



ORIGINAL

Función tiroidea en el recién nacido prematuro con edad gestacional igual o menor a 32 semanas[☆]



Alicia Montaner-Ramón^{a,*}, Susana Hernández-Pérez^a, Ariadna Campos-Martorell^b, Marta Ballesta-Anguiano^c, María Clemente-León^b y Félix Castillo-Salinas^a

^a Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España

^b Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Hospital Riviera-Chablais, Rennaz, Suiza

Recibido el 29 de septiembre de 2020; aceptado el 29 de octubre de 2020

Disponible en Internet el 23 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

Función tiroidea;
Prematuridad;
Pequeño para la edad gestacional;
Tirotropina;
Tiroxina

Resumen

Introducción: El recién nacido (RN) prematuro (RNPT) tiene mayor riesgo de disfunción tiroidea que el recién nacido a término (RNAT). Esta alteración puede pasar desapercibida en el cribado neonatal por una elevación tardía de tirotropina (TSH) en estos pacientes.

Objetivo: Evaluar la función tiroidea en la segunda semana de vida en RNPT menores a 32 semanas de gestación (SG) e identificar factores asociados con la alteración de esta.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo que incluye RNPT de igual o menos de 32 SG, a los que se realizó función tiroidea. Se analizaron los valores de tiroxina (T4L) y TSH y su relación con variables perinatales y de evolución neonatal.

Resultados: Se presentaron 358 pacientes con edad gestacional (EG) mediana de 29,3 semanas y peso al nacimiento (PN) de 1.127 gramos. Se encontró correlación lineal entre T4L y el PN (coeficiente de correlación (R) 0,356; $p < 0,001$) y la EG ($R = 0,442$; $p < 0,001$). Los valores de TSH se asociaron con ser pequeño para la edad gestacional (PEG 5,3 mU/L [1,5 a 37]; no PEG 2,89 mU/L [0,2 a 19,5]; $p < 0,001$), al soporte inotrópico (Sí 3,98 mU/L [0,6 a 22,9]; No 3,16 mU/L [0,2 a 37]; $p = 0,019$) y al PN ($R = -0,249$; $p < 0,001$). Recibieron tratamiento sustitutivo con levotiroxina nueve pacientes (2,5%), seis de los cuales fueron PEG.

Conclusiones: El análisis de la función tiroidea en la segunda semana de vida permite identificar RNPT asintomáticos con riesgo de presentar alteración de la función tiroidea. Los RN PEG tienen un riesgo más elevado de disfunción tiroidea.

© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Presentaciones a Congresos: Presentado como comunicación oral en el XXVI Congreso de Neonatología y Medicina perinatal de la Sociedad Española de Neonatología (septiembre 2017, Zaragoza).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: amontaner@vhebron.net (A. Montaner-Ramón).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.10.023>

1695-4033/© 2020 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Thyroid function;
Prematurity;
Small for gestational
age;
Thyrotropin;
Thyroxine

Thyroid function in < 32 weeks gestation preterm infants**Abstract**

Introduction: Preterm newborns (PN) have a higher risk of thyroid dysfunction than term newborns (TN). This condition may go unnoticed in neonatal screening due to a late elevation of thyrotropin (TSH) in these patients.

Objective: Evaluate thyroid function in the second week of life in PN of < 32 weeks gestation (WG), and to identify factors associated to its alteration.

Patients and methods: A retrospective study was performed in neonates of < 32 weeks gestation (WG), in whom thyroid function was determined. An analysis was performed on thyroxine (T4L) and TSH levels, as well as their association with perinatal and neonatal outcomes.

Results: The study included a total of 358 patients with mean gestational age (GA) of 29.3 weeks, and mean birth weight (BW) 1127 grams. A linear correlation was found between T4L and BW (correlation coefficient (R) 0.356; $p < 0.001$) and GA (R = 0.442; $p < 0.001$). TSH values were associated with small for gestational age (SGA 5.3 mU/L [1.5-37]; non-SGA 2.89 mU/L [0.2-19.5]; $p < 0.001$), inotropic support (Yes 3.98 mU/L [0.6-22.9]; No 3.16 mU/L [0.2-37]; $p = 0.019$) and BW (R = -0.249; $p < 0.001$). Nine (2.5%) patients were treated with levothyroxine, of whom six were SGA.

Conclusions: Thyroid function analysis in the second week of life helps to identify asymptomatic newborns with risk of thyroid dysfunction. SGA newborns are at higher risk of thyroid function alterations.

© 2020 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Las hormonas tiroideas son necesarias para el normal crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como para la maduración ósea, pulmonar y cardiaca a lo largo de la vida fetal y neonatal¹⁻³.

El aumento de la supervivencia de los recién nacidos (RN) prematuros (RNPT) en los últimos años, ha llevado a investigar con más interés determinadas patologías asociadas con la prematuridad, entre ellas las alteraciones de la función tiroidea.

