

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-  
HIPOFISO-TIROIDEA EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS DE 30-36 SEMANAS DE  
GESTACIÓN**

PILAR RUIZ-CUEVAS GARCÍA  
Barcelona, 2002

## **I. INTRODUCCIÓN**



La disponibilidad de métodos de inmunoensayo altamente sensibles para medir las hormonas tiroideas en sangre, y la introducción de programas de detección sistemática de hipotiroidismo congénito en neonatos, han permitido un gran avance en los conocimientos de la fisiología y fisiopatología tiroidea.

Las hormonas tiroideas, además de intervenir de forma crítica en el desarrollo del sistema nervioso central, son necesarias para el crecimiento y desarrollo somático, para la correcta osificación, para la maduración pulmonar y para numerosas funciones vitales<sup>1, 2</sup>. Están presentes durante el desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo, el sistema HHT madura progresivamente y no comienza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación, siendo el aporte materno quien provee al embrión y al feto con la cantidad necesaria de hormonas tiroideas<sup>3-9</sup>. Con el nacimiento el aporte materno de hormonas tiroideas se interrumpe y el sistema HHT del recién nacido ha de ser autónomo para proporcionar al organismo las cantidades hormonales necesarias. En el recién nacido a término el sistema HHT ha alcanzado el grado suficiente de madurez para cumplir esta función. Sin embargo, en el recién nacido prematuro esta situación no siempre ocurre en relación con el grado de inmadurez, con el aporte de yodo y con la patología intercurrente propia de estos niños<sup>10-15</sup>.

La producción insuficiente de hormonas tiroideas durante los períodos fetal y neonatal puede originar, como es sabido, graves secuelas neurológicas, sensoriales y de desarrollo, con un daño cerebral permanente. La dificultad del diagnóstico clínico y la importancia de efectuar un tratamiento correcto y precoz antes del primer mes de vida para lograr un coeficiente intelectual adecuado, ha conducido a desarrollar los programas de detección precoz. En el año 1968 se estableció en Quebec el primer programa de screening del hipotiroidismo congénito mediante la determinación de hormonas tiroideas a todos los recién nacidos. Los buenos resultados obtenidos hicieron que dichos programas se fueran estableciendo progresivamente en diversos países realizándose la determinación de TSH (T4 en algunos países) a todos los recién nacidos<sup>16-18</sup>. En España se instauró en 1979.

Tanto las observaciones clínicas como las pruebas psicomotoras realizadas en niños afectados de hipotiroidismo congénito señalan que cuanto más temprana es la aparición

del hipotiroidismo congénito y más tiempo se ha pospuesto el tratamiento, tanto más profundo e irreversible es el daño cerebral que se origina. Por el contrario, cuanto más rápidamente son tratados con hormonas tiroideas, mayores son las posibilidades de que alcancen un coeficiente intelectual normal <sup>19,20</sup>.

El aumento importante del número de recién nacidos prematuros en estos últimos años y la mejoría del pronóstico, ha conllevado paralelamente a un incremento en el interés por conocer mejor la función HHT en este grupo de edad, a definir los grupos de riesgo para presentar una hipofunción HHT, y a plantearse si esta hipofunción debe ser tratada o no <sup>21-24</sup>.

La función tiroidea en prematuros ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años. Se tienen datos de normalidad de la función tiroidea en los recién nacidos a término <sup>25-42</sup>, pero sólo existe información limitada con relación a los recién nacidos prematuros sanos o enfermos <sup>11, 43-50</sup>. Los datos de la literatura de los que disponemos son contradictorios y se trata en la mayoría de los casos de estudios transversales realizados en grupos pequeños y no homogéneos de prematuros.

Los estudios realizados hasta la fecha actual de la función tiroidea en el período neonatal han mostrado que durante las primeras semanas de vida algunos recién nacidos prematuros tienen niveles inferiores de T3, T4 y T4L que los recién nacidos a término sanos. A pesar de la hipotiroxinemia muchos de estos prematuros tienen niveles disminuidos o normales de TSH. Parece ser, por tanto, que se trataría de un hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario) el cual podría representar una inmadurez del desarrollo <sup>13, 51-56</sup>. Esta condición se corrige espontáneamente con la progresión de la maduración. Sin embargo, la hipotiroxinemia del prematuro, antes considerada fisiológica, se ha asociado a mayor riesgo de espasticidad y daño cerebral <sup>57</sup>, y a disminución de las habilidades motoras y cognitivas posteriores <sup>22, 58</sup>. Es preciso conocer si la hipotiroxinemia transitoria que presentan muchos de estos niños influye en los déficits del desarrollo neurológico, y si es así, en qué medida. A ello debemos añadir el efecto iatrogénico de la sobrecarga de yodo que sufren algunos de estos niños, el déficit de aporte de yodo de las fórmulas de alimentación para los recién nacidos prematuros y el efecto en la función tiroidea de la patología intercurrente.

Por todo ello son necesarios estudios que valoren la función tiroidea de los recién nacidos prematuros en relación con la edad gestacional y la patología perinatal, y la influencia de dicha función en el desarrollo psicomotor . En función de los resultados habría que establecer si estos niños se podrían beneficiar de tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.

Los niveles de hormonas tiroideas varían con la edad, método de laboratorio utilizado y población estudiada, lo que hace necesario disponer de valores de referencia propios . Hemos diseñado un protocolo para estudiar la función tiroidea de forma secuencial de los recién nacidos prematuros de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas, desde el nacimiento hasta los dos años de edad.

Hay trabajos recientes en los que se ha tratado a todos los recién nacidos prematuros con hormonas tiroideas o con placebo, independientemente de los valores hormonales de función tiroidea, no observando mejoría en el desarrollo psicomotor, excepto en el grupo de edad gestacional inferior a 27 semanas <sup>11,59-63</sup> . Nosotros hemos determinado los valores de referencia de los prematuros de nuestra población . Definiremos cuáles son los grupos de riesgo de presentar una hipofunción HHT, qué controles hormonales recomendamos , y en función de los datos de referencia de nuestra población, qué niños serían subsidiarios de ser tratados con hormonas tiroideas.



**II. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN  
HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA**



## **1. ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES**

### **1.1. MORFOLOGÍA**

El tiroides es una glándula endocrina situada en la región cervical, delante del cartílago cricoides. Pesa unos 25 gramos. Tiene dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea, unidos por un istmo, que a veces presenta un lóbulo piramidal. La glándula está recubierta de una cápsula de tejido conjuntivo laxo que envía septos hacia el interior del parénquima. El tiroides está muy irrigado presentando una extensa red capilar sanguínea y linfática entre los folículos. La vascularización del tiroides consta de cuatro arterias principales, una en cada polo de los dos lóbulos. Está inervada por numerosas fibras simpáticas adrenérgicas cuyas prolongaciones terminales rodean tanto los vasos sanguíneos como los folículos<sup>9, 64</sup>.

### **1.2. HISTOLOGÍA**

La glándula tiroides está integrada por unidades que constituyen los lugares de síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas: los folículos tiroideos. Los folículos tienen una forma esférica, con una cavidad central que contiene una sustancia coloide que almacena la tiroglobulina (Tg), y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides que son los tirocitos. La cara apical del tirocito está en contacto con el coloide y está formada por una membrana festoneada de microvellosidades. La cara basal del tirocito está orientada hacia el exterior del folículo y está delimitada por una membrana basal en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a otros tirocitos<sup>9,64, 65</sup>.

