AU como en VU.

El SDHEA, materno y fetal, (AU), evolucionan paralelamente, lo que confirma, que ambos están interrelacionados. Se ha visto que existe una relación, entre los niveles de SDHEA materno y el incremento en el tamaño de glándula adrenal fetal (Matsumura 1987).

Perry (1986), no encuentra correlación entre el peso fetal y el SDHEA, aunque sí detecta una tendencia, significativa, hacia mayores niveles de SDHEA, en los fetos de menor peso.

La razón de esta aparente discrepancia con nuestros resultados, es que se considera como línea divisoria, un peso fetal de 3476 gramos.

Como se ha visto anteriormente, a partir de un peso superior a 3499 gramos, los niveles de SDHEA, son menores.

Este descenso, podría estar relacionado, con el comienzo de la involución de la zona fetal adrenal, que se completa en la vida postnatal.

6.4.1.5.- Sexo Fetal.

6.4.1.5.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina

En el momento del parto, los niveles maternos de hormonas tiroideas y TSH, no están influenciados por el sexo fetal, a diferencia de lo que ocurre durante la gestación en el caso de la TSH (5.2.2).

Respecto al feto, únicamente se observan diferencias en el límite de la significación estadística, entre los niveles de T4L en AU y en VU.

Las diferencias se hacen más notorias entre los fetos de peso igual ó superior a 2500 gramos ($p < 0,05$). Los mayores niveles corresponden a fetos del sexo femenino en AU (15,2 vs 13,94 pmol/L) y en VU (15,25 vs 13,73 pmol/L).

Curiosamente, en sangre materna ocurre lo contrario, y se detectan mayores niveles de T4L, cuando el feto es varón (13,72 vs 10,51 pmol/L) (peso < 2500) ($p < 0,05$). Para un peso igual ó superior a 2500 gramos, las diferencias, se mantienen en el límite de la significación estadística ($p = 0,059$).

La relación sexo-hormonas tiroideas, ha sido tratada en adultos. Es conocida, la mayor incidencia de trastornos tiroideos en mujeres y su mayor respuesta respecto a los hombres cuando son estimuladas con TRH (Ingbar 1978a).

En el adulto joven, además, el patrón medio anual de niveles plasmáticos de T4L es ligeramente superior en el varón (Simoni 1990).

Laroche (1988), indica que a los 4 días de vida, los niveles de T3L permanecen más elevados en las hembras. Lemmonier (1991), por el contrario, no encuentra diferencias significativas entre ambos sexos a los tres días de vida.

Si el sexo fetal fuera determinante de las diferencias encontradas en los niveles de T4L, estas diferencias también ocurrirían en los fetos de peso inferior a 2500 gramos. Al igual que ocurre con el índice de Tiroxina libre (FTI), que es superior en el sexo femenino (Penny 1984), las diferencias observadas podrían estar relacionadas con los cambios inherentes a la composición corporal, en función del peso.

Respecto al diferente comportamiento materno, según el sexo fetal, y cuando el feto tiene un peso igual ó menor de 2500 gramos, no se conocen razones fisiológicas que lo expliquen.

Podría estar relacionado, con los mayores niveles de TSH detectados en sangre materna en la segunda mitad del embarazo, cuando el feto es del sexo masculino (5.2.2), y con la correspondiente relación entre la gonadotropina coriónica con la glándula tiroides, ya descrita anteriormente (6.2.2). Los mayores niveles de HCG, corresponden a fetos hembras (Yuen 1987).

6.4.1.5.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

A diferencia de lo que ocurre cuando comienza la producción testicular, y en la vida adulta (Haning 1989), durante la vida fetal, no existen diferencias significativas, entre los niveles de SDHEA en relación al sexo.

Estas diferencias, tampoco existen en líquido amniótico (Dvorak 1991).

Durante la vida fetal, tampoco existen diferencias significativas, entre los niveles de corticosteroides (Nahoul 1989). Hallazgos similares, han sido descritos por otros autores, entre las semanas 26 a 30 (Vytiska 1988) y desde la 28 a la 40 (Hercz 1989).

6.4.1.6.- Crecimiento Fetal Normal y Patológico.

6.4.1.6.1.- Hormonas Tiroideas y Tirotropina

Niveles maternos.

Los menores niveles maternos de TSH, se observan cuando existe un CIR. No se corresponden con cambios significativos, entre las correspondientes concentraciones de hormonas tiroideas.

Aunque niveles hormonales maternos y fetales están correlacionados, lo están de distinta manera, según sea la situación del crecimiento fetal.

La más completa correlación materno fetal, ocurre cuando el crecimiento es normal: existe correlación madre-feto entre la T4T, T4L y T3T.

En el CIA, existe correlación madre-feto para la T4T y la T4L.

En fetos con CIR, existe una única, pero alta correlación, entre los niveles maternos y fetales de T4L ($r=0,7055$ en AU y $r=0,6796$ en VU).

Se da la circunstancia, de que los niveles fetales de T4L son siempre superiores a los maternos, excepto cuando el crecimiento intraútero está retardado, en que son iguales.

Se ha planteado la relación entre la necesidad fetal de hormonas tiroideas maternas y la importancia de la T4L (Belchetz 1987).

En situaciones patológicas, se ha visto que existe rela-

ción entre el estado tiroideo materno y el fetal. Así, en los hijos de madres con tiroiditis postparto y anticuerpos positivos durante la gestación, se produce un ritmo menor de crecimiento, al menos durante el primer mes de vida postnatal (Bech 1991). En cambio, los hijos de madres que padecen la enfermedad de Graves, y que han sido tratadas correctamente durante el embarazo, aunque nacen con menor peso, alcanzan un desarrollo somático e intelectual normal (Messer 1990).

Momotami (1986), encuentra una fuerte correlación entre la T4T y la T4L materna y fetal, en madres con Graves, estén ó no en tratamiento.

Las hormonas tiroideas maternas, repercuten de algún modo sobre el feto, ya que existe asociación entre estado tiroideo materno y malformaciones fetales (Harakawa 1989) ó síndrome de Down (Thorpe-Beeston 1991c).

En condiciones normales (mujeres bajo ningún tratamiento farmacológico), no se ha encontrado correlación, entre hormonas maternas y fetales (Greenberg 1970, Thorpe-Beeston 1991a). En cambio, otros autores, describen que sí existe correlación (Radunovic 1991), ó que existe, entre la concentración de T4T en la placenta y las hormonas tiroideas en plasma materno y fetal (Yoshida 1987).

Niveles fetales.

Los fetos con CIR, se diferencian de los fetos con crecimiento normal, por tener los menores niveles de T3T y los mayores niveles de TSH. Los niveles de T4T y T4L, aunque infe-

riores en el CIR, no lo son significativamente ($p > 0,1$).

Las hormonas tiroideas son críticas, y afectan al desarrollo cerebral, desde las primeras etapas de la gestación (Ferreiro 1988), y en las últimas etapas, a la maduración del sistema nervioso central y al crecimiento (Castro 1986b). En ovinos, se ha señalado, su importancia para el crecimiento y maduración del cartílago (Kan 1987a, Mesiano 1987).

En humanos, también se ha relacionado a las hormonas tiroideas con el crecimiento y maduración del cartílago (Lebovitz 1975).

Existen factores placentarios, relacionados con la patología del CIR, que explican en parte los cambios hormonales encontrados. En algunos casos, la causa, es una circulación placentaria inadecuada, que origina cambios hemodinámicos, y disminuye el aporte de nutrientes (Lagerstrom 1990). Se origina una redistribución de la circulación fetal, observándose una menor perfusión de la glándula tiroides a expensas de un mayor aporte al cerebro. Podría ser la razón de la secreción aumentada de TSH, y disminuida de hormonas tiroideas en fetos con CIR.

En el CIR, se ha referido, que se produce una síntesis disminuida de T4T y de T4L, pero no de T3T (Thorpe-Beeston 1991d). Jacobsen (1979), sin embargo, encuentra que existe una disminución de T4T y de T3T, sin variar la secreción de TSH.

Otra causa que puede influir sobre los niveles de TSH en el CIR, es el incremento en los niveles de catecolaminas (Kudo

1989), y su efecto estimulante sobre la secreción de TSH (Fukuda 1987).

Se ha propuesto, que el incremento de TSH en el CIR, es debido a una inmadurez fetal (Thorpe-Beeston 1991d). Pero esto, no es del todo cierto, ya que no todos los fetos con CIR, son prematuros.

La menor actividad de la glándula tiroidea, y precisamente, respecto a la secreción de T3T, podría estar en relación con el menor aporte de nutrientes, al disminuir la perfusión útero-placentaria (Danforth 1989). En este caso, la respuesta fetal a un estado de baja nutrición, sería diferente a la del adulto: en ambos, disminuyen los niveles de T3T, pero en el adulto, la sensibilidad de la hipófisis se altera, y también disminuye la secreción de TSH.

La hipófisis del feto con CIR, no responde igual que la del feto con crecimiento normal, a los niveles de T4L, ya que para una misma concentración de T4L, la relación T4L/TSH, es menor en el CIR.

Los fetos con CIA, tienen los mayores niveles de T4T y de T3T, respecto al feto con CIR. Respecto al feto con crecimiento normal, sólo difieren en los mayores niveles de T4T.

En ningún caso, excepto en el CIA, existe correlación entre TSH fetal, y hormonas tiroideas fetales.

En el CIA, hay correlación entre la TSH y la T3T fetal. Existen situaciones, como la diabetes, también relacionadas con una mayor incidencia de macrosomía fetal, que repercuten sobre

los niveles de T3T fetal (Wilker 1984).

Algunas de las hormonas vistas (T3T y TSH fetal), varían en función del parto, por lo que se podrían extraer conclusiones erróneas, al valorar su relación con el crecimiento fetal.

Por eso, se ha considerado únicamente, los casos con cesárea (sin trabajo de parto), para evaluar finalmente la repercusión de las hormonas tiroideas, sobre el crecimiento.

Para conocer la contribución de las mismas, se realizó la técnica del análisis discriminante.

Como se deduce de la ecuación de regresión múltiple, los coeficientes β_i significativos, son los pertenecientes a la T3T y a la TSH fetal. Por lo que se puede considerar, que la mayor influencia sobre el crecimiento, se debe a la contribución conjunta de estas hormonas, con un coeficiente de determinación de 0,6603 que equivale a un valor predictivo del 66,03%.

Ya que ninguna de estas variables, se altera en función de los hábitos maternos (tabaco) (5.4.1.1.1) ó del sexo (5.4.1.5.1), no es necesario, considerar más subgrupos.

Prevalencia de Hipotirotoxinemia

La prevalencia, es similar en fetos con CIR (5%), y en recién nacidos con crecimiento normal (4,3%). Esto contrasta, con la incidencia observada en prematuros (12,5%) (5.4.1.2.1) por lo que la hipotirotoxinemia, está más asociada a la prematuridad, que al crecimiento anormal.

En recién nacido muy prematuros, y que no presentan ano-

malías en el crecimiento, la incidencia descrita por otros autores, es del orden del 50% (Fisher 1981, Chowdry 1984) y del orden del 25%, en prematuros, considerados globalmente (Fisher 1990).

Para un crecimiento normal, la incidencia descrita por Sava (1984), es en función de un menor ó mayor déficit de iodo del 1,9% y del 11,9%, respectivamente.

Prevalencia de Hipertirotopinemia

En fetos con CIR, fué del 15,8%, proporción muy superior a la observada cuando el crecimiento es normal (3,2%) ó está aumentado (6,7%). La incidencia observada en prematuros (5.4.1.2.1), fué del 5,4%, por lo que el grado de hipertirotopinemia, guarda mayor relación con las anomalías del crecimiento, que con la prematuridad.

6.4.1.6.2.- Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

Los niveles maternos de SDHEA, no discriminan el grado de crecimiento fetal. Sin embargo, cuando el crecimiento fetal es normal, se correlacionan con los niveles fetales, lo que no ocurre si el crecimiento está retardado ó aumentado.

En vida adulta, el SDHEA, además de ser precursor de los esteroides sexuales más importantes, participa en la regulación del metabolismo óseo, y en el crecimiento de las células normales y neoplásicas (Rotter 1985).

En la vida fetal, además de la implicación del SDHEA en procesos de maduración de órganos (Parker 1986b), y del posible papel en la iniciación y/o la progresión del parto, puede considerarse su relación con el crecimiento, ya que varía en relación a la edad gestacional y al peso del feto.

Los menores niveles fetales de SDHEA, corresponden a los fetos con CIR. Son significativamente inferiores, en VU, cuando se comparan, con los que presentan los fetos con crecimiento normal ó con CIA.

Entre otros factores, cuando el crecimiento intraútero está retardado, destaca que el flujo placentario no es correcto. Se asocia con mayor frecuencia a circunstancias patológicas como HTA e hipoxia, y en todas ellas, los niveles de SDHEA, están también disminuidos (Parker 1986a, Procianoy 1988).

De la misma manera, en situaciones en que es más frecuente la macrosomía fetal, como en la diabetes, los niveles más elevados de insulina se asocian a niveles disminuidos de SDHEA

(Nestler 1989).

Al valorar la relación del SDHEA, con el crecimiento fetal, la única relación significativa obtenida es entre el IP y el SDHEA (VU) ($r=0,3124$). El coeficiente de determinación obtenido, permite concluir que las variaciones del SDHEA explican en un 9,76% las del índice ponderal.

Puesto que los niveles fetales de SDHEA, se alteran con el parto (5.4.1.3.2), el mejor reflejo de lo que ocurre en la vida fetal, se obtendría al considerar únicamente los casos sin trabajo de parto.