La aparición de disfunción tiroidea en los RNPT es relativamente más frecuente que en el recién nacido a término (RNAT) y presenta mayor incidencia a menor edad gestacional (EG) y peso al nacimiento (PN) y a mayor gravedad de la patología neonatal³⁻⁵.

La etiología de la disfunción tiroidea en el RNPT no está clara y podrían contribuir factores como la interrupción del paso transplacentario de tiroxina al feto, la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y de la síntesis y metabolismo de las hormonas tiroideas, una ingesta insuficiente de yodo a través de la leche materna o de fórmula y una mayor susceptibilidad del prematuro a la sobrecarga yodada⁶⁻⁸. Además, las alteraciones de la función tiroidea se han asociado con el retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), con nacer pequeño para la edad gestacional (PEG), con el líquido amniótico meconial, con el sexo masculino y con la administración de fármacos como cafeína, dopamina o glucocorticoides^{5,9}.

Los niveles bajos de hormonas tiroideas, durante un período crítico para el desarrollo del sistema nervioso central (SNC), podrían influir negativamente en la evolución

cognitiva y psicomotriz de estos pacientes, ya de por sí en riesgo a causa de la prematuridad y de sus complicaciones asociadas.

Se han descrito diferentes alteraciones de la función tiroidea en el RNPT, como la hipotiroxinemia de la prematuridad (caracterizada por niveles bajos de tiroxina libre (T4L) con hormona estimulante del tiroides o tirotrópina (TSH) normal o disminuida), el hipotiroidismo congénito primario (permanente o transitorio) y el hipotiroidismo hipotálamo-hipofisario o central^{6,10}.

El hipotiroidismo congénito transitorio y la hipotiroxemia de la prematuridad son más frecuentes en el RNPT que en RNAT, mientras que la incidencia de hipotiroidismo congénito permanente y de hipotiroidismo central es similar en ambos grupos^{4,11-13}. Sin embargo, la patología tiroidea puede pasar desapercibida en el cribado neonatal realizado mediante la prueba del talón en el plazo de las 48 a las 72 horas de vida, si se lleva a cabo mediante detección de TSH. Esto es debido a que, en el RNPT, por la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario y la influencia de la patología y sus medidas terapéuticas, la elevación de la TSH puede ser más tardía^{7,13-15}.

Muchos centros y sociedades recomiendan realizar un segundo cribado entre la segunda y cuarta semana de vida, a pesar de obtener una prueba del talón normal, para evitar que estos pacientes queden sin detectar y pierdan la oportunidad de recibir un tratamiento adecuado¹⁵⁻¹⁸. Para algunos autores, la utilidad de esta determinación es controvertida, ya que la mayor parte de los pacientes diagnosticados de esta forma presentan un hipotiroidismo leve, que además suele ser transitorio, resolviéndose en pocos meses, por lo que consideran que la necesidad de tratamiento es

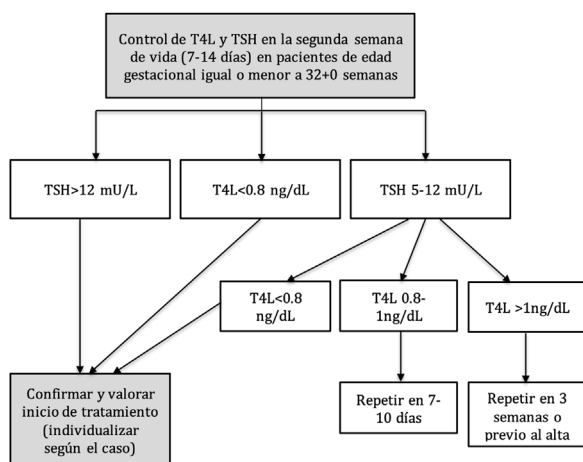


Figura 1 Protocolo de control de la función tiroidea en los prematuros con edad gestacional igual o menor de 32 semanas en nuestro centro.

discutible. Sin embargo, también se han descrito casos de hipotiroidismo congénito permanente en RNPT diagnosticados más tardíamente y con un cribado por prueba del talón normal^{15,19,20}. Por otro lado, para los autores que defienden esta determinación tardía, tampoco están claros ni el momento óptimo de realización, ni el punto de corte de T4 y TSH para decidir el inicio del tratamiento^{5,7,13-16}.

El objetivo del presente trabajo fue valorar la función tiroidea en la segunda semana de vida en nuestra población de RNPT, evaluar la utilidad del cribado e identificar factores asociados con la alteración de la función tiroidea.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó a todos los RNPT de igual o menos de 32 semanas de gestación (SG), ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Vall d'Hebron durante un período de tres años. Se ha incluido a prematuros nacidos entre el primero de enero del 2015 y el 31 de diciembre del 2017, para asegurar un seguimiento posterior hasta al menos los dos años de vida.