Las células de la glándula presentan una bipolaridad funcional. Por un lado sintetizan y segregan después en el coloide el producto de almacenamiento de las hormonas, es decir, la tiroglobulina. Por otro, a través de su superficie apical reincorporan las gotitas de coloide y vierten a través de su membrana basal las hormonas tiroideas liberadas por proteólisis<sup>65</sup>.

Además de los folículos existen en la glándula tiroides células parafoliculares denominadas células C (o células claras o células de Nonidez). Su producto de secreción es la calcitonina, que interviene en la homeostasis fosfocálcica y ósea<sup>9</sup>.

## **2. BIOQUÍMICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

### **TSH**

El tiroides está regulado por la hormona estimulante del tiroides (TSH), una glucoproteína producida y secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis. Esta hormona activa a la adenilciclasa en el tiroides y produce la liberación de las hormonas tiroideas. La TSH está formada por dos subunidades (cadenas) : la alfa y la beta (h TSH beta). La subunidad alfa es la misma que posee la LH, la FSH y la hCG; la especificidad de cada hormona la proporciona la subunidad beta. A las dos cadenas peptídicas (alfa y beta) van unidos residuos de carbohidratos. La responsable de la actividad biológica propia de cada una de estas hormonas es la cadena beta<sup>9,66</sup>.

### **TRH**

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH) es el factor más importante de liberación de TSH. Es la primera hormona hipofisaria cuya estructura se conoció y pudo sintetizarse. Es un tripéptido con los extremos amino y carboxi terminales bloqueados: L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina amida. La hormona madura deriva de una proteína precursora que contiene cinco copias del tripéptido flanqueadas por aminoácidos dibásicos<sup>67</sup>.

Se puede encontrar TRH en muchos órganos; además de su función endocrina, parece actuar como un neurotransmisor. Es un factor de origen hipotalámico que se vierte en los plexos venosos del sistema porta-hipotálamo-hipofisario de la eminencia media para llegar a la hipófisis anterior. En la célula tirotrópica, la TRH tiene dos acciones: liberación inmediata de la TSH e inducción de la síntesis de TSH. Existe TRH extrahipotalámica en suero, placenta, tejido pancreático y duodenal.

### **HORMONAS TIROIDEAS: T3 Y T4.**

Las células tiroideas elaboran una proteína tiroidea específica, una globulina que contiene aproximadamente ciento veinte unidades de tirosina. La yodación de la tirosina forma monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT); después, al combinarse dos moléculas de DIT se forma una molécula de T4, y al unirse una molécula de DIT y otra de MIT se forma la T3. Una vez elaboradas las hormonas se almacenan en forma de Tg en la luz del folículo (coloide) listas para ser liberadas<sup>9</sup>.

## **LA TIROGLOBULINA**

La tiroglobulina (Tg), el componente principal del coloide, es el precursor en el que se forman las hormonas tiroideas. Se trata de una glicoproteína sintetizada en la célula tiroidea. Se secreta a través del polo superficial del tirocito hacia la sustancia coloide. Una pequeña cantidad de esta hormona se escapa a la circulación y puede medirse en el suero. La proteína completa es un tetrámero con un peso molecular de 660.000 y contiene ciento veinticinco residuos de tirosina. Está codificada genéticamente, y consta de dos subunidades de un peso similar (330.000). No obstante en el coloide es heterogénea. Cuando la Tg contiene alrededor del 1% de su peso en yodo, se calcula que diez de los residuos de tirosina se yodan en forma de MIT y DIT, y que se forman cuatro moléculas de tiroxina por molécula de Tg. Así pues, la reserva hormonal almacenada en el coloide bajo esta forma es considerable <sup>65</sup>.

Los niveles de Tg aumentan bajo el estímulo de la TSH y disminuyen al descender la TSH.

### **3. DESARROLLO EMBRIOLÓGICO**

El conocimiento del crecimiento y del desarrollo del embrión y del feto humano es esencial para comprender la fisiología y la patogenia del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo . Esta maduración puede depender de factores hormonales maternos o fetales cuyo origen es a menudo difícil de determinar, dificultando la comprensión de los fenómenos endocrinos y metabólicos que tienen lugar. En la Figura 1 se representan los cambios en los niveles plasmáticos de las hormonas tiroideas a lo largo de la gestación y durante los primeros meses de vida.

**Figura 1.** Cambios en los niveles plasmáticos de TRH, TSH, T4, T4L, T3 y rT3 durante la vida fetal y los primeros meses de vida.

## **SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**

En las 10-12 primeras semanas de gestación se desarrolla el tallo cerebral y se produce la migración neuronal, y a partir de este tiempo se inicia la formación neurítica y la proliferación y maduración neuronal<sup>53,69</sup>.

El desarrollo cerebral se caracteriza por el aumento de DNA, o sea, la proliferación celular que tiene lugar a partir de la semana 20 de gestación en el prosencéfalo, mientras que en el cerebelo la fase de multiplicación máxima de neuroblastos y de células gliales sucede después del nacimiento<sup>69</sup>. En este período se produce un incremento muy rápido del peso cerebral con multiplicación de las células gliales y aumento de la acumulación de proteínas y lípidos, que tiene lugar a medida que se diferencian las neuronas y las células gliales. A esto se añade un crecimiento rápido de las prolongaciones axónicas y dendríticas que permitirán la formación de los circuitos neuronales y el establecimiento de sus conexiones. Todos estos procesos iniciados alrededor de la semana 20 de gestación, se prolongan después del nacimiento con un máximo los primeros tres meses hasta los dieciocho meses de vida aproximadamente.

Actualmente se sabe que las hormonas tiroideas son imprescindibles para que tenga lugar la diferenciación celular de las células cerebrales y por lo tanto a estas necesidades se acopla la función tiroidea del feto y del recién nacido<sup>70,71</sup>. La demostración de receptores hormonales para T3 en las células neuronales y gliales fetales demuestra que dicha hormona actúa en estos tejidos<sup>69</sup>. Los receptores de T3 están ya presentes en el cerebro fetal de rata, en el ARNm, a partir del día once después de la concepción<sup>72</sup>, y la proteína puede ser detectada ya en el feto de catorce días<sup>73</sup>. En el feto humano, el receptor T3 está presente al menos desde la semana 10 de gestación<sup>74-76</sup>, lo que indica que la hormona tiroidea puede tener acciones en el cerebro fetal humano. En los tejidos de feto humano puede detectarse T4 en la mayoría de ellos, y T3 en el cerebro, que podría proceder en su mayor parte de la T4.

El déficit de hormonas tiroideas durante la vida fetal, mantenido más allá de los tres primeros meses de vida, afecta de un modo irreparable el desarrollo cerebral anteriormente descrito. La presencia de receptores desde épocas tempranas del desarrollo

fetal explica la patogenia de síndromes como el cretinismo neurológico <sup>77</sup>. Este síndrome, caracterizado por alteraciones neurológicas, pero no necesariamente acompañado de hipotiroidismo, ocurre tras deficiencias graves de yodo durante los primeros meses de embarazo, lo que afecta a núcleos como el estriado, en los que hay una activa neurogénesis durante el segundo trimestre de gestación. En condiciones de ingesta normal de yodo, el paso de suficiente hormona materna a través de la placenta proporciona protección al cerebro del feto en el hipotiroidismo congénito, por lo que la sintomatología en estos casos no es tan grave como en el cretinismo neurológico.