El coeficiente de correlación obtenido ($r=0,6478$), cuando no se realiza trabajo de parto, aunque mejor que el del caso anterior ($r=0,3124$), no es significativo debido al pequeño número de casos ($N=6$).

Se puede considerar, por lo tanto, que a pesar de todo, existe una relación, aunque débil, entre los niveles de SDHEA y el crecimiento fetal.

7.- CONCLUSIONES

7.- CONCLUSIONES

1ª) Los niveles de Tiroxina Libre,descienden,a lo largo de la gestación normal,y los niveles de Tiroxina Total,Triiodotiroxina y Tirotropina,se mantienen constantes.

2ª) Las determinaciones de Triiodotiroxina y Tirotropina,son la más apropiadas para monitorizar la función tiroidea durante el embarazo.

3ª) La prevalencia de disfunción tiroidea compensada,se sitúa entre el 4,5% (14-18 semanas) y el 2,27 % (34-38 semanas).

4ª) Durante las semanas 24-38,los niveles maternos de Tirotropina,están influenciados por el sexo fetal,y los de Tiroxina Total,están correlacionados positivamente con el Peso e Índice Ponderal Fetal,entre las semanas 24-28.

5ª) El consumo de tabaco durante la gestación,no afecta a la función tiroidea materna.Sin embargo,en los fetos hijos de madres fumadoras,se produce un incremento de los niveles de T4T y de la relación T3T/TSH.

6ª) Durante el Trabajo de parto,los niveles maternos de Tiroxina Total y de Tirotropina,se elevan,y los de Triiodotiroxina,descienden,en relación a los valores previos,obtenidos du-

rante el último trimestre del embarazo.

7ª) Por lo que se refiere al feto, los niveles de Tiroxina Total, observados en vena umbilical, son superiores a los observados en arteria umbilical, posiblemente, debido al paso placentario de la misma.

8ª) El trabajo de parto, valorado frente al no desarrollo de trabajo, produce los siguientes efectos en madre y feto:

a) Nivel materno: Aumenta la secreción de Tiroxina Total, independientemente del peso fetal.

b) Nivel fetal:

-Secreción aumentada en vena umbilical, de Triiodotiroxina y disminución de la Tiroxina Libre, en fetos microsomáticos.

-Aumento de la secreción de Tirotropina, en arteria y vena umbilical, cuando el peso fetal es igual ó superior a 2500 gramos.

8ª) Los niveles de Tirotropina, son significativamente inferiores en las madres de fetos prematuros.

9ª) La hipotiroxinemia, es más frecuente en fetos prematuros, y la hipertirotropinemia, en el crecimiento intrauterino retardado.

10ª) Los niveles fetales de T3T y de TSH, están claramente re-

lacionados, con el crecimiento fetal. Influyen en un 66,03%, en las variaciones del Índice Ponderal Fetal.

11ª) En sangre materna, a lo largo de la gestación, se produce un descenso significativo, en los niveles de Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

12ª) El tabaco, estimula la síntesis materna de Sulfato de Dehidroepiandrosterona.

13ª) El trabajo de parto, produce una elevación, en los niveles maternos de Sulfato de Dehidroepiandrosterona, y un descenso en los niveles fetales.

14ª) Los niveles fetales de Sulfato de Dehidroepiandrosterona están débilmente relacionados con el crecimiento fetal.

8.- BIBLIOGRAFIA

8.- BIBLIOGRAFIA

ABBASSI V, Adams J, Duvall D, Phillips E. Prenatal thyroid function abnormalities in infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Ped Res* 1984; 18:926-928.

AINSWORTH H A. Steroidogenesis in the fetoplacental unit. En: Givens J R, Anderson G D. *Endocrinology of Pregnancy*. Chicago: Year book Medical publishers, 1981:103-107.

ARAI K, Yanaihara T, Okinaga S. Adrenocorticotrophic hormone in human fetal blood at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 125: 1136-1140.

AROSON R, Ehrlich R M, Balley J D, Rovet J F. Growth in children with congenital hypothyroidism detected by neonatal screening. *J Pediatr* 1990; 116:33-37.

ASHTON I K, Vesey J. Somatomedin activity in human cord plasma and relationship to birth size, insulin, growth hormone and prolactin. *Early Hum Develop* 1978; 2:115-122.

ASHWELL R, Hopton M R, Harrop J S. Serum free thyroxine concentrations in subjects with high circulating levels of thyroxine binding globulin. *Ann Clin Bioch* 1983; 20: 285-288.

BADAWI M, Van Exter C, Delogne-Desnoeck J, Van Meenen J, Robyn C. Cord serum prolactin in relation to the time of the day, the sex of the neonate and the birth weight. *Acta Endocrinol* 1978; 87:241-257.

BALEN A H, Kurtz A B. Successful outcome of pregnancy with severe hypothyroidism. Case report and literature review. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:536:539.

BALL R, Freedman D B, Holmes J C, Midgley J E M, Sheehan C. Low-normal concentrations of free thyroxin in serum in late pregnancy: Physiological fact, not technical artefact. *Clin Chem* 1989; 35:1891-96.

BALLABIO M, Nicolini U, Jowet T, Ruiz de Elvira M C, Ekins R P, Rodeck C H. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol* 1989; 31:565-571.

BARBIERI R, McShane P, Ryan K. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 232-236.

BARTALENA L. Recent achievements in studies on thyroid hormone-binding proteins. *End Rev* 1990; 1147-64.

BASSETT J M. Hormones and metabolic adaptation in the newborn. Proc Nutr Soc 1989; 48:263-269.

BAYER M F. Free thyroxine results affected by albumin concentration and nonthyroidal illness. Clin Chim Acta 1983; 130:391-96.

BECK-PECCOZ P, Romelli P B, Cattaneo M G, Fagglia G, White E, Barlow J W, Stockigt J. Evaluation of free thyroxine methods in the presence of iodothyronine binding autoantibodies. J Clin End Met 1984; 58:736-739.

BECKET G J, Ratcliffe W A, Chapman B, Wu P, Rae P W H, Gow S M, Tott D. Non-isotopic, two step free thyroxine immunoassay: a better measure of free thyroxine than analogue radioimmunoassay. An Clin Bioch 1990; 27:581-591.

BECH K. Importance of cytolytic activity and dietary iodine in the pathogenesis of postpartum thyroiditis. Allergy 1988; 43:161-166.

BECH K, Hertel J, Rasmussen N G, Hegedüs L, Hornnes P J, Rasmussen U F, Hoier-Madsen M. Effect of maternal thyroid autoantibodies and postpartum thyroiditis on the fetus and neonate. Acta Endocrinol 1991; 125:146-149.

BEDIN M, Pointis G. Stéroïde sulfatase et déficit placentaire Ann D'Endocrinol 1987; 48:323-333.

BELCHETZ P E. Thyroid disease in the pregnancy. Br Med J 1987 1987; 294:264-265.

BÉLISTE S, Schiff I, Tulchonsky D. The use of constant infusion of unlabeled Dehydroepiandrosterone for the assesment of its metabolic clereance rate, its half-life, and its conversion to estrogens. J Clin Endocrinol Metab 1980; 50:117-121.

BERNARD B, Oddie T, Delbert A, Fisher D. Correlation between gestational age, weight, or ponderosity and serum thyroxine concentration at birth. J Ped 1977; 91:199-203.

BEVAN B R, Arnot M. Thyroid function in gestational trophoblastic disease. Ann Clin Bioch 1988; 25:118-119.

BOEHM G, Senger H, Muller D, Beyreiss K, Raiha C R. Metabolic differences between AGA and SGA-infants of very low birht-weight. Acta Paediatr Scand 1989; 78:677-681.

BONET B, Herrera E. Different response to maternal hipothyroidism during the first and second half of gestation in the rat. Endocrinology 1988; 122:450-455.

BONGERS-SCHOKKING J J, Shopman W. Thyroid function in healthy normal, low birth weight and preterm infants. Eur J Ped 1984; 143:117-122.

BORGES M, Lanes R, Moret L A, Balochi D, González S. Effect of asphyxia on free thyroid hormone levels in full term newborns. Ped Res 1985; 19:1305-1307.

BORODITSKY R S, Reyes F I, Winter J S, Faiman Ch. Serum human chorionic gonadotropin and progesterone patterns in the last trimester of pregnancy: relationship to fetal sex. Am J Obstet Gynecol 1975; 121:238-241.

BRAUNSTEIN G D, Hershman J M. Comparison of serum pituitary thyrotropin and chorionic gonadotropin concentrations throughout pregnancy. J Clin End Met 1976; 42: 1123-25.

BROCK D H, Barron L. Measurement of placental alkaline phosphatase in maternal plasma as an indicator of subsequent low birthweight outcome. Br J Obstet Gynecol 1988; 95:79-83.

BROWN M J, Cook Ch L, Henry J L, Shultz G S. Levels of epidermal growth factor binding in third trimester and term human placentas: elevated binding in term placental of male fetuses. Am J Obstet Gynecol 1987; 156:716-720.

BURROW G N. Thyroid status in normal pregnancy (Editorial). J Clin Endocrinol Metabol 1990; 71:274-275.

BUSTER J E, Abraham G E. Radioimmunoassay of plasma dehydroepiandrosterone sulfate. Analytical Letters 1972; 5:543-551.

BUSTER J E, Chang R J, Preston D L, Elashoff R M, Cousins R M, Abraham G E, Hobel C J, Marshall J R. Interrelationships of circulating maternal steroid concentration in third trimester pregnancies. II. C18 and C19 steroids: estradiol, estrone, dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, delta 5 androstenediol, delta androstenedione, testosterone and dihydrotestosterone. J Clin Endocrinol Metabol 1979; 48:139-142.

BYFIELD P, Bird D, Land M, Himsworth R. Reverse triiodothyronine, thyroid hormone, and thyrotropin concentrations in placental cord blood. Arch Dis Child 1978; 53:620-624.

BYRNE B, Cunningham S, Igoe D, Conroy R, McKenna J. Sex steroids, adiposity and smoking in the pathogenesis of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome. Acta Endocrinol 1991; 124:370-374.

CAPPOEN J P. Physiologie de la thyroïde pendant la grossesse. Rev Fr Gynécol Obstet 1989; 84:893-897.

CARAYON P, Martino E, Bartalena L, Grasso L, Mammoli C, Castagliola S, Pinchera A. Clinical usefulness and limitations of serum thyrotropin measurement by "ultrasensitive" methods. *Hormon Res* 1987; 26:105-117.

CARR B R, Parker C R, Madden J D, Mac Donald P C, Porter J C. Maternal plasma adrenocorticotropin and cortisol relationships throughout normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 416-422.

CARRERA J M. Regulación del crecimiento fetal. En: Carrera Maciá J M. *Biología y Ecología Fetal*. Barcelona: Salvat S A, 1981: 217-223.

CARSON S A, Chase R, Ulep E, Scommegna A, Beneviste R. Ontogenesis and characteristics of epidermal growth factor receptors in human placenta. *Am J Obst Gyn* 1983; 147:932-938.

CASTRO M I, Alex S, Young R A, Braverman L E, Emerson Ch H. Total and free thyroid hormone concentrations in fetal and adult pregnant and nonpregnant Guinea pigs. *Endocrinology* 1986a; 118:533-537.

CASTRO M I, Koritnnik D R, Rose J C. Fetal plasma insulin and thyroid hormone levels during acute in utero ethanol exposure in a maternal fetal sheep model. *Endocrinology* 1986b; 118:1735-1742.

CAUFRIEZ A, Franken F, Englert Y, Golstein J, Cantraine F, Hennen G, Copinschi G. Placental growth hormone as a potential regulator of maternal IGF-I during human pregnancy. *Am J Phys* 1990; 258:E1014-E1019.

CIANFARANI S, Holly J M P. Somatomedin-binding proteins What role do they play in the growth process? *Europ J Pediatr* 1989; 149:76-79.

CLEMENS P C, Neumann S J. Neonatal thyrotropin and mode of delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:863-864.

CLEMMONS D R. Structural and functional analysis of insulin-like growth factors. *Br Med Bull* 1989a; 45:465-480.

CLEMMONS D R, Walker Busby H, Underwood L E. Mediation of the growth promoting action of growth hormone by somatomedin-C/insulin-like growth factor I and its binding protein. En: Tanner J M, Preece M A. *The physiology of the human growth*. Cambridge: Cambridge University Press, 1989b:111-126.

COHEN N S. Isolation of a mouse submaxillary gland protein accelerating incisor eruption and eyelid opening in the newborn animal. *J Biol Chem* 1962; 237:1555-1562.

CONNORS M H, Styne D M. Transient neonatal "Athyreosis" resulting from thyrotropin-binding inhibitory immunoglobulins. *Pediatrics* 1986; 78:287-290.

CONOVER Ch A, Rosenfeld R G, Hintz R L. Insulin-like growth factor II binding and action in human fetal fibroblasts. *Cell Physiol* 1987; 133:560-566.

COSHEN J MC, Patalas E, Markoff E, Lee D, Ming Y. Comparisons of glycosylated and nonglycosylated amniotic fluid prolactins in normal second and third trimesters pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:81-85.

COSTA A, de Filippis V, Panizo M, Giraudi G, Bertino E, Arisio R, Mostert M, Trapani G, Fabris C. Development of thyroid function between VI-IX month of fetal life in humans. *J Endocrinol Invest* 1986; 9:273-280.

COSTA A, Arisio R, Benedetto C, Bertino E, Fabris C, Giraudi G, Marozio L, Maulá V, Pagliano M, Testori O, Zoppetti G. Thyroid hormones in tissues from human embryos and fetuses. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:559-568.