Se excluyó a los pacientes que fallecieron antes de realizar una primera determinación de la función tiroidea, a aquellos que fueron trasladados a nuestra unidad desde otros centros con más de 14 días de vida o desde nuestro centro a otros hospitales con menos de dos semanas y a aquellos a los que, por cualquier motivo, no se les realizara la analítica dentro del período protocolizado (principalmente inestabilidad hemodinámica o insuficiencia respiratoria grave).

El protocolo de seguimiento de la función tiroidea de nuestro centro incluye la determinación de TSH y T4L en la segunda semana de vida (entre los siete y los 14 días), a todos los pacientes nacidos con 32 + 0 SG o menos, mediante una analítica rutinaria en días laborales por la mañana. Se realizan controles posteriores si esta primera analítica no se considera normal según los valores establecidos por protocolo (fig. 1).

La extracción sanguínea se realiza mediante punción venosa y se procesa en el laboratorio hormonal del centro.

La indicación de tratamiento se realiza, de forma consensuada con la unidad de endocrinología pediátrica, en los pacientes que presentan una elevación persistente de la TSH por encima de 12 mU/L o una T4L inferior a 0,8 ng/dL. El tratamiento consiste en la administración de levotiroxina vía oral (salvo contraindicación absoluta para esta vía) y a una dosis inicial de 4 a 6 mcg/kg/día.

La unidad de endocrinología pediátrica realiza un seguimiento de todos los pacientes que se dan de alta en el tratamiento con levotiroxina, y en función de la evolución clínica y analítica, se valora la duración del mismo y la posibilidad de su retirada ambulatoria.

Para la obtención de los datos se revisaron las historias clínicas informatizadas de los pacientes a través de los programas SAP y Centricity Critical Care.

Se recogieron variables antenatales y del período neonatal inmediato (tipo de embarazo [único o gemelar], sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales y sulfato de magnesio, edad gestacional, antropometría al nacimiento, test de Apgar, tipo de reanimación en sala de partos y administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, hemorragia intraventricular, sepsis precoz y tardía, defunción) y las determinaciones seriadas de hormonas tiroideas (fecha de la analítica, valores de TSH y T4L), así como la indicación de tratamiento con levotiroxina, la fecha de inicio de este y la fecha de suspensión si esta se ha producido.

Se han considerado como PEG a aquellos RN que al nacimiento tuvieron un peso y/o longitud por debajo de -2 desviaciones estándar.

El estudio fue aprobado por el comité de investigación con medicamentos y la comisión de proyectos de investigación del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

Análisis estadístico

Toda la información se registró en una base de datos con el paquete estadístico SPSS Statistics 25.0 (IBM®) para Mac y fue analizada en la misma.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer las frecuencias, las medidas de tendencia central y las medidas de dispersión.

El estudio analítico se realizó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov y se usó la de Saphiro-Wilk para el análisis de normalidad de las variables cuantitativas, y para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizó la prueba *t* de Student y la de *U* de Mann-Whitney, según correspondiera para las variables cuantitativas. Para las cualitativas se utilizó χ^2 o la prueba exacta de Fisher.

Resultados

Características de los pacientes

El diagrama de inclusión de los pacientes se muestra en la figura 2. La muestra final fue de 358 pacientes (177 mujeres y 181 varones), con una EG mediana de 29,3 semanas (23,7 a 32) y un PN mediano de 1.127 gramos (380 a 2.650).

La tabla 1 refleja las características prenatales y de evolución neonatal de la muestra.

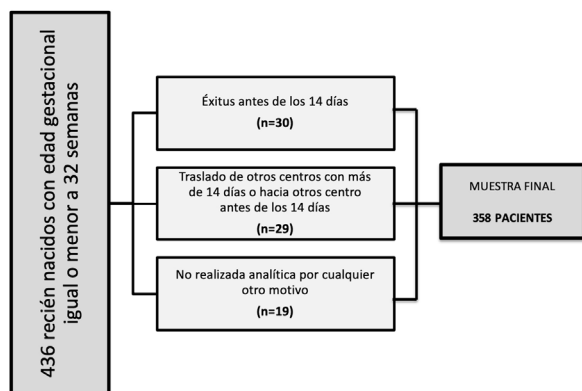


Figura 2 Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio.