Las acciones fisiológicas de las hormonas tiroideas sobre el desarrollo del sistema nervioso central, al igual que en el resto del organismo, son debidas a la interacción de la hormona tiroidea activa, T3, con receptores nucleares. Estos receptores son factores de transcripción cuya actividad es modulada por la unión del ligando. Hay varias isoformas de receptor de T3, que son a su vez productos de dos genes denominados TR $\alpha$  y TR $\beta$ . Estos dos genes, localizados en distintos cromosomas, originan varias proteínas <sup>78-80</sup>. Existen al menos cuatro formas distintas de receptores de T3, entendiéndose por receptor la molécula capaz de unir T3 y ADN. La razón de la existencia de varias moléculas receptoras no se conoce, y el papel fisiológico de cada una de ellas y su contribución individual a los efectos tan diversos de las hormonas tiroideas se está empezando a conocer gracias al uso de animales modificados genéticamente <sup>81</sup>.

La hormona tiroidea también es esencial para el desarrollo del cerebelo. De entre los grupos celulares del cerebelo, las células granulares y las células de Purkinje, son las más dependientes de las hormonas tiroideas durante el desarrollo. Es probable que los efectos de las hormonas tiroideas tengan lugar a través de los receptores de T3 <sup>82</sup>.

### **HIPOTÁLAMO E HIPÓFISIS ANTERIOR**

Muy precozmente, hacia la semana 7 de gestación, se puede demostrar mediante RIA la presencia de TRH en el hipotálamo y en la placenta <sup>83</sup>. En la mitad de la gestación son más elevados los niveles de TRH extrahipotalámica (suero, placenta, tejido pancreático y duodenal) y al final de la gestación los de TRH hipotalámica <sup>83, 84</sup>. Se ha visto en muestras

obtenidas por cordocentesis que la administración de TRH materna a las 25 semanas de gestación estimula la producción de TSH por la glándula pituitaria fetal <sup>8</sup>.

La hipófisis fetal se diferencia histológicamente alrededor de la semana 11 de gestación. Hacia las 10-12 semanas de gestación se detectan mediante histoquímica gránulos secretorios de TSH en la hipófisis anterior. Se ha encontrado TSH en el plasma de fetos desde la semana 11 de gestación <sup>85,56</sup>. Todavía no se conoce por completo el tipo de maduración de los valores séricos fetales de TSH. En estudios realizados en muestras de sangre de cordón transabdominal intrauterinas se ha visto que hasta las semanas 18-20 de gestación el tiroides fetal no comienza a tener actividad funcional, pero en las semanas previas es posible detectar pequeñas cantidades de hormonas tiroideas en los tejidos cerebrales de procedencia materna.

A partir de las semanas 18-22 de gestación se produce una elevación de TSH rápida e intensa que coincide con el desarrollo del sistema vascular porta entre hipotálamo e hipófisis (que facilita el control de la secreción de TSH hipofisaria por parte de TRH hipotalámica) y con el desarrollo de las células tireotropas de la hipófisis. A partir de este momento, se inicia un progresivo aumento de la TSH, alcanzando unos niveles de 6 a 20 unidades por litro durante la segunda mitad de la gestación <sup>3,7-9,12</sup>. Esta TSH es biológicamente activa ya que se acompaña de un aumento paralelo de la T4 y T3 séricas, tanto de la forma ligada a la TBG, como de la T3 y T4 libres. La transferencia de hormonas de la madre al feto no se interrumpe y puede jugar un papel protector decisivo en el caso de que el feto sea hipotiroideo.

La producción aumentada de TSH y TRH a pesar de los niveles elevados de T4L indica una insensibilidad e inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario a la retroalimentación negativa ejercida normalmente por la T4, es decir, que el umbral para la inhibición de la secreción de la TRH y de la TSH por la T4 está aumentado durante la vida fetal <sup>4,86</sup>. Al final de la gestación si que el eje hipotálamo-hipofisario es muy sensible a los niveles reducidos de hormonas tiroideas y por eso en el hipotiroidismo congénito la TSH está muy elevada. No se sabe en qué momento del desarrollo fetal y por qué mecanismo la hipófisis es capaz de responder a los cambios de los niveles de hormonas tiroideas circulantes <sup>87</sup>. Esto tiene gran importancia en los recién nacidos prematuros que presenten hipotiroidismo congénito ya

que pueden no ser diagnosticados en el screening neonatal por existir un retraso en la maduración de la respuesta de la TSH a la hipotiroxinemia<sup>88</sup>. Quizá participen cambios en los receptores de T3 o TRH hipofisarios, en la actividad de la desyodasa tipo II, o en el control de la biosíntesis de TSH por el receptor de T3 nuclear<sup>85</sup>.

## **TIROIDES FETAL**

La glándula tiroides, a través de sus hormonas T4 y T3, juega un importante papel durante el desarrollo fetal, y durante toda la vida regula numerosos procesos metabólicos.

El tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario. En el hombre puede identificarse a los 16-17 días de gestación, cuando aún está en contacto con el corazón en desarrollo<sup>9, 53</sup>. El esbozo tiroideo inicialmente consiste en una invaginación del endodermo entre la primera y la segunda bolsas branquiales. En el curso de la ontogenia, el tiroides se desarrolla a partir del suelo faríngeo a modo de un engrosamiento convertido en un divertículo. Alrededor de la cuarta semana, y como consecuencia de la elongación del embrión y del crecimiento de la lengua desde la base de la faringe, se produce la migración caudal del tiroides desde su punto de origen, que está marcado por el foramen ciego de la lengua. Se desplaza a continuación hacia abajo formando un conducto. Este conducto tirogloso se divide más tarde para formar un órgano bilobulado situado sobre la cara anterior de la porción superior de la tráquea. Normalmente el conducto tirogloso se atrofia una vez que se forma la glándula. Hacia los 40-50 días alcanza su localización anatómica definitiva. Alteraciones en este proceso, condicionarán un tiroides parcialmente descendido o un tiroides ectópico<sup>9</sup>. Las alteraciones del desarrollo embrionario del tiroides, disgenesia o agenesia, constituyen la primera causa de hipotiroidismo congénito.

En el desarrollo del tiroides se pueden distinguir tres etapas<sup>9</sup>: la precoloidal (5,5-10 semanas), la coloidal inicial (10-11,5 semanas) y la de crecimiento folicular (11,5 semanas en adelante). Hasta la semana 8 de gestación el tejido tiroideo consiste en unas placas de células epiteliales que al final del segundo mes van a dar origen a los folículos primordiales. La formación posterior de folículos se lleva a cabo por división de estos folículos primarios<sup>4</sup>. El aumento más significativo en el número de folículos se produce en el cuarto mes. El

coloide aparece en los folículos alrededor de la semana 11 de gestación<sup>69</sup>. Al nacer, el tiroides humano contiene abundantes folículos bien formados y llenos de coloide. Las células C proceden del endodermo faríngeo, desde el que migran al tiroides.

El tiroides fetal inicia su funcionamiento a las 10-12 semanas de gestación<sup>7,8,56</sup>, aunque su actividad no se completa hasta la semana 20, cuando se produce una elevación brusca de T4 tras un aumento de **TSH**<sup>48,89</sup>. En el período de desarrollo que tiene lugar antes de la síntesis fetal de hormonas tiroideas juegan un papel importante las hormonas tiroideas maternas<sup>6, 69, 90-92</sup>.