COSTONGS G, Janson P, Bas B M. Short-term and long-term intraindividual variations and critical differences in clinical chemical laboratory parameters. *J Clin Chem Clin Bioch* 1985; 23:7-16.

COVI CG, Masselot M G, Pinaud P, Marchal C, Capolagi B. L'Ostecalcine en neonatologie. *Ann Biol Clin* 1988; 46:517.

CRICKARD K, R III Ch, Jaffe R B. Control of proliferation of human fetal adrenal cells in vitro. *J Clin End Metab* 1981; 53:790-796.

CSAKO G, Zweig M H, Glickman J, Ruddel M, Kestner J. Direct and indirect methods for free thyroxine compared in patients with nonthyroidal illness II. Effect of pre-albumin, albumin, and thyroxin-binding globulin. *Clin Chem* 1989a; 35:1655-1662.

CSAKO G, Zweig M H, Glickman J, Kestner J, Ruddel M. Direct and indirect methods for free thyroxine compared in patients with nonthyroidal illness I. Effect of free fatty acids. *Clin Chem* 1989b; 35:102-109.

CUCKLE H S, Wald N J, Densem P, Haddow J E, Palomaki G E. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97:272-276.

CUCKLE H S, Wald N J, Densem J W, Canick J, Abell K B. Second

trimester amniotic fluid estriol, dehydroepiandrosterone sulphate and human gonadotropin levels in Downn's syndrome. Br J Obstet Gynecol 1991; 98:1160-1162.

CUESTAS R A. Thyroid function in healthy premature infants. J Ped 1978; 92:963-967.

CZERNICHOW P, Vandalelm J L, Hennen G. Transient neonatal hyperthyrotropinemia: a factitious syndrome due to the presence of heterophilic antibodies in the plasma of infants and their mothers. J Clin Endocrinol Metab 1981; 53:387-393.

CHAN B Y, Swaminathan R. Serum thyrotropin concentration measured by sensitive assays in normal pregnancy. Br J Obst Gyn 1988; 95:1332-1336.

CHASALOW F I, Blethen S L, Taysi K. Possible abnormalities of steroid secretion in children with Smith-Lemli-Opitz syndrome and their parents. Steroids 1985; 46:827-843.

CHERON R G, Kaplan M M, Larsen P R, Sleenkow H A, Crigler J F. neonatal thyroid function after propyl-thiouracil therapy for maternal Graves' disease. New Eng J Med 1981; 30:525-528.

CHEVENNE D. Les somatomedines. Ann Biol Clin 1991; 49:69-91.

CHIBBAR R, Mitchell B F. Steroid sulfohydrolase in human chorion and decidua: studies using pregnenolone sulfate and dehydroepiandrosterone sulfate as substrate. J Clin Endocrinol Metab 1990; 70:1693-1701.

CHIN R K HY, Lao T T H. Thyroxine concentration and outcome of hyperemetic pregnancies. Br J Obstet Gynecol 1988; 95:507-509.

CHOWDRY P, Scanclon J W, Auerbach R, Abbassi. Resultados de un estudio doble ciego controlado, sobre la eficacia de la terapia tiroidea de sustitución en niños prematuros de muy bajo peso al nacer con hipotiroxinemia. Pediatrics (ed española) 1984; 17:14-18.

CHRISTENSEN S B, Ericsson U B, janzon L, Tibblin S, Melander A. Influence of cigarette smoking on goiter formation, thyroglobulin, and thyroid hormone levels in women. J Clin Endocrinol Metab 1984; 58:615-618.

D'HERBOMEZ M, Wemeau J L, Fialdes P, Rigaud Valat A S. L'abaisement de la TSH sensible n'est pas necessairement signe d'une hyperthyroidie au cours de la grossesse Ann End 1987; 48:194.

DANFORTH E, Burger A G. The impact of nutrition on thyroid hormone physiology and action. Annu Rev Nutr 1989; 9:201-227.

DAUGHADAY W H, Rotwein P. Insulin like growth factors I and II. Peptide, messenger ribonucleic acid and gene structures, serum, and tissue concentrations. *Endocrine Rev* 1989; 10:68-91.

DAVIS L E, Lucas M J, Hankins G D V, Roark M L, Cunningham G F. Thyrotoxicosis complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:63-70.

DE GENNARO COLONNA V, Cella S G, Locatelli V, Loche S, Ghigo E, Cocchi D, Müller E E. Neuroendocrine control of growth hormone secretion. *Acta Paediatr Scand* 1989; 349:87-92.

DE VRIES L S, Heckmatt J Z, Burrin J M, Dubowitz L M S, Dubowitz V. Low serum thyroxine concentrations and neural maturation in preterm infants. *Archiv Dis Child* 1986; 61:862-866.

DE ZEGHER F, Vanderschueren-Lodeweyckx M, Spitz B, Faijerson Y, Blomberg F, Beckers A, Hennen G, Frankenne F. Perinatal growth hormone (GH) physiology: Effect of GH-releasing factor on maternal and fetal secretion of pituitary and placental GH. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 77:520-522.

DELANGE F, Dalhem A, Bourdeaux P, Lagasse R, Glinoeur D, Fisher D A, Walfish P G, Ermans A M. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Ped* 1984; 105:462-469.

DELANGE F, Bourdeaux P P. Moderate iodine deficiency, a possible explanation for the inverse relationship between cord serum thyrotropin and birth weight in a normal Kenyan population (letter). *Clin Chem* 1989; 35:710-712.

DEMEY-PONSART E, Foidart J M, Sulon J, Sodoyez J C. Serum CBG, free and total cortisol and circadian patterns of adrenal function in human pregnancy. *J Steroid Biochem* 1982; 16:165-169.

DICZFALUSY E. Endocrine functions of the human fetus and placenta. *Am J Obst Gynecol* 1974; 119:419-433.

DOMENECH J M. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder, 1982:322-326.

DONALDSON A, Nicolini U, Symes E K, Rodeck Ch H, Tannirandorn. Changes in concentrations of cortisol, dehydroepiandrosterone sulphate and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1991; 35:447-451.

DÖRR H G, Heller A, Versmold H T, Sippell W G, Herrmann M, Bidlingmaier F, Knorr D. Longitudinal study of progestins, mineralocorticoids, and glucocorticoids throughout human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:863-868.

DUNN J F, Nisula B C, Rodbard D. Transport of steroid hormo-

nes: Binding of 21 endogenous steroids to both testosterone binding globulin and corticosteroid binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 53: 58-68.

DURAND P. Développement de l'axe hypophyso-surrénalien au cours de la vie foetale. *Ann D'Endocrinol* 1987; 48:301-310.

DVORAK P, Macek M, Hampl R, Sulcova J, Burjankova J, Satarka J. Determination of steroid hormones in the amniotic fluid in prenatal genetic diagnosis. *Cas Lek Cesk* 1991; 130:206-209.

EKINS R P. Principles of measuring free thyroid hormones concentrations in serum. *Nuc Compact* 1985; 16:305-313.

EKINS R. Effect of thyroid hormone-binding proteins and fatty acids on modified analog assays of FT4 and FT3 in serum. *Clin Chem* 1989; 35:708-10.

EKINS R. Measurement of free hormones in blood. *End Rev* 1990; 11:5-46.

ESCOBAR DEL REY F, Calvo R, Obregón M J, Ruiz de Oña C, Morrea le G. Paso placentario de hormonas tiroideas. Efectos de dosis crecientes de T3 y T4. *Endocrinologia* 1988; 35:99.

EVERETT R B, Porter J C, Mac Donald P C, Gant N F. Relationship of maternal placental blood flow to the placental clearance of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate through placental estradiol formation. *Am J Obstet Gynecol* 1980; 136:435-439.

FABER J, Horley Ptersen K, Perrild H, Lorenzen I B. Different effects of thyroid disease on serum levels of procollagen III N-Peptide and hyaluronic acid. *J Clin End Met* 1990; 71:1016-1021.

FERREIRO B, Cynthia J B, Goodyer G, Branchard Ch L. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin End Met* 1988; 67:853-856.

FESCINA R H, Martell M. Intrauterine and extrauterine growth of cranial perimeter in term and preterm infants. A longitudinal study. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:928-933.

FESCINA R H, Schwartz R. Crecimiento intrauterino. La mujer gestante. En: Cusminsky M, Moreno E M, Suarez-Ojeda E N. Crecimiento y desarrollo. Hechos y tendencias. Washington: Organización Panamericana de la Salud. OMS, 1988:71-89.

FISHER D A, Dussault J H, Sackk J, Chopra I J. Ontogenesis of hypothalamic-pituitary-thyroid function and metabolism in man,

sheep and rat. *Rec Progr in Horm Res* 1976; 33:59-116.

FISHER D A, Klein A H. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Eng J Med* 1981; 304:702-712.

FISHER D A. The unique endocrine milieu of the fetus. *J Clin Invest* 1986; 78:603-611.

FISHER D A, Polk D H. Development of the thyroid. *Baillieres Clin End Metab* 1989; 3:627-657.

FISHER D A. Euthyroid low thyroxine (T4) and triiodo-thyronine (T3) in prematures and sick neonates. *Ped Clin North Am* 1990; 37:1297-1310.

FITZHARDINGE P M, Steven E M. The small for date infant. I Later growth patterns. *Pediatrics* 1972; 49:671-681.

FITZHARDINGE P M, Inwood S. Long-term growth in small-for-date children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 349:27-33.

FOLEY T P, de Philip R, Perricelli A, Miller A. Low somatomedin activity in cord serum from infants with intrauterine growth retardation. *J Ped* 1980; 96:605-610.

FOREST M G, de Peretti E, Bertrand J. Testicular and adrenal androgens and their binding to plasma proteins in the perinatal period: developmental patterns of plasma testosterone, 4-Androstenedione, Dehydroepiandrosterone and its sulfate in premature and small for date infants as compared with that of full term infants. *J Steroid Bioch* 1980; 12:25-36.

FORTUNY A, González-Gómez F. Funciones de la placenta. En: González-Merlo, del Sol J R. *Obstetricia*. Barcelona: Salvat S A, 1990:111-125.

FRANCIS G, Riley W. Congenital familial transient hypothyroidism secondary to transplacental thyrotropin-blocking autoantibodies. *Am J Dis Cont* 1987; 141:1081-1083.

FRANKENNE F, Closset J, Gomez F, Scippo M L, Smal J, Hennen G. The physiology of growth hormones (GHs) in pregnant women and partial characterization of the placental GH variant. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 66:1171-1180.

FRANKLIN R C, Carpenter L M, O'Grady C M. Neonatal thyroid function: influence of perinatal factors. *Archiv Dis Child* 1985; 60:141-144.

FRANKLYN J A, Sheppard M C, Ramsden D C. Serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations in pregnancy. *Br Med*

J 1983a; 287:394.

FRANKLYN J A, Sheppard M C, Ramsden D B, Hoffenberg R. Free thyronine and free thyroxin in sera of pregnant women and subjects with congenitally increased or decreased thyroxin binding globulin. Clin Chem 1983b; 29:1527-1530.

FRASER C G. The application of theoretical goals based on biological variation data in proficiency testing. Arch Path Med 1988; 112:404-415.

FRASER CG, Cummings S T, Wilikinson S P, Neville R G, Knox JD E, Ho O. Biological variability of 26 Clinical Chemistry analytes in elderly people. Clin Chem 1989; 35:783-786.

FRASER CG, Hyltoft Petersen P, Lytken Larsen M. Setting analytical goals for random analytical error in specific clinical monitoring situations. Clin Chem 1990; 36:1625-1628.

FRASER C G, Hyltoft Petersen P. The importance of imprecision. Ann Clin Bioch 1991; 28:207-211.

FRASER M, Gunn T R, Butler J H, Johnston B M, Gluckman P D. Circulating thyrotropin in the ovine fetus: Evidence of pulsatile release and the effect of hypotermia in utero. Pediatr Res 1985; 19:208-212.

FRASER M, Liggins G C. The effect of cortisol on the hormone kinetics in the ovine fetus. J Dev Physiol 1989; 11:207-211.

FRIEDMAN A J, Ravnikar V A, Barbieri R L. Serum steroid hormone profiles in postmenopausal smokers and non-smokers. Fertil Steril 1987; 47:398-401.

FROST G J, Parkin J M. Management of patients with congenital hypothyroidism. Br Med J 1985; 290:1485-1489.

FUCHS F. Endocrinology of parturition. En: Fuchs F, Klopper A. Endocrinology of Pregnancy. Philadelphia: Harper & Row, 1983: 247-270.

FUCHS A, Fuchs F. Endocrinology of normal parturition: A review. Br J Obst Gyn 1984; 91:948-67.

FUKUDA S. Correlation between function of the pituitary thyroid axis and metabolism of catecholamines by the fetus at delivery. Clin Endocrinol 1987; 27:331-338.

FUNG H M, Kologlu M, Collison K, John R, Richards C J, Hall H, McGregor A M. Postpartum thyroid dysfunction in Mid-Gladmorgan. Br Med J 1988; 296:241-244.

FURLANETTO R W, Underwood L E, Van Wyk J J, Handwerger S. Serum immunoreactive somatomedin-C is elevated late in pregnancy. *J Clin End Metab* 1978; 47:695-698.

FURTH E D. Thyroid and parathyroid hormone function in pregnancy. En: Fuchs F, Klopper A. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia :Harper & Row, 1983:176-190.

GARCIA-BERMEJO S, González Rivaldería J, Serrano de la Cruz Pardo D, Fernández-Rodríguez E. Variabilidad biológica de T3, T4, T4 Libre y TSH. *Quim Clin* 1991; 10:241.