Tabla 1 Características de la muestra

| | n (%) |
|--|-------------|
| Recién nacidos frutos de gestaciones múltiples | 113 (31,6%) |
| Edad gestacional menor a 28 + 0 semanas | 114 (31,8%) |
| Peso al nacimiento menor a 1.000 gramos | 127 (35,5%) |
| Pequeños para la edad gestacional | 61 (17%) |
| Corticoides prenatales (2 o más dosis) | 275 (76,8%) |
| Intubación en sala de partos | 72 (20,1%) |
| Necesidad de surfactante | 162 (45,3%) |
| Necesidad de ventilación mecánica | 128 (35,8%) |
| Necesidad de CPAP | 328 (91,6%) |
| Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo | 85 (23,7%) |
| Administración de dopamina | 59 (16,5%) |
| Sepsis vertical | 37 (10,3%) |
| Enterocolitis necrotizante (cualquier grado) | 27 (7,5%) |
| Sepsis nosocomial | 73 (20,4%) |
| Hemorragia intraventricular (cualquier grado) | 95 (26,5%) |
| Hemorragia intraventricular grave (grado III-infarto parenquimatoso) | 15 (4,2%) |
| Éxito | 10 (2,8%) |

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

Valores de hormonas tiroideas

La mediana de TSH en el plazo de 7 a 14 días de vida fue de 3,25 mU/L (0,2 a 37), mientras que la de T4L fue de 1,22 ng/dL (rango 0,51 a 2,2). Según los valores establecidos por el protocolo, se repitió la analítica por alteración de la primera, a 105 pacientes (29,3%). El tiempo transcurrido entre ambas analíticas fue variable en función de la magnitud de la alteración inicial, con una mediana de 15 días (24 horas a 45 días).

La [figura 3](#) muestra la distribución de los pacientes según los rangos establecidos por el protocolo.

Factores que afectan a la función tiroidea

Se encontró una asociación estadística entre los valores de T4L y el PN (coeficiente de correlación 0,356; $p < 0,001$) y la EG (coeficiente de correlación 0,442; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con el resto de variables estudiadas.

Los valores de TSH se asociaron de forma estadísticamente significativa con el antecedente de PEG (PEG 5,3 mU/L [1,5 a 37]; no PEG 2,89 mU/L [0,2 a 19,5]; $p < 0,001$); a la necesidad de soporte inotrópico con dopamina (Sí 3,98 mU/L [0,6 a 22,9]; No 3,16 mU/L [0,2 a 37]; $p = 0,019$) y al PN (coeficiente de correlación -0,249; $p < 0,001$). No se encontró asociación entre los valores de TSH y el resto de las variables analizadas, incluida la EG.

La [tabla 2](#) resume los valores de función tiroidea de nuestros pacientes agrupados por EG y PN.

Tratamiento sustitutivo con levotiroxina

Se indicó el tratamiento con levotiroxina oral en nueve pacientes (2,5%). En tres se inició después de obtener el resultado de la primera analítica y tras la confirmación en un control precoz en un periodo dentro de las 24 a 48 horas (dos por una TSH por encima de 20 mU/L, a pesar de T4L normal y otro por hipotiroxinemia en contexto de shock séptico). En dos prematuros se comenzó el tratamiento por hipotiroxinemia con elevación marcada de TSH en el segundo control y en tres por TSH persistentemente elevadas a pesar de tener T4L normales en los controles sucesivos. El otro paciente recibió tratamiento a partir de los dos meses de vida, en contexto de un síndrome nefrótico, tras haber presentado una analítica inicial normal.

Las características de los pacientes tratados están reflejadas en la [tabla 3](#).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la indicación de tratamiento con levotiroxina y el PN (tratamiento: 825 g (600 a 1.600); no tratamiento 1.137 g (380 a 2.650); $p = 0,011$) y el antecedente de PEG (PEG 11,7% de tratamiento; no PEG 0,7%; $p < 0,001$). No se encontró relación entre la indicación de tratamiento médico y el resto de las variables estudiadas. Todos los pacientes tratados presentaron una ecografía tiroidea normal.

Durante el ingreso solo se suspendió el tratamiento en el paciente con shock séptico al encontrar una TSH inhibida con T4L elevada. Durante el seguimiento en consultas externas de endocrinología pediátrica, se suspendió la levotiroxina antes de los tres años (mediana 14 meses, rango 9 a 33 meses) en cinco casos. Continúan con tratamiento dos personas: una afectada por una trisomía 21 y otra en la que se confirmó genéticamente un síndrome de Williams tras el alta. Se ha perdido el seguimiento de un paciente al trasladarse de provincia.

Discusión

El aumento de la supervivencia de los RNPT ha puesto de manifiesto la existencia de algunas morbilidades menos descritas clásicamente, entre ellas las alteraciones de la función tiroidea^{7,17,21,22}.