La glándula tiroides fija **el yodo** a partir de la semana 10 de gestación, aumentando de forma marcada hacia la mitad de la gestación<sup>89</sup>. La capacidad de organificar el yodo captado y producir hormonas tiroideas se inicia en la semana 19 de gestación, formándose predominantemente T4 y menores cantidades de T3.

En el plasma fetal se encuentra **T4** ya en la semana 7 de gestación, y su concentración aumenta a medida que avanza la gestación. Esto se debe en parte al aumento de la proteína transportadora (**TBG**) relacionado probablemente con la progresiva maduración hepática y con la respuesta hepática al aumento de estrógenos<sup>4,12</sup>. A las 35-37 semanas de gestación se nivelan los incrementos progresivos de las concentraciones de TBG y T4 total. También en este período se estabiliza la concentración de T4L. Puesto que la TBG es la principal proteína fijadora de hormona tiroidea en el plasma humano, el nivel circulante de T4 está muy influido por el nivel de TBG y por ello son semejantes los tipos de maduración para las concentraciones de TBG y T4 total séricas fetales<sup>4, 7,8,12</sup>. La fracción libre de T4 (**T4L**) aumenta progresivamente en el feto desde las 18-20 semanas de gestación hasta las 35-37 semanas de gestación, manteniéndose dichos niveles hasta el final de la gestación<sup>4, 8</sup>. El concomitante incremento de T4L indica que la secreción de T4 aumenta más rápidamente que la de TBG teniendo lugar una progresiva saturación de los lugares de unión proteica.

La elevación de la **T3** total es más tardía y más escasa que la T4. El metabolismo fetal de hormonas tiroideas se caracteriza por niveles muy bajos de T3 circulante y altas concentraciones de rT3 durante el tercer trimestre de gestación. La T3 no parece ser medible en el plasma del feto humano hasta la semana 30 de gestación y aumenta poco

a poco hasta el término <sup>57, 89, 93</sup>. Los niveles fetales de T3 sérica se incrementan de menos de 0,15 ng/ml (0,2nmol/L) antes de las 30 semanas de gestación, a unos 0,5 ng/ml (0,7nmol/L) a término <sup>4, 12, 85</sup>. Esta tardía elevación de la T3 se relaciona con la maduración tardía a nivel hepático y en otros tejidos fetales de la desyodasa tipo I, enzima que convierte la T4 en T3 <sup>7</sup>. Los niveles de **T3L** se elevan algunas semanas más tarde que la elevación de T3 total. Las bajas concentraciones de T3, tanto total como libre, probablemente no reflejan las concentraciones de T3 en los tejidos fetales. Esto se ha podido medir en fetos de animales experimentales y se ha demostrado que la mayoría de los tejidos fetales, y en modo especial el cerebro, derivan poca T3 al plasma, y la mayor parte es por desyodación local a partir de T4. Es por este motivo por lo que la tiroxinemia es tan importante durante el período fetal, ya que la T4 que llega a los tejidos va a influir de forma determinante en la concentración intracelular de T3.

Se ha demostrado que el metabolito inactivo **rT3**, proveniente de la actividad monodesyodasa del anillo alfa por acción de la enzima desyodasa tipo III, está elevado en el feto a lo largo de toda la gestación. En condiciones normales los niveles fetales de rT3 son altos debidos al aumento del metabolismo de la T4 a rT3 en el cerebro y en el tejido placentario, y por una disminución de la degradación de T4 a T3 en los tejidos periféricos <sup>56</sup>. Después del nacimiento, la concentración de rT3 disminuye como resultado del aumento de la degradación de T4 a T3 (desyodasa tipo I) y por un aumento de la degradación de rT3 a T2, que tiene lugar predominantemente en el hígado <sup>94- 96</sup>.

La T3 y T4 en la sangre fetal están ligadas a **proteínas plasmáticas** que son la globulina fijadora de tiroxina (TBG), la prealbúmina ligadora de T4 (TBPA o transtiretina) y la albúmina, sintetizadas en el hígado. Esta síntesis aumenta de forma progresiva en la segunda mitad de la gestación. La producción de TBG por el hígado del feto es estimulada por estrógenos. La depuración hepática de dicha globulina disminuye como consecuencia de un incremento de la sialilación de TBG por el hígado inducida por estrógenos. La TBG es detectable por primera vez en el suero fetal a las 8-10 semanas de gestación y aumenta progresivamente hasta alcanzar un "plateau" a las 35-37 semanas de gestación. Alcanza los niveles del adulto durante el tercer trimestre <sup>7,8</sup>. En cambio otros autores <sup>4</sup> observan que los niveles de TBG no varían con la edad gestacional o con el peso entre las semanas 30 y

47 de gestación y permanecen sin cambios durante los primeros días de vida postnatal. El progresivo aumento de concentración en suero de la TBG presumiblemente refleja la maduración del hígado fetal y su sensibilidad a la estimulación estrogénica.

## **DESYODASAS**

Las desyodasas son enzimas que intervienen en el metabolismo de las hormonas tiroideas, tanto en el período fetal, como posteriormente. La glándula tiroides es la única productora de T4. Gran parte de T3 circulante después del nacimiento proviene de la conversión de T4 en T3 por medio de la monodesyodación en tejidos periféricos. La desyodación de las yodotironinas es la vía metabólica principal y puede tener lugar en el anillo exterior (fenólico) o en el interior (alanínico) de la molécula de yodotironina. La monodesyodación del anillo externo de T4, mediada por las desyodasas tipos I o II, produce T3 activa; la monodesyodación del anillo interno mediada por el tipo III, y en menor magnitud por la desyodasa de tipo I, genera rT3 inactiva, a partir de T4, o T2 a partir de T3<sup>85</sup>.

El metabolismo de la hormona tiroidea del feto se caracteriza por predominio de la actividad de la desyodasa tipo III en hígado, riñones y placenta, que explica los mayores valores circulantes de rT3 inactivos observados en el feto. La desyodasa placentaria tipo III contribuye con los niveles relativamente altos de rT3 en tejido amniótico y puede participar en las altas concentraciones de rT3 fetal circulante. No obstante, la persistencia de altos niveles de rT3 circulante durante varias semanas en el recién nacido indica que la actividad de desyodasa en tejidos no placentarios es muy importante<sup>12</sup>.

La desyodasa tipo II está presente en el cerebro, hipófisis, placenta, tejido adiposo pardo, corazón y músculo esquelético, y produce principalmente T3 local. Tiene una función importante al proveer un origen de T3 intracelular para los tejidos, como la hipófisis, y en algunas especies, grasa parda y cerebro, que dependen de T3 durante la vida fetal. Esto es importante sobre todo en el feto hipotiroideo<sup>97</sup>.

Las desyodasas de tipo II y III aparecen a mitad de la gestación, mientras que la de tipo I no es evidente hasta más tarde. La enzima tipo I aumenta sólo durante las últimas semanas de gestación y durante la vida postnatal para proveer mayores concentraciones

de T3 sérica durante el período perinatal y posteriormente <sup>4</sup>. El aumento de la desyodasa tipo I hepático en forma activa en el feto humano se acompaña de un incremento progresivo en las concentraciones de T3 en suero del feto entre las 30 y 40 semanas de gestación.