GARDNER L I. Development of the normal fetal and neonatal adrenal. En: Gardner L I. *Endocrine and genetic disease of childhood and adolescence*. Philadelphia:W B Saunders, 1975:460-476.

GARNIER P, Nahoul K, Grenier J. Growth secretion during sleep. II Interrelationships between growth hormone secretion, insulin like growth factor I and sex steroids. *Horm Res* 1990a; 34:17-22.

GARNIER P, Nahoul K, Grenier J, Raynaud F, Job J C. Relation entre la sécrétion d'hormone de croissance (GH), de somatomédine C/IGF I (IGF I), et de stéroïdes avant et après le début de la puberté chez les patients de petite taille. *Path Biol* 1990b; 2:105-112.

GEISELER D, Chodha P, Etkins R. One-step immunoassays for free (Unbound) hormones: The effect of tracer binding by serum proteins. *Clin Chem* 1986; 32:45:49.

GERHARD I, Runnebaum B. Weight percentile and Apgar score at birth: relevance for infant's development. Prediction by endocrine methods. *Int J Feto-Mat Med* 1988; 1:5-20.

GERMAIN G. Les primates dans l'étude des mécanismes de la gestation. *Path Biol* 1990; 38:159-165.

GHISOLFI J, Berrebi A, Nguyen V B, Thouvenot J P, Rolland M, Putet G, Dabadil A, Pontonier G. Placental taurine and low-birth-weight infants. *Biol Neonat* 1989; 56:181-185.

GIUSSI G, Marinho E L, Ballejo G, Xercavins J, Garofalo E. Evaluación hormonal y enzimática del estado fetal. En: Carrera Maciá J M. *Biología y Ecología Fetal*. Barcelona: Salvat S A, 1981: 181-191.

GLINOER D, de Nayer P, Bourdoux P, Lemone M, Robyn C, Van Steirteghem A, Kinthaert J, Lejeune B. Regulation of Maternal Thyroid during Pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 276-287.

GLINOER P, de Nayer M, Lemone M, Bourdoux P, Lejeune B. Alterations thyroïdiennes au cours de la grossesse chez des parturientes presentant des anomalies subcliniques de la thyroïde. Ann D'Endocrinol 1991a; 52:219.

GLINOER D, de Nayer P, Bourdoux P, Meuris S, Grun J P, Lejeune B. Human chorionic gonadotropin (hCG): a thyroid regulator in normal pregnancy. Ann D'Endocrinol 1991b; 52:55-58.

GLUCKMAN P D, Brismead M W. Somatomedin in cord blood: Relation ship to gestational age and birth size. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43:1378-1381.

GLUCKMAN P D, Bassett N, Ball N T. The functional maturation of the somatotropic axis in the neonatal period. En: Künzel W, W, Jensen A. The endocrine control of the fetus. Physiologic and pathophysiologic aspects. Berlin: Springer-Verlag, 1988: 201-209.

GONZALEZ J G, Elizondo G, Saldivar D, Nanez H, Todd L E, Villareal J Z. Pituitary gland growth during normal pregnancy: an in vivo study using magnetic resonance imaging. Am J Med 1988; 85:217-20.

GONZALEZ GONZALEZ A, Herrero de Lucas F, Iglesias E, Alvarez-Charines E, Carrasco JL. Estimación multivariable del peso fetal por ultrasonidos II. Biometría Lineal. Ultrasonidos 1983; 2:161-168.

GONZALEZ-MERLO J. Desarrollo y crecimiento dle embrión del feto. En: González-Merlo J, del Sol J R. Obstetricia y Ginecología. Barcelona: Salvat S A, 1990: 97-98.

GOODYER C G, Sellen J M, Fucks M, Branchaud L, Lefevre Y. Regulation of growth hormone secretion from human fetal pituitaries: interactions between growth hormone releasing factor and somatostatin. Reprod Nutr Develop 1987; 27:461-470.

GOW S M, Kellet H A, Seth J, Sweeting V M, Toft A D and Beckett G J. Limitations of new thyroid function test in pregnancy. Clin Chim Acta 1985; 152:325-333.

GREENBERG A H, Czernichow, Reba R C, Tyson J, Blizzard R M. Observations on the maturation of thyroid function in early fetal life. J Clin Inv 1970; 49:1790-1803.

GRUHN J H, Barsano Ch P, Kumar Y. The developement of test of thyroid function. Arch Path Lab Med 1987; 11:84-100.

GUILLAUME J, Schussler G, Goldman J. Components of the total serum thyroid hormone concentrations during pregnancy: High free thyroxine and blunted thyrotropin (TSH) response to TSH

releasing hormone in the first trimester. J Clin End Met 1985; 60:678-84.

GÜRSON C T, Binyildiz P O, Artunkal T, Sökücü S, Güre H. A Statistical approach to factors influencing the birth weight. Nut Rep Int 1979; 19:859-867.

HADEED A J, Asay L D, Klein A H, Fisher D A. Significance of transient hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. Pediatrics 1981; 68:494-498.

HALL K, Bang P, Brismar K, Tally M. Clinical significance of somatomedins and somatomedin binding proteins. Sc J Clin Lab Invest 1988; 48:28-29.

HAN V K M. Genetic mechanism of regulation of fetal growth. En:Sharp F, Fraser R B, Milner R D G. Fetal Growth. London: London Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 1989; 77-81.

HANING R Y, Chabot M, Flood Ch A, Hackett R, Longcope Ch. Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS). Its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. J Clin Endocrinol Metabolism 1989; 69:1047-1052.

HARAKAWA S, Akazawa S, Akazawa M, Hashimoto M, Yamashita S, Izumi M, Nagashaki S. Changes in serum thyroid hormone levels induce malformations on early embryogenesis in rats. Acta Endocrinol Copenh 1989; 121:739-743.

HARROP J, Ashwell K, Hopton M R. Circannual and within individual variation of thyroid function test in normal subjects. Ann Clin Biochem 1985; 22:371-75.

HASHIMOTO H, Sato T, Horita S. Maturation of the pituitary axis during the fetal perinatal period. Endocrinol Jpn 1991; 38:151-157

HASSAN M A M, Miller N J, Hamdi I M. Consideration on hormone binding proteins patterns during pregnancy. Horm Metab Res 1991; 23:85-87.

HATEMI S, Hatemi H, Benbiçao E, Karaaliler S. Growth hormone levels in maternal blood and the cord blood of full-term infants. Acta Paediatr Scand 1989a; 349:145.

HATEMI S, Hatemi H, Gülbaba C, Gülbaba T, Bozkurt H, Pektekin T. Growth hormone and Insulin-like factor I levels in maternal blood and the cord blood of full term infants. Acta Paediatr

Scand 1989b; 349:145.

HAUGEN G, Bjoro K, Stray-Pedersen. The influence of extra-umbilical serotonin, PGE2 and PG2 α on prostanoid production in human umbilical arteries. Sc J Clin Lab Invest 1991; 51:131-135.

HAUGUEL DE MOUZON S. Rôle des facteurs de croissance et de l'insuline pendant la grossesse. Ann D'Endocrinol 1987; 48:270-277.

HEATH J K, Smith A G. Growth factors in embryogenesis. Br Med Bull 1989; 45:319-336.

HENNEN G, Frankenne F. Influence des hormones protéiques placentaires sur la physiologie maternelle. Ann D'Endocrinol 1987; 48:278-288.

HERCZ P, Ungar L, Siklos P, Farguharson RG. Serum SHEA in the maternal-fetoplacental system during the 28th-40th weeks of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1988; 29:1-5.

HERCZ P, Kazy Z, Siklos P, Unger L. Quantitative comparison of serum steroid and peptide hormone concentrations in male and female fetuses in the maternal fetoplacental system during the 28th-40th weeks of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1989; 30:201-204.

HERCZ P, Siklos P, Ungar L. Serum dehydroepiandrosterone and cortisol concentration in the maternal-fetoplacental hormonal system in elective caesarean section and spontaneous vaginal delivery in the 28 to 36th weeks of pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1990; 29:112-114.

HERRERO DE LUCAS F, González González A, Iglesias Goy E, Alvarez-Charines E, Carrasco JL. Estimación multivariable del peso fetal por ultrasonidos. Ultrasonidos 1982; 1:223-229.

HETZEL B S, Dunn J T. The iodine deficiency disorders: Their nature and prevention. Annu Rev Nutr 1989a; 9:21-38.

HETZEL B S, Mano M T. A review of experimental studies of iodine deficiency during fetal development. J Nutr 1989b; 119:145-151.

HIGANO S, Hirato K, Araki H, Nakayama T, Yanaihara T. Changes in serum steroid concentrations at delivery and during neonatal period after DHA-S injection into the mother before delivery. Acta Obstet Jpn 1989; 41:806-812.

HILL D J, Müller R D G. The role of peptide growth factors and hormones in the control of fetal growth. Rec Adv Perinat Med

1985; 5:79-102.

HILL D J, Freemark M, Strain A J, Handwerger S, Milner RDG. Placental lactogen and growth hormone receptors in human fetal tissues:relationship to fetal plasma, human placental lactogen concentrations and fetal growth. J Clin End Met 1988; 66:1283-1290.

HILL J H. Peptide growth factors in fetal development. En: Tanner J M, Preece M A. The physiology of the human growth. Cambridge:Cambridge University Press,1989a: 149-166.

HILL D J, Han V K M. Control of cellular multiplication and differentiation. En: Sharp F, Fraser R B, Milner R D G. Fetal Growth. London:Royal College of Obstetricians and Gynecologists,1989b: 83-100.

HILL W C, Pelle-Day G, Kizmiller J L, Martin-Spencer. Insulin-like growth factors in fetal macrosomia with and without maternal diabetes. Horm Res 1989; 32:178-182.

HINDMARSH P. Hormonal levels in the human fetus between 14 and 22 weeks gestation. Early Hum Dev 1987; 15:253-254.

HINTZ L H. Bases Fisiológicas del crecimiento. En: Hinz L H, Rosenfeld R G. Trastornos del crecimiento. Barcelona: Ancora SA, 1987:1-12.

HINTZE G, Briehl E, Jaworek D, Kunst A, Köbberling J. Evaluation of a new enzyme immunoassay system for free thyroxin (Enzymun Test FT4). J Clin Chem Clin Biochem 1990; 28:427-433.

HOBEL C J. Fetal thyroid. Clin Obstet Gyn 1980; 23:74-90.

HOLLY J M P, Wass J A H. Insulin-like growth factors; autocrine paracrine or endocrine? New perspectives of the somatomedin hypothesis in the light of recent developments. J Endocrinol 1989; 122:611-618.

HOFFENBERG R, Ramsden. The transport of thyroid hormones. Clin Science 1983; 65:337-342.

HÖTZEL W, Deschner W. Intraindividual variation of serum thyroxin and triiodothyronine in pregnancy. Clin Chem 1988; 34:2063-2065.

HYAMS J S, Carey D E. Corticosteroids and growth. J Ped 1988; 113:249-254.

IMURA H, Tanaka K, Mashio Y, Ishii H, Inada M, Nishika-kawa M. Metabolism and receptor binding of thyroid hormones in rat brain in relation to growth. En: Saxena B B, Cat K V, Birnbau-

mer L, Martini L. Hormone receptors in growth and reproduction
New York: Raven Press, 1984: 331-340.

INGBAR S H, Woeber K A. The Thyroid gland. En: Werner Sc and
Ingbar S H. The thyroid, a fundamental and clinical text. New
York: Harper & Row, 1978a: 142-143.

INGBAR S H, Woeber K A. The Thyroid gland. En: Werner Sc and
Ingbar S H. The thyroid, a fundamental and clinical text. New
York: Harper & Row, 1978b: 118.

ISAAC R M, Hayek A, Standefer J C. Reverse triiodothyronine
ratio and gestational age. J Ped 1979; 94:477-479.

JACOBSEN B B, Andersen H J, Peitersen B, Petersen D, Humer L.
Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in
full term, small for gestational age and preterm newborn babies.
Acta Ped Scan 1977; 66:681-687.

JACOBSEN B B, Hummer L. Changes in serum concentrations of
thyroid hormones and thyroid hormone binding proteins during
early infancy. Acta Paediatr Scand 1979; 68:411-418.

JAFFE R B. Fisiología endocrina y metabólica fetoplacentaria.
En: Clínicas de Perinatología. Vol 3. Endocrinología Perinatal.
México: Interamericana, 1983: 685.

JANSSON R, Bernander S, Karlson A, Levin L, Nilsson G. Auto-
immune thyroid dysfunction in the postpartum period J Clin End
Metabol 1984; 58:681-687.

JESKE W, Soszynski P, Rogozinski W, Lukaszewicz E, Latoszevska
W, Snochowska H. Plasma GHRH, CRH, ACTH, β endorphin, hPL, GH and
cortisol concentrations at the third trimester of pregnancy.
Acta Endocrinol 1989; 120: 703-711.

JOHN R, Bamforth F J. Serum free thyroxine and free triiodothy-
ronine concentrations in healthy fullterm, preterm and sick
preterm neonates. Ann Clin Bioch 1987; 24:461-465.

JOHN R, Henley R, Shankland D. Concentrations of free thyroxin
and free triiodothyronine in serum of patients with thyroxin
and triiodothyronine-binding autoantibodies. Clin Chem 1990;
36:470-473.

JONES C T, Luther E, Ritchie J W K, Worthington D. The clea-
rence of ACTH from the plasma of adult and fetal sheep. Endo-
crinol 1975; 96:231-234.