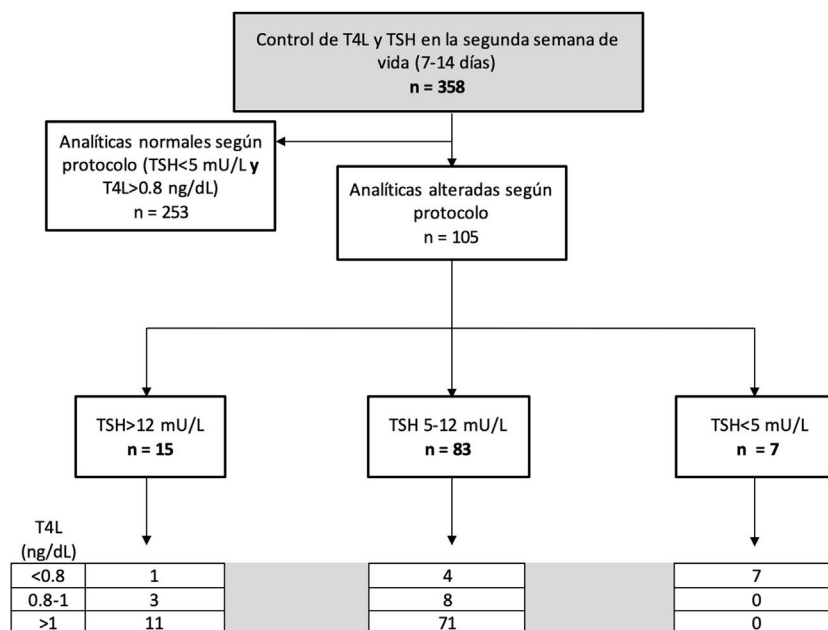


Figura 3 Distribución de valores de función tiroidea en nuestra población, según los rangos definidos por protocolo.

Tabla 2 Valores de TSH y T4L a los 7-14 días de vida en función de la edad gestacional y peso al nacimiento (mediana, [mínimo-máximo])

| Edad gestacional | < 26 semanas | 26 + 0 a 27 + 6 semanas | 28 + 0 a 29 + 6 semanas | ≥ 30 semanas |
|--------------------|--------------------|-------------------------|-------------------------|--------------------|
| n | 41 | 73 | 92 | 152 |
| TSH (mU/L) | 3,5 (0,59 - 19,5) | 3,4 (0,74 - 13,6) | 3,6 (0,2 - 22,9) | 2,9 (0,51 - 37) |
| p5-p95 | 0,65 - 16,1 | 1 - 10,5 | 1,15 - 13,3 | 1,18 - 11,5 |
| T4L (ng/dL) | 1,01 (0,51 - 1,66) | 1,12 (0,72 - 1,9) | 1,22 (0,82 - 1,9) | 1,32 (0,73 - 2,25) |
| p5-p95 | 0,68 - 1,48 | 0,81 - 1,56 | 0,84 - 1,61 | 0,94 - 1,72 |
| Peso al nacimiento | < 750 g | 750 - 999 g | 1.000 - 1.249 g | ≥ 1.250 g |
| n | 49 | 78 | 88 | 143 |
| TSH (mU/L) | 4,3 (0,59 - 22,9) | 3,9 (0,65 - 37) | 3,8 (0,74 - 12,8) | 2,4 (0,2 - 17,4) |
| p5-p95 | 0,72 - 18 | 0,88 - 12,5 | 1,2 - 9,7 | 1,1 - 8,8 |
| T4L (ng/dL) | 0,99 (0,51 - 1,66) | 1,1 (0,68 - 2,03) | 1,2 (0,75 - 1,9) | 1,3 (0,73 - 2,25) |
| p5-p95 | 0,69 - 1,57 | 0,74 - 1,6 | 0,83 - 1,6 | 0,94 - 1,73 |

TSH: Hormona estimulante del tiroides; T4L: tiroxina libre.

Numerosas publicaciones han establecido valores de referencia y han estudiado la función tiroidea en el paciente pediátrico; sin embargo, los valores en el RNPT han sido menos analizados. Nuestra serie es una de las más grandes en las que se ha evaluado la función tiroidea en el RN prematuro extremo en los últimos años^{18,23,24}.

La hipotiroxinemia de la prematuridad, caracterizada por unos niveles disminuidos de T4 sin elevación de la TSH, está definida en la literatura con una frecuencia relativamente alta por debajo de las 32 semanas de gestación, llegando a describirse de hasta el 50% por debajo de las 28 semanas^{22,25}. El punto de corte de T4L establecido por la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica se sitúa en 0,8 ng/dL, mientras que los protocolos internacionales lo establecen en 0,7 ng/dL^{8,18,25,26}. Sin embargo, en nuestra muestra, a diferencia de lo descrito, solo hemos encontrado

hipotiroxinemia en un 3,3% de los pacientes, de los cuales todos habían recuperado las cifras de T4L en un segundo control, salvo los tres prematuros tratados por este motivo. No hemos encontrado ningún caso de hipotiroidismo central.