Las yodotironinas sulfatadas constituyen los principales metabolitos de la hormona tiroidea en el feto. Las sulfotransferasas aparecen desde los inicios de la vida fetal y una fase necesaria para la monodesyodación puede ser la sulfatación del grupo fenólico hidroxilo de las yodotironinas. Las yodotironinas sulfatadas son los substratos preferidos de la desyodasa tipo I, y sus concentraciones son altas en el suero fetal, en parte por los valores tisulares bajos de la actividad de la desyodasa tipo I. Sin embargo también interviene una mayor producción de los metabolitos sulfatados <sup>85</sup>.

Las cifras bajas de síntesis y de metabolitos de T3 y la alta razón de metabolitos inactivos de hormona tiroidea sugieren que el metabolismo de la hormona tiroidea del feto se orienta en gran medida a la inactivación de T4, tal vez al evitar la termogénesis tisular y potenciar el estado anabólico del feto de crecimiento rápido en el tercer trimestre. Todo esto se logra por la activación temprana de la desyodasa tipo III, la maduración tardía de la actividad de la desyodasa tipo I y una mayor sulfatación que en gran parte quizá dependa del tejido hepático <sup>85</sup>.

## **4. FISIOLOGÍA**

### **4.1. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA**

#### **4.1.1. METABOLISMO DEL YODO**

Entre todas las glándulas endocrinas, el tiroides ocupa un lugar particular debido a su dependencia del aporte de yodo alimentario. Su función puede alterarse gravemente en caso de déficit o exceso del mismo.

A nivel mundial, la carencia de yodo es muy frecuente y se considera la primera causa de deficiencia mental evitable <sup>98</sup>. Si las cantidades ingeridas son crónicamente inferiores a las necesidades, aparece bocio. Lo mismo ocurre si se ingieren sustancias que interfieren con la absorción gastrointestinal del yodo o con su utilización por la glándula (bociógenos).

El exceso de yodo es peligroso, especialmente en los recién nacidos y prematuros. La exposición a cantidades elevadas de yodo (antisépticos locales yodados, contrastes yodados, medicamentos, etc.) reduce la captación de yoduros por el tiroides y reduce la biosíntesis y la liberación de hormonas tiroideas debido a que los mecanismos de autorregulación tiroidea están inmaduros (efecto de Wolff-Chaikoff). Estos niños en el screening de hipotiroidismo congénito aparecen como hipotiroideos primarios, pero a diferencia de otros hipotiroidismos congénitos, la eliminación de yodo por la orina está aumentada.

#### **Absorción del yodo alimentario**

La fuente natural de yodo la constituyen los alimentos y el agua. El aporte diario de yodo varía enormemente de una región a otra. El contenido en yodo del agua en las zonas no bociógenas es de 2-15  $\mu\text{g/l}$ , mientras que en las zonas bociógenas es de 0,1-2,0  $\mu\text{g/l}$  <sup>9</sup>.

El eje fetal HHT se desarrolla independientemente del eje materno, pero es dependiente del sistema placentario materno para un adecuado aporte de yodo. Este yodo proviene de la transferencia directa del yodo materno plasmático y de la desyodación placentaria de la T4. En los recién nacidos y lactantes la ingesta de yodo depende del contenido en la leche materna o en las fórmulas artificiales. En las zonas bociógenas con

cretinismo endémico el contenido de yodo en la leche materna puede ser inferior a 1,5 µg/dl, mientras que en zonas no bociógenas el contenido medio es de 7-9 µg/dl ( estudios europeos) y 14-18 µg/dl (estudios americanos) <sup>5, 6, 71, 99</sup> .

Una vez ingerido, la mucosa gástrica absorbe activamente el yodo alimentario en forma de yoduro, distribuyéndose desde ella por el espacio extracelular. En el plasma alcanza una concentración aproximada de 2µg/l. Estos yoduros , que tienen una vida media de unas ocho horas, salen de este compartimiento por dos vías: a) la mayor parte es captado y utilizado por el tiroides, del cual sale en buena parte incorporado en las moléculas de T4 y T3 y b) el yoduro circulante también es captado por el riñón, que lo excreta por la orina. El yoduro liberado por el metabolismo de las hormonas tiroideas en los diversos tejidos vuelve a la circulación sanguínea. Desde aquí puede ser captado nuevamente por el tiroides ,o ser excretado en la orina , o perderse por las heces. En caso de déficit de yodo aumenta la proporción que es captada y utilizada en el tiroides frente a la que se excreta por la orina. Si, por el contrario, la ingesta es superior a los requerimientos, se excreta mayor cantidad de yodo por la orina <sup>9</sup> .

#### **4.1.2. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

La función de la glándula tiroides consiste en la captación de yoduros según el aporte alimentario y en su incorporación a las hormonas que sintetiza, las cuales se almacenan y segregan después según las necesidades del organismo.

En la síntesis de las hormonas tiroideas se pueden reconocer las siguientes etapas<sup>9</sup>:

##### **1)-Captación de yoduros por la glándula tiroides**

El primer paso en la biosíntesis de hormonas tiroideas es el transporte de yoduros a través de la membrana de las células tiroideas. Las glándulas salivales, la mucosa gástrica, el útero, las glándulas mamarias, el intestino delgado y la placenta también pueden concentrar yoduro, pero no sintetizar yodotironina.

El tirocito concentra yoduro contra gradiente eléctrico y químico y lo transporta desde la membrana basal a la apical. Normalmente el gradiente yoduro tirocito/yoduro

plasma es de 30-40 aunque se puede incrementar, por ejemplo, cuando la dieta es pobre en yodo. Esta captación se logra gracias a una bomba de yoduros asociada a una ATPasa que puede ser bloqueada por la ouabaína y el perclorato.

## **2)-Síntesis de tiroglobulina(Tg)**

La Tg es una glucoproteína que es sintetizada por los tirocitos y secretada a la luz folicular donde constituye el componente principal del coloide.

## **3)- Oxidación y organificación del yoduro captado en forma de yodotirosinas ( MIT y DIT )**

El yoduro es transportado a la membrana del polo apical del tirocito por la que también se secreta la Tg al lumen folicular. Antes de que el yoduro captado pueda combinarse con la tirosina debe ser oxidado; esta reacción está catalizada por la peroxidasa tiroidea. A continuación el yodo se une a los residuos tirosilo de la Tg (proceso de organificación del yodo), originando los restos tirosílicos yodados MIT y DIT, que siguen unidos a la Tg.

El proceso de organificación se autorregula en función de la cantidad de yoduros presentes en la célula tiroidea: en una glándula sometida a estimulación intensa previa, ya sea por falta de yodo o en condiciones de hipertiroidismo, un aporte de yodo excesivo y brusco origina una concentración excesiva de yoduros intratiroideos que tiene dos consecuencias: la formación de un yodo químicamente inactivo y el bloqueo de la síntesis de hormonas tiroideas resultante. La cantidad excesiva de yoduros también bloquea la captación, lo que da lugar de modo inevitable, en los días siguientes, a una disminución de los yoduros intratiroideos. El resultado será el desbloqueo y la reanudación de la síntesis normal por la glándula. Este efecto de un aporte excesivo de yodo y el desbloqueo consiguiente se denomina efecto de Wolff-Chaikoff .