JONES C T, Rolph T P. Metabolism during fetal life: A functio-
nal assesment of metabolic development. Phys Rev 1985; 65:357-
430.

JONES C T, Harding J E, Gu W, Lafeber H N. Placental metabolism and endocrine effects in relation to the control of fetal and placental growth. En: Künzel W, Jensen A. The endocrine control of the fetus. Physiologic and pathophysiologic aspects. Berlin:Springer-Verlag, 1988: 213-222.

JOSIMOVICH J B. Placental Lactogen and Pituitary Prolactin. En:Fuchs F, Klopper A. Endocrinology of Pregnancy. Philadelphia:Harper & Row, 1983:144-160.

JUVANY ROIG M R, Catalan Gili R, Ricós Aguilá R. Variabilidad biológica de las hormonas y pulsatilidad. Endocrinologia 1990; 37:278-280.

KAHN B B, Weintraub B D, Csako G. Factitious elevation of thyrotropin in a new ultrasensitive assay:implication for the use of monoclonal antibodies in "sandwich" immunoassay. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66:526-533.

KAJI H, Khinkle P H M. Epidermal growth factor decreases thyroid hormone receptors and attenuates thyroid hormone responses in GH4C1 cells. Endocrinol 1987; 120:537-543.

KAN K W, Cruess R L. Gestational changes of thyroid hormone action in the developing fetal bovine epiphys. Calcif Tiss Int 1987a; 41:332-336.

KAN K W, Cruess R L. Temporal relationship between fetal bovine skeletal growth and circulating hormonal levels. Calcif Tiss Int 1987b; 40:137-148.

KANAMORI A, Abe Y, Yajima Y, Manabe Y, Ito K. Epidermal growth factor receptors in plasma membranes of normal and diseased human thyroid glands. J Clin End Met 1989; 68:899-902.

KAPLAN S L, Grumbach M M, Sephard T H. The ontogenesis of human fetal hormones.I.Growth hormones and insulin. J Clin Invest 1972; 51:3080-3093.

KARAKAYA A, Tunçel N, Alptuna G, Koçer Z, Erbay G. Influence of cigarette smoking on thyroid hormone levels. Human Toxicol 1987; 6:507-509.

KARINIEMI V, Rosti J. Maternal smoking and alcohol consumption as determinants of birth weight in an unselected study population. J Perinat Med 1988; 16:249-252.

KENNEDY R L, Darne J, Griffiths H, Price A, Davies R, Cohn M. Thyroid-stimulatory effects of human chorionic gonadotrophin in eearly pregnancy. In vivo and in vitro studies. Horm Res 1990; 33:177-183.

KENNEDY R L, Darne J. The role of hCG in regulation of the thyroid gland in normal and abnormal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:298-307.

KHAW K, Chir M B B, Tazuke S, Barrett.Connor E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *New Eng J Med* 1988; 318:1705-1709.

KIMURA M, Amino N, Tamaki H, Mitsouda N, Miyai K, Tanizawa O. Physiologic thyroid activation in normal early pregnancy is induced by circulating hCG. *Obst Gyn* 1990; 75:775-778.

KUMAR R, Chaudhuri B N. Altered maternal thyroid function: Fetal and Neonatal Myocardial Metabolism. *Biol Neonate* 1990; 57:300-312.

KLEIN R Z, Haddow J E, Faix J D, Browns R S, Hermos R J, Pulkinen A, Mitchell M L. Prevalence of thyroid deficiency in pregnant women. *Clin Endocrinol* 1991:41-46.

KOK J H, Tegelaers W H H, Vijdel J J M. Serum thyroglobulin levels in preterm infants with and without the respiratory distress syndrome. I. Cord blood study. *Ped Res* 1986; 20:996-1000.

KONISHI J, Iida Y, Kousaka T, Ikekubo K, Nakagawa T, Torizuka K. Effect of anti-thyroxin autoantibodies on radioimmunoassay of free thyroxin in serum. *Clin Chem* 1982; 28:1389-1391.

KUDO T. Role of fetal catecholamines before and during birth. *Nippon-Sanka-Fujinka-Gakkai-Zasshi* 1989; 41: 1027-1032.

KURKI T, Laatikainen T, Salminen-lappalainen K, Ylikorkala O. Maternal plasma corticotrophin-releasing hormone elevated in preterm labour but unaffected by indomethacin or nylidrin. *Br J Obstet Gynecol* 1991; 98:685-691.

KVETNY J, Poulsen H K. Nuclear Thyroxine and 3,5,3' Triiodothyroxine receptors in human mononuclear blood cells during pregnancy. *Acta End* 1984; 105:19-23.

LAATIKAINEN T, Pelkonen J, Ranta T. Fetal and maternal serum levels of steroid sulfates, unconjugated steroids, and prolactin at term pregnancy and in early spontaneous labour. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1980; 50:489-494.

LACHLAN HAY D. Placental histology and the production of human chorionadotrophin and its subunits in pregnancy. *Br J Obst Gynecol* 1988; 95:1268-1275.

LAGERSTROM M, Bremme K, Eneroth P. Maternal serum levels of

estriol, prolactin, human placental lactogen and chorionic gonadotrophin related to fetal sex in normal and abnormal pregnancies. *Gynecol Obstet Invest* 1990; 30:198-203.

LAJEUNIE E, Roche D, Gross I, Duet M, Burgeat M, Rouselet M. Bilan thyroïdien hormonal en pratique quotidienne. *Inf Sci Biol* 1987; 13:427-431.

LANGER O, Mazze R. The relationship between large for gestational age infants and glycemic control in women with gestational diabetes. *Am J Obst Gynecol* 1988; 159:1478-1483.

LANGHOOF-ROOS J, Wibell L, Gebre-Medhin M, Lindmark G. Placental hormones and maternal glucose metabolism. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:320-326.

LAO T T, Chin R K H, Swaminathan R. Thyroid function in pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:880-883.

LAO T T, Panesar N S. Neonatal thyrotropin and mode of delivery. *Br J Obstet Gynecol* 1989; 96:1224-1227.

LAO T T, Chin R K H, Swaminathan R, Lam Y M. Maternal thyroid hormones and outcome of preeclamptic pregnancies. *Br J Obst Gyn* 1990; 97:71-4.

LAO T T, Chin R K H, Mak Y T, Swaminathan R. Second-trimester thyroid function and pregnancy outcome in mothers with hyperthyroidism: birth weight related to mid-trimester triiodothyronine and RBC zinc. *Gynecol Obstet Invest* 1991; 32:78-80.

LAROCHE D, Lemmonier F, Viel J F, Travert G, Fernandez Y. Free triiodothyronine measured in dried blood spots from normal, low birth weight and hypothyroid neonates. *Clin Chem* 1988; 34:2448-2451.

LARSON E B, Belle G, Shy K K, Luthy D A, Strickland D, Huges J P. Fetal monitoring and predictions by clinicians: Observations during a randomized clinical trial in very low birth weight infants. *Obstet Gynecol* 1989; 74:584-589.

LAUNER L J, Villar J, Kestler E, de Onis M. The effect of maternal work on fetal work and duration of pregnancy: a prospective study. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 62-70.

LAURITZEN Ch, Klopper A. Estrogens and androgens. En: Fuchs F, Klopper A. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia: Harper & Row, 1983:73-91.

LAWRENCE C, Fryer J G, Karlberg P, Niklasson A, Ericson A. Modelling of reference values for size at birth. *Acta Paediatr Scand* 1989; 350:55-69.

LAWTON F G, Mason G, Kelly K A, Ramsay I N, Morewood G A. Poor maternal weight gain between 28 and 32 weeks gestation may predict small for gestational age infants. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:884-887.

LAZARUS J H, Othman S. Thyroid disease in pregnancy. Clin Endocrinol 1991; 34:91-98.

LE BOUC Y. Régulation de la biosynthèse des insulín-like growth factors et variation de l'expression de leurs gènes. Ann D'Endocrinol 1988; 49:315-318.

LEBOVITZ H E, Eisenbarth G S. Hormonal regulation of cartilage growth and metabolism. Vit Horm 1975; 35:575-648.

LEE M M, Rajagopalan L, Berg G J, Moshang T. Serum adrenal steroid concentrations in premature infants. J Clin Endocrinol Metabol 1989; 69:1133-1136.

LÉGER J. Czernichow P. Hyperthyrotropinémie néonatale transitoire. Arch Fr Pediatr 1988; 45:783-786.

LEINO A, Kaiola H L, Kleimola V, Kero P. False pathological thyrotropin (TSH) level in mother and infant caused by interfering antibodies in the TSH immunoassay. Acta Paediatr Scand 1985; 74:607-608.

LEMMONIER F, Masson J, laroche D, Travert J, Travert G. Free thyroxin measured in dried blood spots from normal, low birth weight and hypothyroid neonates. Clin Chem 1991; 37:2114-2117.

LERVANG HH, Pryds O, Kristensen P O. Thyroid disfunction after delivery: incidence and clinical course. Acta Med Scand 1987; 222:369-374.

LEVY D L. The effect of maternal autoimmune disease on the fetus and neonate. Rec Adv Perinat Med 1985; 4:59-78.

LIEWENDAHL K, Helenius T. Effect of fatty acids on thyroid function test in vitro and in vivo. Clin Chim Acta 1976; 72:301-313.

LIEWENDAHL K. Assesment of thyroid status by laboratory methods:developements and perspectives. Scand J Clin Lab Invest 1990; 201:83-92.

LIGGINS G C. Adrenocortical-related maturational events in the fetus. Am J Obst Gynecol 1976; 126:931-941.

LIGGINS G C. EL feto y el nacimiento.En: Austin C, Short R V. Desarrollo embrionario y Fetal. México: La Prensa Mexicana SA 1982:73-110.

LINTON E A, Maac Lean C, Nieuwenhuyzen Kruserman A C, Van der Veen E A, Lowry P J. Direct measurement of human placenta releasing hormone by "two site" immunoradiometric assay. J Clin Endocrinol Metabol 1987; 64:1047-1053.

LONGCOPE C, Johnston C C. Androgen and estrogen dynamics in pre and post-menopausal women: A comparison between smokers and non smokers. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67:379-383.

LONGO L D, Yellon S M. Biological timekeeping during pregnancy and the role of circadian rhythms in parturition. En: Künzel W, Jensen A. The endocrine control of the fetus. Berlin: Springer-Verlag, 1988:173-192.

LOQUET Ph, Broughton Pipkin F, Simonds E M, Rubin P C. The influence of pregnancy on cardiac haemodynamic responses to angiotensin II infusion. Br J Obstet Gynecol 1989; 96:1244-1247.

LOWE T, Cunningham F G. Pregnancy and thyroid disease. Clin Obstet Gynecol 1991; 34:72-81.

LUBCHENCO LO, Hansman M, Boyd E. Intrauterine growth in length and head circumference as estimated from live births at gestational ages from 26 to 42 weeks. Pediatrics 1966; 37:403.

LUCAS A, Rennie J, Backer B A, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. Arch Dis Child 1988; 63:1201-06.

LUERTI M, Spagnolo D, Zavattini G, Bianchi C, Barbera A G, Corbella E. Cord blood prolactin and thyroid hormone levels after antenatal administration of betamethasone or ambroxol for prevention of respiratory distress syndrome (RDS). Biol Res Pregnancy Perinatol 1984; 5:124-129.

LUTHMAN M, Bremme K, Jonsdottir I. Serum levels and molecular sizes of growth hormone during pregnancy in relation to levels of lactogens, insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor binding protein -1. Gynecol Obstet Invest 1991; 31:67-73.

MAC DOWELL B, Evans S E, Weaver J B, Little D. An assesment of the value of biochemical fetoplacental function test in detecting intrauterine growth retardation. Ann Clin Biochem 1988; 25:264-270.

MADDEN J D, Shiteri P K, Mc Donald P C, Gant N F. The pattern and rates of metabolism of maternal plasma dehydroisoandrosterone sulfate in human pregnancy. Am J Obstet Gyn 1976; 125:915-920.

MANN K, Schneider N, Hoermann R. Thyrotropic activity of isoelectric variants of human chorionic gonadotropin from trophoblastic tumors. *Endocrinol* 1986; 118:1558-1566.

MARTON I S. Fetal adrenal steroids: initiation of human parturition. *Acta Physiol Hung* 1988; 71:557-559.

MARUO T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol* 1991; 125:58-66.

MATSUMURA I, Hashino M, Maruyama S, Yanahira T, Nakayama T. Relation between size of fetla and neoanatal adrenal glands and steroid levels in maternal and neonatal serum. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1987; 39:2125-2132.

MAZLAN M, Spence-Jones C, Chard T, Landon J, McLean C. Circulating levels of GH releasing hormone and GH during human pregnancy. *J Endocrinol* 1990; 125:161-167.

MEBERG A, Marstein S. Smoking during pregnancy: Effects on the fetal thyroid function. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:762-766.

MELANDER A, Nordenskjöld E, Lundh B, Thorell J. Influence of cigarette smoking on thyroid activity. *Acta Med Scand* 1981; 209:41-43.

MENDEL C M, Frost P H, Cavalieri R R. Effect of free fatty acids on the concentration of free thyroxin in human serum: The role of albumin. *J Clin End Met* 1986; 63:1394-1399.

MERCADO M, Yu V Y H, Francis I, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1988; 16:131-141.

MERIMÉE T J, Zapf J, Froech E R. Insulin-like growth factor in pregnancy: studies in a growth hormone deficient dwarf. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54:1101-1103.

MESIANO S, Young I R, Baxter R C, Hintz R L, Browne C A, Thornburn G D. Effect of hypophysectomy with and without Thyroxine replacement on growth and circulating concentrations of insulin-like growth factors I and II in the fetal lamb. *Endocrinology* 1987; 120:1821-1830.