Los pacientes con menor PN y EG tienen valores de T4L más bajos en nuestro estudio, coincidiendo con la bibliografía. El PN también se vinculó con los valores de TSH (aunque con una correlación débil), así como el antecedente de nacer PEG, pero la EG no se relacionó de forma estadísticamente significativa. Analizando más en profundidad este hallazgo, la mayor parte de los pacientes con PN bajos y TSH elevadas, correspondieron a casos con antecedente de PEG y EG más elevadas, lo que podría reflejar una mayor madurez del eje hipotálamo-hipofisario en estos prematuros respecto a aquellos que, con pesos similares, tuvieron una EG menor^{9,27}.

Tabla 3 Características antropométricas y analíticas de los pacientes tratados con levotiroxina

| | Sexo | PN | EG | Cribado neonatal | | | TSH 7-14 días | T4L 7-14 días | TSH inicio tratamiento | T4L inicio tratamiento | Días de vida inicio tratamiento | Retirada tratamiento (meses de vida) | Otras características |
|---|------|-------|--------|------------------|----------|------------|---------------|---------------|------------------------|------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|------------------------------|
| | | | | Días de vida | Alterado | TSH (mU/L) | | | | | | | |
| 1 | M | 1.000 | 32 + 0 | 3 | No | | 11,6 | 0,78 | 186,1 | 0,35 | 24 | Sí (9) | PEG |
| 2 | M | 735 | 29 + 2 | 4 | No | 3,00 | 15,4 | 1,60 | 39,8 | 0,94 | 20 | Sí (33) | PEG |
| 3 | M | 645 | 30 + 5 | 5 | No | | 18,8 | 1,28 | 16,3 | 1,3 | 35 | Sí (21) | PEG |
| 4 | H | 1.600 | 29 + 6 | 5 | No | 4,20 | 17,4 | 1,48 | 20,8 | 1,2 | 18 | No | Mosaicismo trisomía 21 |
| 5 | H | 825 | 30 + 0 | 4 | No | 5,30 | 37 | 0,94 | 39,2 | 0,94 | 12 | No | PEG |
| 6 | H | 880 | 29 + 2 | 4 | No | 1,70 | 14,8 | 0,88 | 94,7 | 0,65 | 18 | No | PEG, síndrome de Williams |
| 7 | M | 600 | 29 + 4 | 13 | Sí | 13,00 | 22,9 | 1,29 | 23,4 | 1,29 | 14 | Sí (12) | PEG, dopamina |
| 8 | H | 1.000 | 28 + 4 | 3 | No | | 5,3 | 1,20 | 15,1 | 1,05 | 60 | Sí (14) | Síndrome nefrótico, dopamina |
| 9 | H | 650 | 24 + 0 | 3 | No | | 19,5 | 0,68 | 18,6 | 0,67 | 15 | 30 días | Shock séptico la 2ª semana |

EG: edad gestacional (semanas + días); H: hombre; M: mujer; PEG: pequeño para la edad gestacional; PN: peso al nacimiento (en gramos); TSH: tirotrópina (mU/L); T4L: tiroxina (ng/dL).

También encontramos en nuestros pacientes una relación entre las cifras de TSH y el antecedente de haber recibido soporte con dopamina. Se han descrito valores de TSH ligeramente elevados a los 14 días de vida en RN recuperados de alguna patología grave durante sus primeros días de vida, y que habían recibido tratamiento inotrópico o corticoideo, lo que podría indicar la recuperación de un hipotiroidismo central transitorio previo^{3,22}.

En nuestra muestra, la mayoría de los pacientes que recibieron tratamiento fueron PEG (EG igual o superior a 28 semanas y PN igual o menor a 1.000 gramos), salvo aquellos con alteraciones genéticas y el prematuro en situación de shock séptico al que se le pudo retirar la levotiroxina tras dos semanas. Igual que en otros estudios previos, hemos confirmado que los RN PEG tienen un riesgo más elevado de disfunción tiroidea, que los que tienen un peso adecuado a la EG.

La incidencia de disfunción tiroidea con indicación de tratamiento en pacientes con peso extremadamente bajo al nacer (4,7% en nuestro grupo) fue similar o algo superior a lo descrito en otras series^{7,13,17}.

De los pacientes que recibieron levotiroxina, salvo una, el resto no presentó alteración en el cribado neonatal, por lo que, de no haber existido este protocolo, la disfunción tiroidea hubiera quedado sin diagnosticar. En la paciente con cribado neonatal alterado, su realización se retrasó a los 13 días de vida, por un shock séptico durante los primeros días, con necesidad de múltiples transfusiones de hemoderivados, por lo que el control analítico en la segunda semana también fue útil para identificar precozmente esta anomalía y ya se encontraba recibiendo tratamiento cuando se comunicó la alteración de la prueba del talón.