#### **4)- Conjugación de las yodotirosinas para formar las yodotironinas tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) y su almacenamiento en el coloide folicular.**

Después tiene lugar una reacción de acoplamiento en la que dos residuos DIT formarán la tetrayodotironina (T4) y un residuo DIT y uno MIT formarán la triyodotironina (T3). La T4 y la T3 siguen unidas por enlaces peptídicos a la Tg. La relación T4/T3 es de 10/1 a 20/1. Si el aporte de yodo disminuye se favorece la formación de T3 con lo que se forma una molécula muy activa biológicamente, y con un átomo menos de yodo. En cambio, cuando existe una oferta excesiva de yodo, aumenta la formación de DIT y de T4<sup>9</sup>.

#### **5)- Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide.**

Una vez elaboradas, las hormonas se almacenan en forma de Tg en la luz del folículo (coloide) listas para ser liberadas hacia las células del cuerpo.

#### **6)-Endocitosis de las gotitas de coloide e hidrólisis de la tiroglobulina para liberar MIT, DIT, T4 y T3**

Cuando el tirocito es estimulado por la TSH se forman unas gotitas de coloide, que contienen Tg yodada, que entran en el citoplasma por endocitosis. A continuación migran hacia ellas lisosomas formando fagolisosomas. Estos se dirigen hacia la zona basal de la célula, proceso durante el cual las proteasas que contienen van hidrolizando la Tg yodada hasta la liberación de las yodotironinas MIT y DIT y la T4 y T3. La enzima 5'-yodotironina-desyodasa (similar a las enzimas de los tejidos extratiroideos) genera dentro de la glándula T3 a partir de la T4 liberada de las Tg. Por eso la relación entre la T4 y la T3 en sangre es más baja que la que existe en la Tg. Una vez liberadas las hormonas se segregan a través de la membrana basal en los capilares y, en menor medida, en los conductos linfáticos. Una parte de la Tg no es degradada y aparece en suero junto con la T3 y T4 secretadas<sup>9</sup>.

#### **7)-Deshalogenación de MIT y DIT con reciclaje intratiroideo del yodo.**

Las moléculas de las yodotironinas MIT y DIT liberadas por las proteasas lisosómicas son desyodadas intracelularmente por la enzima yodotironina-desyodasa o

deshalogenasa, formándose el aminoácido tirosina y yodo. Este yodo es reutilizado dentro del tirocito donde puede ser incorporado a una nueva molécula de Tg. Así pues, las células tiroideas disponen de dos fuentes de yoduro para la síntesis de hormonas: el yoduro procedente del plasma y captado por la bomba de yodo y el yoduro endógeno liberado y recuperado después por la desyodación de la MIT y de la DIT.

#### **4.1.3. TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.**

Las hormonas tiroideas T4 y T3 circulan en su mayor parte ligadas a las proteínas de transporte (TBG, TBPA y albúmina). Debido a la mayor afinidad por la T4 que por la T3, la proporción de T4L/T4 total es menor (alrededor del 0,05%) que la que existe entre la T3L y la T3 total (0,4%), siendo la concentración total de T4 en la sangre humana de cincuenta a cien veces mayor que la de T3. Las concentraciones de T4 y T3 libres se aproximan a 0,03% y 0,30% respectivamente, de las concentraciones totales de hormona. Aproximadamente el 70% de la T4 circulante está unida a la TBG. La TBPA transporta un 15-20 % de la T4, y la albúmina transporta un 5-10% de la T4. Las tres se sintetizan en el hígado, si bien la TBPA también puede sintetizarse en el plexo coroideo, retina y saco vitelino.

La vida media de desaparición del plasma de la T4 es de unos 7-8 días y de la T3 de 1-1,5 días. Aproximadamente un 30% de la T4 extratiroidea total está en el compartimento vascular constituyendo un almacén importante de hormonas tiroideas para el organismo. En cambio sólo un 6% de la T3 extratiroidea está en plasma y el 94% en los tejidos, reflejando la menor afinidad de las proteínas transportadoras por esta hormona <sup>9</sup>.

Se acepta que la mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas son debidas a la interacción de la hormona tiroidea activa, T3, con receptores nucleares <sup>45</sup>. La T4 se fija débilmente a los receptores nucleares y la mayoría de sus acciones fisiológicas las realiza convirtiéndose en T3. Las hormonas libres penetran en las células, donde la T4 puede convertirse en T3 por desyodación. Algunos efectos derivan de la interacción con el receptor nuclear y otros menos conocidos pueden derivarse de la unión a otros receptores (de membrana, mitocondriales, etc.). En algunos estudios realizados en animales se ha visto que dada la heterogénea ontogenia y características de unión de los receptores nucleares

de la T3 en hígado y cerebro, deben expresarse diferentes receptores nucleares de hormonas tiroideas en estos tejidos <sup>100</sup>. La T3 regula la expresión de una serie de genes que codifican proteínas de funciones fisiológicas muy diversas: proteínas de mielina, proteínas implicadas en adhesión y migración celular, proteínas de señalización, componentes de citoesqueleto, proteínas mitocondriales, factores de transcripción, etc.<sup>74</sup>. La T3 se origina parcialmente en la glándula tiroidea, pero en su mayor parte se genera localmente en tejidos diana a partir de la T4. La concentración de T3 en el SNC está estrechamente regulada por las desyodasas tipos II y III <sup>101</sup>. La desyodasa tipo II, que se expresa en la corteza cerebral, hipocampo, núcleo caudado e hipotálamo, produce hasta un 80% de la T3 presente en el SNC <sup>102,103</sup>. La desyodasa tipo III, presente en neuronas, degrada T4 y T3 a metabolitos inactivos <sup>104</sup>.

Las yodotironinas T4 y T3 pueden ser metabolizadas en los tejidos por diferentes vías:

a)- se excretan hormonas tiroideas libres y conjugados de glucurónido o sulfurónido en orina y heces; algunas de estas formas pueden experimentar hidrólisis y recirculación entero hepática. En general, la excreción intestinal representa menos del 15% de la cantidad total de T3 o T4 metabolizadas después del nacimiento <sup>12, 105, 106</sup>;

b)- la cadena lateral de alanina del anillo interior de las yodotironinas puede experimentar descarboxilación o transaminación <sup>12</sup>;

c)- se puede romper la estructura básica de la tironina por el puente de oxígeno;

d)- acción de las desyodasas:

-d.1) la desyodasa de tipo I convierte T4 en T3 activa, especialmente en el hígado. Cataliza la desyodación del anillo interno y del externo y se expresa en hígado, riñón, tiroidea y glándula hipofisaria <sup>9</sup>. La monodesyodación del anillo fenólico exterior (monodesyodación beta) de T4 produce T3, el análogo que se fija con la más alta afinidad al receptor nuclear T3 <sup>12</sup>. Esta T3 difunde al suero. La 5'D-I hepática es la mayor responsable de la T3 circulante. La monodesyodación del anillo interno o alanínico da lugar a la formación de rT3. También cataliza la desyodación de los sulfato-conjugados de T4, T3 y rT3 <sup>45</sup>.