MESSER P M, hauffa B P, Olbricht T, Kotulla P, Reinwein D. Antythroid drug treatment of Graves' disease in pregnancy: long-term effects on somatic growth, intellectual development and thryoid function of the offspring. *Acta Endocrinol* 1990; 123:31-316.

MEULENBERG P M M, Hofman J A. Maternal testosterone and fetal

- sex. *J Steroid Bioch Molec Biol* 1991; 39:51-54.
- MIDGLEY J E, Moon C R, Wilkins T A. Validity of analog free thyroxin immunoassays. Part II. *Clin Chem* 1987; 33:2145-2152.
- MIDGLEY J E. Continuation of misrepresentation of analogue free hormone assays. *Ann Clin Bioch* 1990; 27:388-392.
- MINUTO F, Barreca A, del Monte P, Cariola G, Torre G C, Giordano G. Immunoreactive insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-I-binding protein content in human thyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 68:621-626.
- MITCHELL M L, Hermos R J, Feingold M, Moses A C. The relationship of Insulin-growth factor-I to Total Thyroxine in normal and low birth weight infants. *Ped Res* 1989; 25:336-338.
- MITSUDA N, Tamaki H, Amino N. Cord serum thyrotropin and birth weight in a normal Japanese population. *Clin Chem* 1990; 36:168-169.
- MIYAKAWA I, Taniyama K, Sakata M, Mori N. Concentrations of growth hormone, prolactin and thyroid stimulating hormone in the maternal, fetal and amniotic compartments. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1986; 38:161-167.
- MIYAMOTO J. Prolactin and thyrotropin responses to thyrotropin-releasing hormone during the peripartal period. *Obstet Gynecol* 1984; 63:639-644.
- MOCHIZUKI M, Maruo T, Masuko K, Ohtsu T. Effects of smoking on fetoplacental maternal system during pregnancy. *Am J Obst Gyn* 1984; 149:413-20.
- MOMOTAMI M, Noh J, Oyanagi H, Ishikawa N, Ito K. Anti-thyroid drug therapy for Graves' disease during pregnancy. *New Eng J Med* 1986; 315:24-28.
- MORIYAMA S, Hirato K, Saito H, Funatsu M, Chiba H, Nakayama T, Yanaihara T. Changes in 13,14-dihydro-15-keto-prostaglandin F_{2α} and dehydroepiandrosterone-sulfate (DHA-s) levels in amniotic fluid and maternal peripheral venous blood in late pregnancy and during labor. *Acta Obst Gynaec Jpn* 1989; 41:867-874.
- MORREALE DE ESCOBAR G, Obregón M J, Escobar del Rey F. Fetal and maternal thyroid hormones. *Hormon Res* 1987a; 26:12-27.
- MORREALE DE ESCOBAR G, Obregón M J, Ruiz de Oña, Escobar del Rey F. Comparación de la transferencia materno-fetal de T₃ y T₄ en rata, medidos por los niveles de T₃ en tejidos fetales. *Endocrinología* 1987b; 34:9.

MORREALE DE ESCOBAR G, Obregón M J, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F. Transfer of thyroxine from the mother to the rat fetus near term.:Effects on brain 3,5,3'-triiodothyronine deficiency. *Endocrinology* 1988a; 122:1521-1531.

MORREALE G, Obregón M J, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F. Hormonas tiroideas en tejidos fetales de rata, después del comienzo de la función tiroidea fetal. *Endocrinología* 1988b; 35:99.

MORREALE DE ESCOBAR G, Obregon M J, Escobar del Rey F. Transfer of thyroid hormones from the mother to the fetus. En: De-
lange F, Fisher D A and Glinoeer D. *Research in congenital hypothyroidism*. New York:Plenum Publishing Corporation, 1989:15-29.

MORTENSEN H B, Schou C. Variations in blood constituents of healthy full term infants as related to body weight in the new born period. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48:801-804.

MORTIMER R H, Tyack S A, Galligan J P, Perry-Keine D A, Tan Y M. Graves'disease in pregnancy:TSH receptors binding immunoglobulins and maternal and neonatal thyroid function. *Clin Endocrinol* 1990; 32:141-152.

MOYA F, Mena P, Heusser F, Foradori A, Paiva E, Yazigi R, Mitchaud P, Gross I. Response of maternal, fetal, and neonatal-pituitary axis to thyrotropin-releasing hormone. *Ped Res* 1986; 20:982-986.

MUKKU V R. Regulation of epidermal growth factor receptor levels by thyroid hormone. *J Biol Chem* 1984; 259:6543-6546.

MÜLLER M J, Acheson K J, Jecquier E, Burger A G. Effect of thyroid hormones on oxidative and non oxidative glucose metabolism in humans. *Am J Phys* 1988; 255:E146-E152.

MUSEY V C, Delwood C C, Musey P I, Martino-Saltzman D, Preedy J R K. Age-related changes in the females hormonal environment during reproductive life. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:312-317.

NAGASHIMA K, Yagi H, Yunok H, Noji H, Kurome T. Cord blood levels of corticotropin releasing factor. *Biol Neonate* 1987; 51:1-4.

NAGASHIMA K, Shimano S, Yagi H, Yunoki H, Noji T, Kourome T. thyrotropin measured by the immunoradiometric assay in low birth weight infants. *Horm Met Res* 1988; 20:758-760.

NAHOUL K, Daffos F, Forestier F, Scholler R. Cortisol, cortisone, and dehydroepiandrosterone sulfate levels in umbilical

cord and maternal plasma between 21 and 30 weeks of pregnancy. J Steroid Bioch 1985; 23:445-500.

NAHOUL K, Daffos F, Forestier F, Dehennin L. Corticosteroid sulfates in fetus plasma. J Steroid Bioch 1989; 33:613-619.

NAKAYAMA H, Ashitaka Y, Mochizuki M. Studies on the relationship between reproductive phenomena and thyroid function dynamics of the concentrations of thyroid hormones in pregnancy, parturition and puerperium. Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi 1986; 38:1578-86.

NESTLER J E, Usiskin K S, Barlascini C O, Welty D F, Clore J N, Blackard W G. Suppression of serum dehydroepiandrosterone sulfate levels by insulin: an evaluation of possible mechanism. J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:1040-1046.

NETTER F H. Desarrollo de las glándulas tiroideas y paratiroides. En: Netter F H. Sistema endocrino y enfermedades metabólicas. Barcelona: Salvat S A, 1980:43.

NEWNHAM J P, Tomlin S, Ratter S J, Bourne G L, Rees L H. Endogenous opioid peptides in pregnancy. Br J Obst Gyn 1983; 90:535-538.

NEXO E. Growth factors and fetal development. Sc J Clin Lab Invest 1988; 48:26-27.

NICOLOFF J T, Spencer C A. The use and misuse of the sensitive thyrotropin assays. J Clin End Met 1990; 71: 553-58.

NORMAN R J, Deppe W M, Joubert S M, Marivate M. Umbilical artery concentrations of androstenedione increase in early labour in the leading twin fetus. Br J Obstet Gynecol 1984; 91: 776-780.

O'LEARY P, Boyne P, Flet P, Beilby J, James I. Longitudinal assesment of changes in reproductive hormones during normal pregnancy. Clin Chem 1991; 37: 667-672.

OBREGON M J, Ruiz de Oña C, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Regulation of intracellular thyroid hormone concentrations in the fetus. En: Delange F, Fisher D A and Glinoe D. Research in congenital hypothyroidism. New York: Plenum Publishing Corporation, 1989a: 79-93.

OBREGON M J, Ruiz de Oña, Hernandez A, Calvo R, escobar del Rey F, Morreale de Escobar. Thyroid hormones and 5'-deiodinase in rat brown adipose tissue during fetal life. Am J Physiol 1989b; 257:E625-E631.

ODDIE T H, Fisher D A, Bernard B, Lam R W. Thyroid function at

birth in infants of 30 to 45 weeks' gestation. J Ped 1977; 90:803-6.

OPPENHEIMER J H. Thyroid hormone action at the nuclear level. Ann Int Med 1985; 102:374-384.

OPPIZZI G, Petroncini M M, Dallabonzana D, Cozzi R, Verde G, Chiodinni P G, Liuzzi A. Relationship between somatomedin-C and growth hormone levels in acromegaly: basal and dynamic evaluation. J Clin Endocrinol Metabol 1986; 63:1348-1353.

ORDOÑEZ-LLANOS J, Rodriguez-Espinosa J A, Gómez-Gerique J A, Solans-Barri M D, Ruiz-Minguez M A. Effect of isolated decreases in albumin and prealbumin on radioimmunoassay results for free thyroxin in non thyroidal illnesses. Clin Chem 1984; 30:496-498.

ORINDA D, Braddick M, Meme J, Achola J O N, Achola P. Concentrations of thyroid hormones in maternal and cord blood from a normal Kenyan population. Clin Chem 1988; 34:2371.

OTHMAN S, Phillips D I W, Parkes A B, Richards C J, Harris B, Fung H, Darke C, John R, Hall R, Lazarus J H. A long term follow-up of postpartum thyroiditis. Clin Endocrinol 1990; 32: 559-564.

OUNSTED M, Moar V A, Scott A. Head circumference charts updated. Archiv Dis Child 1985a; 60:936-939.

OUNSTED M, Moar V A, Scott A. Risk factors associated with small-for-dates and large-for-dates infants. Br J Obstet Gynecol 1985b; 92:226-232.

PALACIN PRIETO M. Estructura de la placenta y transferencia placentaria de metabolitos. En:Herrera E. Bioquímica Perinatal (Aspectos básicos y patológicos). Madrid: Fundación Ramón Areces, 1988:65-92.

PARKER C R, Leveno K, Carr B R, Hant J, Mac Donald P C. Umbilical cord plasma levels of dehydroepiandrosterone sulphate during human gestation. J Clin Endocrinol Metabol 1982; 54: 1216-1220.

PARKER C R, Carr B R, Winkel C A, Cassey M L, Simpson, E R, MacDonald P C. Hypercholesterolemia due to elevated low density lipoprotein-cholesterol in newborns with anencephaly and adrenal atrophy. J Clin Endocrinol Metabol 1983(a); 57:37-43.

PARKER C R, Carr B R, Simpson E R, Mc Donald P C. Decline in the concentration of low density lipoprotein cholesterol in human fetal plasma near term. Metabolism 1983(b); 32:919-923.

PARKER C R, Hankins G D V, Carr B R, Leveno K J, Gant N F, Mac Donald P C. The effect of hypertension in pregnant women on fetal adrenal function and fetal plasma lipoprotein-cholesterol metabolism. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:263-269.

PARKER J H. Amerlex free thyronine and free thyroxine levels in normal pregnancy. *Br J Obs Gyn* 1985; 92:1234-38.

PARKER C R, Hankins G D V, Carr B R, Gant N F, Mac Donald P C and Porter J C. Prolactin levels in umbilical cord serum and its relation to fetal adrenal activity in newborns of women with pregnancy-induced hypertension. *Pediatr Res* 1986a; 20:876-878.

PARKER C R, Leveno K J, Milevich L, Mac Donald P C. Lecithin-sphingomyelin ratios in amniotic fluid of pregnancies with an anencephalic fetus. *Obstet Gynecol* 1986b; 68:546-549.

PARKS J S. Molecular biology of Growth Hormone. *Acta Paediatr Scand* 1989; 349:127-135.

PARTSH C J, Sippell, Mackenzie I Z, Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16-20 weeks gestation. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1991; 73:969-974.

PASCUAL LEONE A M. Características endocrinas fetales. Anormalidades congénitas. En: Herrera E. *Bioquímica Perinatal (Aspectos básicos y patológicos)*. Madrid:Fundación Ramón Areces, 1988: 726-753.

PEARCE C J, Byfield P G H. Free thyroid hormone assays and thyroid function. *Ann Clin Bioch* 1986; 23:230-37.

PECK R W, Price D E, Lang G D. Birthweight of babies born to mothers with type I Diabetes: Is it related to blood glucose in the first trimester? *Diabetic Med* 1991; 8:258-262.

PENNEY M D, O'Sullivan D J. Total or free Thyroxin as a primary test of thyroid function. *Clin Chem* 1987; 33:170-171.

PENNY R, Spencer C, Frasier D, Nicoloff J T. Cord serum thyroid-stimulating hormone and thyroglobulin levels decline with increasing birth weight in newborns. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1984; 59:979-985.

PENNY R, Sims M E, Campbell W G, Spencer W C, Nicoloff J T. Thyroid indices in arterial and venous cord blood: significantly greater levels of reverse triiodo-thyronine in venous blood than in arterial blood. *Metabolism* 1986; 35:645-648.

PEPE G J, Wadell B J, Albrecht E D. Effect of estrogen on

pituitary peptide-induced dehydroepiandrosterone secretion in the baboon fetus at midgestation. *Endocrinology* 1989; 125:1519-1524.

PEPE G J, Albrecht E D. Regulation of fetal adrenal cortex. *Endocrinol Rev* 1990; 11:151-176.

PEREIRA L, Navarro M A, Roca M, Fuentes Arderiu X. Within-subject variation of thyroxin and triiodothyronine concentrations in serum. *Clin Chem* 1991; 37:772-773.

PERETTI E, Maguelone G F. Pattern of plasma dehydroepiandrosterone sulfate levels in humans from birth to adulthood: evidence for testicular production. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47:572-577.

PERRY L, Hickson R, Obiekwe B C, Chard T. Maternal oestriol levels reflect placental function rather than foetal function. *Acta Endocrinol* 1986; 111:563-566.