Esto nos confirma la importancia de realizar este segundo cribado en el grupo de pacientes con antecedente de prematuridad o con factores de riesgo de hipotiroidismo, ya que permite identificar a los RN con alteración de la función tiroidea que no se detecta mediante el cribado neonatal a las 48 a 72 horas de vida por una elevación más tardía de la TSH^{16,17}.

Existe una amplia controversia sobre las consecuencias tanto a corto como a largo plazo del déficit relativo de hormonas tiroideas en el RNPT, sobre los rangos óptimos para una maduración adecuada y sobre la necesidad de suplementar a estos pacientes^{2,25,26}.

Mientras que algunos autores describen un peor desarrollo neurológico en pacientes con antecedente de prematuridad e hipotiroxinemia durante la etapa neonatal^{2,28-30}; otros han evaluado la evolución psicomotora y cognitiva sin encontrar diferencias respecto a ex-prematuros con función tiroidea normal durante el período neonatal, existiendo algún estudio, como el de Hollanders en 2015, que realiza un seguimiento hasta los 19 años³¹⁻³⁴.

Por otro lado, las consecuencias de la suplementación con levotiroxina han sido escasamente estudiadas, hasta el momento, mediante ensayos clínicos o estudios prospectivos. Hay autores que plantean si el hipotiroidismo congénito transitorio o la hipotiroxinemia de la prematuridad deben ser tratados, ya que parece ser leve y transitorio en la mayoría de los pacientes^{6,15,17,19} y, además, la bibliografía disponible en la actualidad no ha demostrado un beneficio claro en el neurodesarrollo a largo plazo. Sin embargo, todavía no hay suficiente evidencia para determinar si el

tratamiento con hormonas tiroideas podría reducir o no las secuelas neurológicas en estos pacientes^{20,25,35,36}.

Ante la importancia de una función tiroidea correcta en un período tan crítico para el desarrollo del sistema nervioso central, parece prudente iniciar un tratamiento en pacientes con una hipotiroxinemia o una hipertirotropinemia persistentes, siempre tras confirmar las cifras, sin tomar la decisión con base en un único valor aislado, y evaluando la retirada del tratamiento antes de los tres años de vida, tal y como describen algunos autores y las últimas guías disponibles^{18,22,25}.

Dentro de nuestro grupo de pacientes, se ha podido suspender el tratamiento antes de los tres años de vida a todos ellos, excepto a los niños afectados de alteraciones genéticas (trisomía 21 y síndrome de Williams) que, sin embargo, no fueron detectados mediante la prueba del talón.

En conclusión, consideramos que la determinación de hormonas tiroideas en la segunda semana de vida permite identificar a RNPT con riesgo de alteración de la función tiroidea, que puede no detectarse mediante el cribado neonatal. Ante la ausencia de un punto de corte definido universalmente para indicar el tratamiento, cada centro debe evaluar sus propios resultados y parece prudente iniciarlo ante alteraciones persistentes y evaluar su retirada en los primeros años de vida, salvo en pacientes con patología específica que conlleve riesgo de hipotiroidismo congénito permanente.

Ante la falta de evidencia clara, se necesitan más ensayos aleatorizados prospectivos, controlados con placebo, con el objetivo de evaluar los beneficios tanto a corto como a largo plazo del tratamiento sustitutivo con levotiroxina en el prematuro con disfunción tiroidea.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, et al. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:1768-77.
2. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low weight infants. *Pediatr Res.* 1996;39:142-5.
3. Ares-Segura S. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro. Necesidades de yodo. *Rev Esp Endocrinol Pediatr.* 2014;5:13-22.
4. Cavarzere P, Camilot M, Popa FI, Lauriola S, Teofoli F, Gaudino R, et al. Congenital hypothyroidism with delayed TSH elevation in low-birth-weight infants: incidence, diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 2016;175:395-402.
5. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid.* 2000;10:693-5.
6. Williams FLR, Visser TJ, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2006;82:797-802.
7. Vigone MC, Caiulo S, Di Frenna M, Ghirardello S, Corbetta C, Mosca F, et al. Evolution of thyroid function in preterm infants

- detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014;164:1296–302.
8. Fisher DA. Thyroid system immaturities in very low birth weight premature infants. *Semin Perinatol*. 2008;32:387–97.
 9. Williams FLR, Hume R. Perinatal factors affecting thyroid hormone status in extreme preterm infants. *Semin Perinatol*. 2008;32:398–402.
 10. Srinivasan R, Harigopal S, Turner S, Cheetham T. Permanent and transient congenital hypothyroidism in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2012;101.
 11. Clemente M, Ruiz-cuevas P, Almar J, Potau N, Salcedo S, Carrascosa A. Trastornos endocrinológicos del recién nacido pre-termino. *An Pediatr*. 2004;60:42–8.
 12. Clemente M, Ruiz-Cuevas P, Carrascosa A, Potau N, Almar J, Salcedo S, et al. Thyroid function in preterm infants 27–29 weeks of gestational age during the first four months of life: results from a prospective study comprising 80 preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:1269–80.
 13. Tfayli H, Charafeddine L, Tamim H, Saade J, Daher RT, Yunis K. Higher incidence rates of hypothyroidism and late TSH rise in preterm very-low-birth-weight infants at a tertiary care center. *Horm Res Paediatr*. 2018;89:224–32.
 14. Hashemipour M, Hovsepian S, Ansari A, Keikha M, Khalighinejad P, Niknam N. Screening of congenital hypothyroidism in preterm, low birth weight and very low birth weight neonates: A systematic review. *Pediatr Neonatol*. 2018;59:3–14.
 15. Woo HC, Lizarda A, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr*. 2011;158:538–42.
 16. Bijarnia S, Wilcken B, Wiley VC. Newborn screening for congenital hypothyroidism in very-low-birth-weight babies: the need for a second test. *J Inherit Metab Dis*. 2011;34:827–33.
 17. Lafranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: Better the second time around. *J Pediatr*. 2014;164:1259–61.
 18. Segovia-Ortí R, De Sotto-Esteban D, Caimari-Jaume M, Barceló-Bennasar A, Sanchís Cortés P, Figuerola-Mulet J. Valores de hormonas tiroideas en el prematuro y evolución con la edad. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2018;9:7–13.
 19. Fisher DA. Hypothyroxinemia in premature infants: is thyroxine treatment necessary? *Thyroid*. 1999;9:715–20.
 20. Van Wassenaer AG, Kok JH. Trials with thyroid hormone in preterm infants: clinical and neurodevelopmental effects. *Semin Perinatol*. 2008;32:423–30.
 21. Deladoëy J, Ruel J, Giguère Y, Van Vliet G. Is the incidence of congenital hypothyroidism really increasing? A 20-year retrospective population-based study in Québec. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:2422–9.
 22. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: To treat or not to treat. *Transl Pediatr*. 2017;6:349–58.
 23. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-stimulating hormone reference ranges for preterm infants. *Pediatrics*. 2019;144:e20190290.
 24. Wang Y, Wu X, Hong K, Fu X, Chen T, Zhu M, et al. Establishment of reference intervals for thyroid hormones in premature infants beyond the first week of life using Beckman Coulter Unicl DxI 800. *Clin Biochem*. 2019;74:19–23.
 25. Iijima S. Current knowledge of transient hypothyroxinemia of prematurity: to treat or not to treat? *J Matern Neonatal Med*. 2019;32:2591–7.
 26. Eerdekens A, Naulaers G, Ortibus E, Verhaeghe J, Langouche L, Vanhole C. Evolution of circulating thyroid hormone levels in preterm infants during the first week of life: Perinatal influences and impact on neurodevelopment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;32:597–606.
 27. Kim H-R, Jung Y-H, Choi C-W, Chung H-R, Kang M-J, Kim BI. Thyroid dysfunction in preterm infants born before 32 gestational weeks. *BMC Pediatr*. 2019;19:1–8.
 28. Ares S, Quero J, Diez J, De Escobar GM. Neurodevelopment of preterm infants born at 28 to 36 weeks of gestational age: The role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011;24(11–12):897–902.
 29. Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *BMJ*. 1996;312:1132–4.
 30. Simic N, Asztalos EV, Rovet J. Impact of neonatal thyroid hormone insufficiency and medical morbidity on infant neurodevelopment and attention following preterm birth. *Thyroid*. 2009;19:395–401.
 31. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, Ahmadzai ZM, Doyle LW, Inder TE, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics*. 2014;133:955–63.
 32. Tan LO, Tan MG, Poon WB. Lack of association between hypothyroxinemia of prematurity and transient thyroid abnormalities with adverse long term neurodevelopmental outcome in very low birth weight infants. *PLoS One*. 2019;14:e0222018–2220212.
 33. Hollanders JJ, Israëls J, Van Der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Finken MJJ, et al. No association between transient hypothyroxinemia of prematurity and neurodevelopmental outcome in young adulthood. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100:4648–53.
 34. Delahunty C, Falconer S, Hume R, Jackson L, Midgley P, Mirfield M, et al. Levels of neonatal thyroid hormone in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 5 1/2 years: millennium cohort study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95:4898–908.
 35. Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. Effect of L-thyroxine supplementation on very low birth weight infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 3 years of age. *J Perinatol*. 2017;37:602–5.
 36. Osborn DA, Hunt RW. Postnatal thyroid hormones for preterm infants with transient hypothyroxinaemia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005945.pub2>.