-d.2) la desyodasa de tipo II sólo puede desyodar los I' del anillo externo y no los del anillo interno. Actúa sobre la T4 y la rT3 dando lugar a T3 y T2, respectivamente. Se expresa en cerebro, hipófisis, placenta, tejido adiposo pardo, corazón y músculo esquelético<sup>107</sup>. La detección de la actividad de la 5'D-II en el cerebro refleja la importancia de este enzima en la producción local de T3<sup>45, 103, 108</sup>. La 5'D-II cerebral responde a la deficiencia de hormona tiroidea y puede ser modulada por las hormonas tiroideas maternas cuando el feto es hipotiroideo, como mecanismo de protección cerebral<sup>97</sup>. Parece ser que los niveles endógenos de rT3 cerebro cortical juegan un papel en la supresión de la 5'D-II<sup>108</sup>.

-d.3) la desyodasa tipo III transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2. En la mayoría de los individuos eutiroideos, alrededor de la mitad de T4 se convierte en T3 y la mitad en rT3. La monodesyodación del anillo de tirosilo interior de la T4- monodesyodación alfa- produce rT3, un metabolito inactivo<sup>12</sup>. La elevada actividad de la desyodasa tipo III en el hígado, tejido adiposo y músculo esquelético, demuestra el rol de estos tejidos en la inactivación de las hormonas tiroideas<sup>45</sup>. Se expresa de forma importante en la placenta donde regula la concentración fetal de hormona tiroidea durante la gestación. La presencia de 5D-III en el cerebro, y la correlación positiva entre la actividad de la 5D-III y los niveles de T4 plasmáticos, puede estar relacionado con el rol protector del enzima frente a unos niveles excesivos de hormonas tiroideas.

La T3 intracelular procede de la T3 plasmática y de la generación local de T3 a partir de T4. Los cambios de T4 circulante pueden ser más útiles que los de T3 para conocer el nivel de hormonas tiroideas en aquellos tejidos en los que la desyodación de T4 intracelular es predominante.

## **4.2. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA MATERNA , FETAL Y**

### **NEONATAL**

#### **4.2.1. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA DE LA MADRE GESTANTE**

La concepción viene seguida de una serie de cambios hormonales y metabólicos que afectan a la mayor parte de los sistemas endocrinos maternos. La actividad tiroidea aumenta durante el embarazo <sup>4</sup>. Ello se debe a un aumento de la actividad TSH-like, que es en realidad la hormona gonadotropina coriónica (HCG) circulante <sup>4, 7, 48, 109, 110</sup>. Se piensa que éste puede ser el mecanismo por el cual el feto se asegura la llegada de T4 de la madre durante el período de desarrollo en el que ésta es su única fuente de hormona tiroidea.

Durante el primer trimestre aumenta la producción hepática de TBG debido al aumento de estrógenos <sup>109</sup>. La elevación de los niveles de TBG en el plasma hace que también se eleven los niveles de T3 y T4 totales, que alcanzan un máximo hacia la semana 14 de gestación y luego permanecen elevados durante todo el embarazo <sup>4, 111</sup>. La T4 aumentada se mantiene hasta el parto debido no sólo al aumento de la TBG sérica, si no también al aumento de los requerimientos de T4 durante el embarazo, al aumento de la degradación placentaria de T4, y a la transferencia de hormona de la madre al feto. En cambio los niveles de T4L y de T3L permanecen en el mismo rango de las mujeres no embarazadas <sup>112</sup>. Los valores de T4L puede ser inferiores en las mujeres embarazadas al final de la gestación en relación a las madres no gestantes <sup>113,114</sup>. Los valores de rT3 están elevados durante el final del primer trimestre y permanece altos durante todo el embarazo <sup>111,112</sup>. Tiene lugar también un aumento el “clearance” renal de yodo <sup>4</sup>.

#### **4.2.2. LA PLACENTA**

El eje HHT se desarrolla en el feto de forma relativamente independiente del eje HHT materno. Dos componentes del entorno fetal que repercuten en el eje HHT son: 1)- la placenta, y 2)- la capacidad de algunos tejidos extrahipotálamicos para producir TRH.

La placenta es un importante vínculo de comunicación materno-fetal para las hormonas tiroideas que son esenciales para el desarrollo normal y diferenciación del feto. La T4 materna parece jugar un papel importante para el desarrollo del cerebro durante la

primera mitad de la gestación<sup>115</sup>. Posteriormente, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, persiste el paso de hormonas tiroideas de la madre al feto. Las hormonas producidas por el tiroides fetal van aumentando durante la segunda parte de la gestación, de forma que las contribuidas por la madre van representando una proporción cada vez menor<sup>4-6</sup>. Por tanto, si bien durante la primera mitad de la gestación la madre parece ser la única fuente de hormonas tiroideas para el feto, en la segunda mitad el tiroides fetal va siendo progresivamente la fuente principal. El paso de T4 de la madre al feto puede jugar un papel importante en el caso de que el feto sea hipotiroideo<sup>69, 91, 116, 117</sup>. Esto explica la ausencia de signos y síntomas de hipotiroidismo incluso en los recién nacidos más afectados (agenesia de tiroides)<sup>118</sup>.

La placenta actúa como una barrera:

1- Permeable a la **TRH**<sup>119-122</sup>. Gran parte de ésta es degradada en su interior y dado que existe poca TRH en la sangre materna, ejerce poca influencia en el sistema HHT del feto. Sin embargo, la placenta y tejidos del intestino fetal, en particular el páncreas, generan TRH extrahipotalámica. La TRH se produce en la placenta humana a las 7 semanas de gestación y disminuye con la edad gestacional<sup>83</sup>.

2- Impermeable a la **TSH**.

3- Parcialmente impermeable a la **T3** y a la **T4**. Se observan notables gradientes materno-fetales de T4 total y libre, y T3, a uno y otro lados de la placenta durante gran parte de la gestación, y cerca del término el gradiente de T4 puede tornarse feto-materno, conforme madura la función tiroidea del neonato<sup>85</sup>.

4- Permeable a los **yoduros**. Por ese el yodo administrado a la madre puede bloquear la función tiroidea fetal, debido a que la autorregulación intrínseca del tiroides fetal es inmadura. De modo inverso, en las regiones con bocio endémico la ausencia de yodo también puede originar bocio neonatal.

5-Permeable a algunos **antitiroideos**. Cuando se administran a mujeres gestantes antitiroideos de síntesis, los recién nacidos presentan a menudo bocio debido al hipotiroidismo inducido por el paso transplacentario de dichas sustancias.

6-Relativamente impermeable a las yodotironinas<sup>56</sup>.

La placenta transporta y metaboliza hormonas tiroideas. Hay también evidencia de la transferencia de hormonas tiroideas fetales o sus metabolitos a la circulación materna. La placenta principalmente expresa actividad 5-desyodasa tipo III, la cual transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2, limitando de esta manera la transferencia de hormona tiroidea activa de la madre al feto al final de la gestación <sup>123</sup>. La 5'-desyodasa tipo II también es activa en la placenta y localmente proporciona T3 activa de la T4 materna para las funciones metabólicas de la placenta (la actividad de la desyodasa tipo II aumenta cuando la disponibilidad de T4 disminuye). La expresión placentaria de la 5'-desyodasa tipo I, que convierte la T4 en T3, es todavía controvertida. La actividad de la desyodasa tipo II es mayor en las membranas coriónicas y deciduales de la placenta que en las membranas amnióticas, mientras que el tipo III se encuentra sobre todo en el trofoblasto <sup>4</sup>. La alta tasa de flujo de sangre placentario explica la ausencia de una diferencia medible en las concentraciones de T4 y T3 en suero entre la arteria umbilical y la vena. Las membranas placentarias también intervienen en las reacciones de 4'-OH-sulfatación de las yodotironinas <sup>124</sup>. El papel biológico de la actividad de la sulfotransferasa uterina todavía es incierto <sup>125, 126</sup>.