PETERSON R. Corticosteroids and corticotropins. En: Fuchs F, Klopper A. *Endocrinology of Pregnancy*. Philadelphia:Harper & Row, 1983: 113-143.

PHILLIPS L S, Vassiloupoulou-Sellin R. Somatomedins. *New Eng J Med* 1980; 302:371-377.

POLK D H, Reviczky A, lam R W, Fisher D A. Thyrotropin releasing hormone in ovine fetus: ontogeny and effect of thyroid hormone. *Am J Physiol* 1991; 260:E53-E58.

POLO M J, Ricós C, Catalán R, Juvany R. Aplicación clínica de los datos de variabilidad biológica de las hormonas tiroideas. *Quim Clin* 1991; 10:241.

PORRECO R P, Bloch C A. Fetal blood sampling in the management of intrauterine thyrotoxicosis. *Obstet Gynecol* 1990; 76:509-512

PRÉ J. La Transferrine. *Path Biol* 1989; 37:222-235.

PRICE A, Griffiths H, Morris B W. A longitudinal study of thyroid function in pregnancy. *Clin Chem* 1989; 35: 275-278.

PRICE A, Griffiths H, Morris B W. A longitudinal study of thyroid function in the last eight weeks of pregnancy. *Clin Chem* 1990; 1385-6.

PROCIANOY R S, Cecin S K G. Umbilical cord dehydroepiandrosterone sulfate and cortisol levels in preterm infants born to pre-eclamptic mothers. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75:279-282.

PROCIANOY R S, Giacomini C B, Oliveira L B. Fetal and neonatal

cortical adrenal function in birth asphyxia. Acta Paediatr Scand 1988; 77:671-674.

RADUNOVIC N, Dumez Y, Nastic D, Mandelbrot L, Domergues M. Thyroid function in fetus and mother during the second half of normal pregnancy. Biol Neonate 1991; 59:139-148.

RAMSDEN D B, Sheppard M C, Sawers R S, Smith S C H, Hoffenberg R. Serum free thyroxine concentrations in normal euthyroid subjects and ones with high serum thyroxine binding globulin concentration. Clin Chim Acta 1983; 130:211-217.

RAPPAPORT R, Prevot C, Czernichow P. Somatomedin activity and growth hormone secretion. Acta Paediatr Scand 1980; 69:37-41.

RASMUSSEN N G, Hornnes P J, Hegedüs L. Ultrasonographically determined thyroid size in pregnancy and postpartum: The goitrogenic effect of pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1216-1220.

RASMUSSEN N G, Hornnes P J, Hoier-Madsen M, Feldt-Rasmussen U, Hegedüs L. Thyroid size and function in healthy pregnant women with thyroid autoantibodies. Relation to development of postpartum thyroiditis. Acta Endocrinol 1990; 123:395-401.

RATELIFFE W A, Felicity Stewart M. Diagnostic performance of two new analog assays for free thyroxin. Clin Chem 1986; 32: 2124-25.

REED LARSEN P. Maternal thyroxine and congenital hypothyroidism. New Eng J Med 1989; 321:45-46.

REED M J, James V H T. Regulation of steroid synthesis and metabolism by growth factors. Clin Endoc 1989; 31: 511-525.

RICOS J. Quality goals for hormone testing. Ann Clin Biochem 1990; 27:353-358.

RINGLER G E, Strauss III J F. In vitro systems for the study of human placental endocrine function. Endocrine Rev 1990; 11: 105-109.

RODECK C H, Nicolini U. Physiology of the mid-trimester fetus. Br Med Bull 1988; 44:826-849.

RODIN A, Duncan A, Quartero H W P, Pistofidis G, Mashiter G, Whitaker K, Crook D, Stevenson J C, Chapman M G, Fogelman I. Serum concentrations of Alkaline Phosphatase isoenzymes and Osteocalcin in normal pregnancy. J Clin Endocrinol Metabol 1989; 68:1123-1127.

RODRIGUEZ ESPINOSA J, Cortés Rius M, Ordoñez Llanos J, Perez

Gallofré A, Queraltó J, Gonzalez Sastre F. Valoración técnica y clínica de dos procedimientos de RIA para la determinación de tiroxina libre en suero. *Endocrinología* 1988; 36:49-56.

ROSENFELD R L. Role of androgens in growth and development of the fetus, child and adolescent. *Adv in Ped* 1972; 19:171-213.

ROSSI J F. Tissue osseux et cancer. *Path Biol* 1990; 1:69-79.

ROTI E, Fang Sh, Green K, Braverman L, Emerson Ch. Inner ring deiodination of thyroxine and 3,5,3'-triiodothyronine by human fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147:788-792.

ROTI E, Robuschi G, Alboni A, D'Amato L, Montermini M, Gardini E, Salvi M, Borciani E, Dall'Aglio E, Bisi S, Zammarchi G, Lasagni R, Gnudi A, Braverman L E. Human fetal prolactin but not thyrotropin secretion is decreased by bromocriptine. *Acta Endocrinol* 1986; 112:35-42.

ROTI E. Regulation of thyroid stimulating hormone (TSH) secretion in the fetus and neonate. *J End Inv* 1988; 11:145-158.

ROTI E, Gardini E, Minelli R. Thyroid function by different commercially available free thyroid hormone measurement kits in term pregnant woman and their newborns. *J Endocrinol Invest* 1991; 14:1-9.

ROTTER J I, Wng L, Lifrack E T, Parker L N. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism* 1985; 34:731-736.

RUIZ DE OÑA C, Morreale de Escobar G, Calvo R, Escobar del rey F. Thyroid hormones and 5'-deiodinase in the rat fetus late in gestation: effects of maternal hypothyroidism. *Endocrinology* 1991; 128:422-432.

RUTANEN E M, Pekonen F. Insulin-like growth factors and their binding proteins. *Acta Endocrinol* 1990; 123:7-13.

SAAMAN N A, Schultz P N, Johnston D A, Creasy R W, Gonik B. Growth hormone, somatomedin C, and nonsuppressible insulin-like activity levels compared in premature, small, average birth weight, and large infants. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:1524-1528.

SADLER T W, Hunter III E S, Balkan W, Horton W E. Effects of maternal diabetes on embryogenesis. *Am J Perinat* 1988; 4:319-26.

SAJOUS CH, Goto M, Fitzgerald M, Anderson C L, Craft W, Hurley R M, Zeller W P. Cord blood thyrotropin screening for congenital hypothyroidism. *Ann Clin Lab Science* 1991; 21:426-429.

SALTZMAN D H, Barbieri R L, Frigoletto F D. Decreased fetal cord prolactin concentration in diabetic pregnancies. *Am J Obst Gynecol* 1986; 1035-1038.

SANCHEZ UFARTE M C, Albisu M, Escofet M A, Potau N. Valores de osteocalcina en niños con hipotiroidismo congénito. *Endocrinología* 1990; 37:297-300.

SAPIN R, Schlienger J L, Grunenberg F, Gasser F, Chambron J. In vitro and in vivo effects of increased concentrations of free fatty acids on free thyroxine measurements as determined by five assays. *Clin Chem* 1990; 36:611-13.

SARA V R, Hall K. Somatomedinas y el feto. *Clin Obstet Gynecol* (edición española) 1980; 3:781-795.

SASAKI A, Liotta A S, Luckey M M, Margioris A N, Sudda T, Krieger D T. Immunoreactive corticotropin releasing factor is present in human maternal plasma during the third trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:812-814.

SAVA L, Délange F, Belfiore A, Purrello F, Vigneri R. Transient impairment of thyroid function in newborn from an area of endemic goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59:90-95.

SAVA L, Tomaselli F, Belfiore A, Vigneri R. Serum thyroglobulin levels are elevated in newborns from iodine-deficient areas. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62:429-432.

SCANLON M F, Rees Smith B, Hall R. Thyroid stimulating hormone: Neuroregulation and clinical applications. *Clin Sci Mol Med* 1978; 55:1-10.

SEIDMAN D S, Ever-Hadani P, Stevenson D K, Slater P, Harlap S, Gale R. Birth order and birth weight reexamined. *Obstet Gynecol* 1988; 72:158-162.

SEPKOVIC D W, Haley N J, Wynder E L. Thyroid activity in cigarette smokers. *Arch Int Med* 1984; 144:501-503.

SERON-FERRÉ M, Taylor N F, Rotten D, Koritnik D R, Jaffe R B. Changes in fetal rhesus monkey plasma dehydroepiandrosterone sulfate: relationship to gestational age, adrenal weight and preterm delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:1173-1178.

SHAMBAUGH G III, Kubek M, Wilber J F. Thyrotropin releasing hormone activity in the human placenta. *J Clin End Metab* 1979; 48:483-486.

SHIBASAKI T, Odagiri E, Shizume K, Ling N. Corticotropin-releasing factor-like activity in human placental extracts. *J*

Clin Endocrinol Metabol 1982; 55:383-386.

SHIKY Y. A study on the changes with age in thyroid function during infancy, childhood and adolescence. Nippon Naibunpi gakkai Zasshi 1986; 62:169-187.

SIITERI P K, Mac Donald P C. Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 1966; 26:751-761.

SIJMONS E A, Vervest H A M, Kerkhof M, Reuwer P, Bruinse H W. The performance of a simple scoring system screening for low birthweight infants for gestation in unselected pregnant population. Acta Obstet Gynecol Scand 1989a; 68:693-697.

SIJMONS E A, Reuwer P J H M, Van Beek E, Bruinse H W. The validity of screening for small-for-gestational age and low-birth-weight for length infants by Doppler ultrasound. Br J Obst Gynecol 1989b; 96:557-561.

SIMONI M, Velardo A, Montanini V, Fustini F, Seghedoni S, Marrama P. Circannual rhythm of plasma thyrotropin in middle-aged and old euthyroid subjects. Horm Res 1990; 33:184-189.

SINADOVIC J, Savin S, Micic J M. Some characteristics of soluble thyroid proteins in human fetus during morphogenesis of follicular structure. Exp Clin Endocrinol 1986; 88:346-354.

SIZONENKO P C. Endocrinologie Périnatale. En: Réler J P, Laugier J, Salle B L. Médecine Périnatale (Foetus et nouveau-né). Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1989: 511-523.

SKARE S, Hanssen K F, Norman N. Plasma somatostatin is elevated in primary hypothyroidism compared with hyperthyroidism. Acta Endocrinol 1986; 111:331-335.

SKJÖLDEBRAND S L, Brundin S, Carlström A, Petterson T. Thyroid associated components in serum during normal pregnancy. Acta Endocrinol 1982; 100:504-511.

SKJÖLDEBRAND S L, Brundin J, Carlström K, Carls-Carlström A. Oestrogen and thyroxine binding globulin levels in early normal pregnancy. Acta Endoc 1987; 114: 298-304.

SLACK J M W. Peptide regulatory factors in embryonic development. Lancet 1989; 1312-15.

SMITH S C H, Bold A M. Interpretation of in vitro thyroid function test during pregnancy. Br J Obst Gyn 1983; 90:532-534.

SNOW M H L. Environmental influences on fetal growth: effects

and consequences. En:Sharp F, Fraser R B, Milner R D G. Fetal Growth. London: Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 1989:115-125.

SPENCER C A. The comparative clinical value of free T4 estimation using different methodological approaches. NucCompact 1985; 116:321-327.

STERLING K, Lazaris J H. The thyroid and its control. Ann Rev Physiol 1977; 39:349-371.

STEWART D E, Psych D, Addisson A M, Robinson G E, Joffe R, Burrow G N, Olmsted M P. Thyroid function in psychosis following childbirth. Am J Psychiatry 1988; 145: 1579-1581.

STHANKE N, Stenzel E, Hellwege. Thyroid function in prematures with respiratory distress syndrome (RDS). Acta Endocrinol 1986; 279P:354-360.

STOCKIGT J R, Stevens V, White E L, Barlow J W. "Un-bound analog" radioimmunoassays for free thyroxin measure the albumin-bound hormone fraction. Clin Chem 1983; 29:1408-1410.

SULYOK E, Dörr H G, Erti T, Gyódi G. Postnatal course of plasma levels of adrenocortical steroids in premature infants with and without NaCl supplementation. Eur J Ped 1988; 148:257-261.

SUMIDA C, Pasqualini J R. Le facteur de croissance épidermique induit le récepteur de la progésterone dans les cellules de l'utérus foetal en culture:Effect des anti-oestrogènes. Path Biol 1989; 37:827-830.

SURKS M I, Chopra I J, Mariash C N, Nicholof J T, Solomon D H. American Thyroid Association Guidelines for use of laboratory test in thyroid disorders. JAMA 1990; 11:1529-1532.

SUSA J B, Widness J A, Hintz R, Liu F, Sehgal P, Schwartz R. Somatomedins and insulin in diabetic pregnancies:effects on fetal macrosomia in the human and rhesus monkey. J Clin Endocrinol Metabol 1984; 58:1099-1105.

SUZUKI A, Haashino M, Chiba H, Saito H, Notake Y, Yanaihara T, Nakayama T. Correlation between the levels of catecholamines (noradrenaline, adrenaline) and adrenal steroids (DHA-S, cortisol) in maternal and fetal blood during pregnancy and labor. Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi 1989; 65:704-714.

TAKAYAMA C, Ichimaru S, Ito M, Nakayama M, Maeyama M, Miyakawa I. Unconjugated estradiol, estriol and total estriol in maternal peripheral vein, cord vein and cord artery serum at delivery in pregnancies with intrauterine growth retardation. Endocrinol Jpn 1983; 30:155-162.

TAMAKI H, Amino N, Takeoka T, Miyai K, Tanizawa O. Thyroxine requirement during pregnancy for replacement therapy of hypothyroidism. *Obstetric Gynecol* 1990; 76: 230-233.

TANNER J M. A history of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press, 1981a: 1-402.

TANNER J M. Human biology and the study of blood disorders: the European longitudinal growth studies. En: A history of the study of human growth. Cambridge: Cambridge University Press, 1981b: 371-379.

THIERRY M, De Boever J, Merchiers E, Martens G. Hormones and cervical ripening. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1251-1252.

THOMAS A L, Krane E J, Nathanielsz P W. Changes in the fetal thyroid axis after induction of premature parturition by low dose continuous intravascular cortisol infusion to the fetal sheep at 130 days of gestation. *Endocrinol* 1978; 103:17-23.

THOMPSON A M, Billewicz W Z. The assesment of fetal growth. *J Obstet Gynaecol Brith Cwlth* 1968; 75:903-904.

THORPE-BEESTON J G, Kypros M, Nicolaides H, Felton CV, Butler J, Mac Gregor A. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *New Eng J Med* 1991a; 324:532-536.

THORPE-BEESTON J G, Nicolaides K H, Snijers R J M, Butler J, Mc Gregor A M. Fetal thyroid-stimulating hormone response to maternal administration of thyrotropin-releasing hormone. *Am J Obstet Gynecol* 1991b; 164:1244-1245.

THORPE-BEESTON J G, Nicolaides K H, Gosden C M, Mc Gregor A M. Thyroid function in fetuses with chromosomal abnormalities. *Br Med J* 1991c; 302:628.

THORPE-BEESTON J G, Nicolaides K H, Snidjers R J M, Felton C V, Vyas S, Campbell. Relations between the fetal circulation and pituitary-thyroid function. *Br J Obstet Gynaecol* 1991d; 98:1163-1167.

THOULON J M, Domenichini Y, Chatelain P. Croissance du foetus in utero. En: Rélier J P, Laugier J, Salle B L. *Médecine Périnatale (Foetus et nouveau-né)*. Paris: Flammarion Médecine Sciences, 1989: 8-15.

TOFT A D. Use of sensitive immunoradiometric assay for thyrotropine in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:1035-1042 .

TONOOKA N, Greer M A. Evidence that control of fetal thyrotropin secretion is independent of both the fetal and maternal hypothalamus. *Endocrinol* 1978; 102:852-858.

TORRES J. Crecimiento Fetal. En:Pérez Sánchez A. *Perinatología*. Santiago-Chile:Publicaciones Técnicas Mediterráneo,1984: 17-24.

TRAISH A M, Wotiz H H. Prostatic epidermal growth factor receptors and their regulation by androgens. *Endocrinol* 1987; 121:1461-1467.

TREADWELL M C, Eden R. Preterm labor:Prediction,prevention,and treatment. En:Rathi M. *Current Perinatology*.Vol II. New York: Springer-Verlag, 1989:44-49.

TSENG Y, Burman K D, Schaudies P, Ahmann A J, D'Avis J, Geelhoed G W, Wartofsky L. Effects of epidermal growth factor on thyroglobulin and adenosin 3',5'-monophosphate production by cultured human thyrocytes. *J Clin Endocrinol Metabol* 1989; 69:771-775.

UNDERWOOD L E, D'Ercole A J. Insulin and insulin-like growth factors/somatomedins in fetal and neonatal development. *Clin Endocrinol Metab* 1984; 13:69-89.

URBAN J,Ragwan T, Lawdansky M, Akkerlund T. Dopamine influence on human uterine activity at term pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1982; 89:451-455.

VAN DROOGENBROECK J, Vermeulen A. Plasma androstenediol glucoronide levels during pregnancy. *Clin Endocrinol* 1988; 31: 425-429.

VANCE M L. Growth-hormone-releasing hormone. *Clin Chem* 1990; 36:415-420.

VANDERBORGHT J, Smitz J, Van Seirtghem A C. Performance of the Simultrac Free T4/TSH assay during pregnancy and treatment with amiodarone. *Clin Chem* 1988; 34:2387-2388.

VIJVODIC Lj, Sulovic V, Tulic. Thyroid gland function during pregnancy. *Srp Arh Celok Lek* 1990; 118:5-6.

VIRTANEN M, Mäenpää J, Pikkarainen J, Pitkänen L, Perheentupa J. Aetiology of congenital hypothyroidism in Finland. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78:67-73.

VOSMAR M B J G, Jongasma H W, Van Dogen P W J. The value of ultrasonic placenta grading:No correlation with intrauterine growth retardation or with maternal smoking. *J Perinat Med* 1989; 17:137-143.

VULSMA T, Gons M H, de Vijder J J M. Maternal-fetal transfer of thyroxine in congenital hypothyroidism due to a total organification defect or thyroid agenesis. *New Eng J Med* 1989; 321:13-16.

VYTISKA-BINSTORFER E, Huber J C, Spona J. Correlation of maternal androgens in early and late pregnancy. A correlation with fetal size and sex. *Zentralbl Gynakol* 1988; 110:488-493.

WALSH S W, Ducsay Ch A, Novy M J. Circadian hormonal interactions among the mother, fetus and amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 150:745-753.

WALLACE A M, Aitken S, Duffy F A, Fraser W D, Beastall G H. Measuring free thyroxin by using magnetic antibody containing microcapsules. *Clin Chem* 1990; 36:614-619.

WEBER T H, Käpyaho K, tanner P. Endogenous interference in immunoassays in clinical chemistry. A review. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 201:77-82.

WEEKE J, Dybkjaer L, Granglie K, Eskjaer Jensen S, Kjaerulf. A longitudinal study of serum TSH, and total and free iodothyronines. *Acta Endocr* 1982; 101:531-537.

WEMAU J L. Les thyroïdites du postpartum: thyroïdites silencieuses. *La Presse Med* 1991; 20:601-606.

WENNERGREN M, Wennergren G, Vilbergsson G. Obstetric characteristics and neonatal performance in a four-year small for gestational age population. *Obstet Gynecol* 1988; 72:615-620.

WENSTROM K D, Weiner C P, Grant S S. Prenatal diagnosis of fetal hyperthyroidism using fenipuncture. *Obstet Gynecol* 1990; 76:513-517.

WENZEL K W. Pharmacological interference with in vitro test of thyroid function. *Metabolism* 1981; 30:717-732.

WESTERGAARD J G, Teisner B, Hau J, Grudzinskas J G. Placental protein measurements in complicated pregnancies. I. Intrauterine growth retardation. *Br J Obst Gyn* 1984a; 91:1216-1223.

WESTERGAARD J G, Teisner B, Hau B, Grudzinskas J G. Placental protein measurements in complicated pregnancies. II. Pregnancy related hypertension. *Br J Obst Gyn* 1984b; 91:1224-1229.

WESTERGAARD J G, Teisner B, Hau J, Grudzinskas J G. Placental protein measurements in complicated pregnancies. III. Premature labour. *Br J Obst Gyn* 1984c; 91:1230-1233.

WILKE T J. Five kits for estimating free thyroxine concentra-

tion in serum evaluated, and correlated with other indices to thyroid status. Clin Chem 1982; 28:2051-56.

WILKE T J. Diagnostic value of three methods for assessing free thyroxine in pregnancy. Ann Clin Bioch 1983; 20:60-61.

WILKE T J. Estimation of free thyroid hormone concentrations in the clinical laboratory. Clin Chem 1986; 32:585-592.

WILKER R E, Fleishman A R, Saenger P, Pan Surks M I. Thyroid hormone levels in diabetic mothers and their neonates. Am J Perinat 1984; 1:259-262.

WILKINS T A , Midgley J E, Barron N. Comprehensive study of a thyroxin-analog-based assay for free thyroxin ("Amerlex FT4"). Clin Chem 1985; 31: 1644-1653.

WILSON E A, Jawad M J, Dickson L R. Suppression of human chorionic gonadotropin by progestational steroids. Am J Obstet Gynecol 1980; 136:708-713.

WILSON D M, Bennet A, Adamson D, Nagashima R J, Liu F, de Natale M L, Hintz R L, Rosenfeld R G. Somatomedins in pregnancy: A cross-sectional study of insulin-like growth factors I and II and somatomedin peptide content in normal human pregnancies. J Clin Endocrinol Metabol 1982a; 55:858-861.

WILSON D, Hopper A, Mac Dougall R, Bayer M, Hintz R, Stevenson D, Rosenfeld R. Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. J Ped 1982b; 101: 113-117.

WILLIAMS G R, Neuberger J J M, Franklin J A, Sheppard M C. Thyroid hormone receptor expression in the "sick euthyroid" syndrome. Lancet 1989; 23:1477-1480.

WILLIAMS R H. La placenta y sus hormonas. En: Williams R H. Obstetricia. Barcelona: Salvat Editores S A, 1973a: 124-171.

WILLIAMS R H. Desarrollo morfológico y funcional del feto. En: Williams R H. Obstetricia. Barcelona: Salvat Editores S A, 1973b: 172-203.

WINTERS W J, Olivier Ch, Colston Ch, Mac Donald PC, Porter J C. Plasma ACTH levels in the human fetus and neonate as related to age and parturition. J Clin End Met 1974; 39:269-73.

WITHERAPON L, Said El Shami A, Shuler S E, Neely H, Sonnenmaker R, Gilbeert S S, Alyes K. Chemically blocked analog assays for free thyronines. I. The effect of chemical blockers on T4 analog and T4 binding by albumin and by thyroxin-binding globulin. Clin Chem 1988a; 34:9-16.

WITHERAPON L, Said El Shami A, Shuler S E, Neely H, Sonnenma-

ker, S S Gilbeert, K Alyes. Chemically blocked analog assays for free thyronines. II. Use of equilibrium dialysis to optimize the displacement by chemical blockers of T4 analog and T3 analog from albumin while avoiding displacement of T4 and T3 from thyroxin binding globulin. *Chem* 1988b; 34:17-23.

WOLFE D A, Patel S P, Campbell E A, Linton E A, Anderson J, Lowry P J, Jones M T. Plasma corticotrophin releasing factor (CRF) in normal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988a; 95:997-1002.

WOLFE D A, Patel S P, Linton E A, Campbell E A, Anderson J, Dornhorst A, Lowry P J, Jones M T. Plasma corticotrophin releasing factor (CRF) in abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1988b; 95:1003-1006.

WOLFE D A, Petruckevitch A, Quartero R, Carabell P, Poston L, Kerkez S, Campbell E, Lowry P J L, Linton E A. The rate of rise of corticotrophin releasing factor and endogenous digoxin-like immunoreactivity in normal and abnormal pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1990; 97: 832-837.

WOODS R J, Sinha A K, Ejkins R P. Uptake and metabolism of thyroid hormones by the rat foetus in early pregnancy. *Clin Sci* 1984; 67:359-363.

WU S, Klein A H, Chopra I J, Fisher D A. Alterations in tissue thyroxine-5'-monodesiodating activity in perinatal period. *Endocrinology* 1978; 103:235-239.

YOGMAN M W, Kraemer H C, Kindlon D, Tyson J E, Casey P, Gross R T. Identification of intrauterine growth retardation among low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 1989; 115:799-807.

YOSHIDA K, Suzuji M, Sakurada T, Shinkawa O, Takahashi T, Furashi N, Kaise N, Kitakoa H, Fukazawa H, Nomura T, Itagaki Y, Yamamoto M, Saito S and Yoshinaga K. Human Placental Thyroxine Inner ring Monodeiodase in complicated pregnancy. *Metabolism* 1985; 34:535-538.

YOSHIDA K, Suzuki M, Sakurada T, Takahashi T, Furuhashi N, Yamamoto M, Saito S, Yoshinaga K. Measurement of thyroid hormone concentrations in human placenta. *Horm Metab Res* 1987; 19:130-133.

YOSHIKAWA N, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshimura M, Sawaragi S, Horikoshi Y, Sawaragi S, Inada M. Thyroid stimulating activity in sera of normal pregnant women. *J Clin End Met* 1989; 69:891-895.

YOSHIKAWA N, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshimura M, Inada M. Longitudinal study of thyroid stimulating activity in sera of

a normal pregnant woman. *Horm Met Res* 1990a; 22:652-653.

YOSHIKAWA N, Nishikawa M, Horimoto M. Human chorionic gonadotropin promotes thyroid growth via thyrotropin receptors in FTRL-5 cells. *Endocrinol Jpn* 1990b; 37:639-648.

YOSHIMURA M, Nishikawa M, Horimoto M, Yoshikawa N, Sawaragi, Horikoshi Y, Sawaragi I, Inada M. Thyroid stimulating activity of human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women. *Acta Endocrinol* 1990; 123: 277-281.

YOSHIMURA M, Nishikawa M, Yoshikawa N, Horimoto M, Toyoda N, Sawaragi I, Inada M. Mechanism of thyroid stimulation by human chorionic gonadotropin in sera of normal pregnant women. *Acta Endocrinol* 1991; 124:173-178.

YUEN HO B, Mincey E K. Human chorionic gonadotropin, prolactin, estradiol and dehydroepiandrosterone sulfate concentration in cord blood of premature and term new-born infants: Relationship to the sex of the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:896-400.

ZAKARIJA M, Mc Kenzie J M, Edison M S. Transient neonatal hypothyroidism: characterization of maternal autoantibodies to the thyrotropin receptor. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 70:1239-1246.

ZUIDEMA L J, Khan-Dawood F, Dawood Y, Work B A. Hormones and cervical ripening: Dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, estradiol and progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:1252-1254.