En las primeras semanas de gestación, antes de que el tiroides fetal tenga función alguna, se detecta la presencia de T4 y algo más de rT3, en el líquido celómico y en el amniótico procedentes de la circulación materna. Las concentraciones de T4 se correlacionan estrechamente con la tiroxinemia materna <sup>6, 127</sup>. El líquido celómico baña el saco vitelino, y el transporte de T4 al interior del mismo y su llegada al cerebro del embrión, se ven facilitados por la síntesis de transtiretina, tanto en el epitelio del saco vitelino, como en el plexo coroideo. Entre las 6-12 semanas de gestación, la media de los valores de T4 sérica materna, en líquido celómico y líquido amniótico es de 11,3, 75 y 1,6 ng por decilitro, respectivamente. La concentración de rT3 es 3,8 y 15 veces mayor que la de T4 en el líquido celómico y en el líquido amniótico, respectivamente. La concentración de T4 en el líquido celómico varía directamente con la concentración sérica de T4. Durante el segundo y tercer trimestre hay un marcado gradiente materno-fetal de T4L y T3L. Las concentraciones de T3L en el suero materno en el momento del parto son dos veces

mayores que las del suero del cordón umbilical <sup>4</sup> . En el feto atiroideo a término se han encontrado valores de T4 sérica del producto, que van de 20 a 50% de las correspondientes a lactantes normales <sup>128</sup> .

#### **4.2.3. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO NORMAL**

En la Figura 1 (página 13) se representan los cambios en los niveles plasmáticos de TSH, T4, T4L, T3 y rT3 que tienen lugar en el recién nacido a término normal tras el parto y durante los primeros meses de vida postnatal.

En el momento del nacimiento, tanto en los partos vía vaginal como en las cesáreas, se produce una liberación aguda de **TSH**. Este fenómeno carece todavía de explicación aunque probablemente está relacionado con el estrés del parto, el enfriamiento del neonato (aunque el pico no desaparece si se evita el enfriamiento) y la secreción de prostaglandinas producida tras la separación del cordón umbilical. En cualquier caso se trata de un fenómeno neuroendocrino que está bajo la dependencia de la TRH <sup>129</sup>. Este pico de TSH pasa de un valor medio de 10  $\mu$ IU/ml en la sangre de cordón, a un nivel sérico durante la primera hora de vida que puede alcanzar valores de hasta 50-100  $\mu$ IU/ml <sup>12, 130, 131</sup>. Este pico máximo es de breve duración, pues los niveles descienden rápidamente y aproximadamente a las 24- 48 horas de vida los niveles vuelven a ser semejantes a los existentes en el cordón umbilical <sup>85, 89</sup> .

Los valores séricos de TSH caen al límite extrauterino normal durante la primera semana después del nacimiento (niveles inferiores a los valores en sangre del cordón umbilical) <sup>12</sup> . Se desconocen los mecanismos de dicha disminución. Quizá sea debido al incremento en las concentraciones séricas de T4 y T3 libres, aunque las cifras séricas de TSH del neonato permanecen en una meseta nueva más baja incluso después de resolverse el estado hipertiroxinémico neonatal transitorio. También puede ser debido a que tiene lugar una maduración continua del control de retroalimentación de TSH por hormonas tiroideas durante las semanas iniciales de vida. La vida media corta de la TSH (de diez a

doce minutos ) explica también el rápido descenso de la TSH. El corte del cordón umbilical elimina a la placenta como fuente de producción TRH.

El ritmo circadiano de la TSH(valores inferiores a las 11 h y superiores a las 23 h) no se desarrolla hasta después del primer mes de vida <sup>132</sup>.

Al nacer, los niveles de T4 y de T4L pueden ser más altos en el recién nacido que en la madre; en cambio, los niveles de T3 y de T3L pueden ser más bajos <sup>9</sup>. El aumento de TSH estimula la liberación de **T4 y T3** por el tiroides y en las primeras 24 a 36 horas de vida postnatal se advierte un incremento progresivo de las concentraciones de ambas hormonas en el suero alcanzando un pico hacia las 24 horas de vida. Quizá es debido a la necesidad fisiológica de niveles elevados de hormonas tiroideas. La **T4** sérica total y libre, pasa de valores de 11 µg/dl y 1,38 ng/dl respectivamente en la sangre de cordón, a 18 µg/dl y 2ng/dl a las 24 horas de vida, respectivamente. La concentración de **T3** pasa de un valor medio de 0,5 ng/ml en sangre de cordón a concentraciones de 2,2 ng/ml a las 24 horas <sup>25, 27, 32, 36, 39, 133</sup>. Este aumento en la concentración de T3 se debe a varios factores: 1)-al aumento de TSH ya comentado; 2)- a la mayor actividad de la desyodasa tisular de tipo I (y quizá también tipo II) con una mayor conversión de T4 en T3. Esta enzima es regulada en el desarrollo en parte por el incremento de las concentraciones de T4L propias de la maduración y por el aumento de cortisol que tiene lugar al final de la gestación <sup>12, 47, 85</sup>; 3)- el corte del cordón umbilical separa a la placenta de la circulación fetal y aminora la degradación de T3 placentaria por monodesyodación, lo cual incrementa todavía más la concentración sérica de T3.

Posteriormente los niveles T4 y de T3 descienden de una forma paulatina durante el primer mes de vida siendo el descenso de T4 más lento que el de T3. Durante la primera década de la vida los valores de las hormonas tiroideas, T4 y T3, tanto libres como totales, siguen decreciendo progresivamente. Las concentraciones normales de T4 total en el adulto varían entre 5,0-12,0 µg/dl y las de T3 total entre 0,6 y 2,1 ng/ml. Pero las fracciones libres varían menos entre sí, entre 0,69 y 1,55 ng/dl para la T4 y entre 0,35 y 0,65 ng/dl para la T3 <sup>9, 27, 29, 39</sup>.

En los adultos el metabolismo de las yodotironinas en tejidos periféricos es una importante fuente de producción de T3 porque aproximadamente el 80% de la T3 circulante (y casi toda la rT3) proviene de la T4 periférica. Sin embargo, en los neonatos no está todavía bien definido qué proporción de T3 proviene de los tejidos periféricos y qué proporción de la glándula tiroidea. Existe evidencia de la disociación entre el aumento de la T3 sérica neonatal y el aumento en la actividad de conversión de T4 en T3, sugiriendo que el aumento de T3 neonatal es sobre todo de origen tiroideo y no por la conversión de T4 en T3 en tejidos no tiroideos <sup>45, 134</sup>. Tras la administración de T4 a recién nacidos prematuros no aumenta la concentración de T3 plasmática, sugiriendo una producción insuficiente de T3 por 5'-desyodación periférica <sup>135</sup>. En cambio otros autores defienden que aproximadamente un 70-90% de T3 deriva de la T4; el resto sería secretado por la glándula tiroidea <sup>12</sup>.

La transición al entorno extrauterino y el corte del cordón umbilical se acompañan de una disminución progresiva en la producción y en las concentraciones sanguíneas de los metabolitos inactivos de las hormonas tiroideas: **rT3, T2 y los metabolitos sulfatados T4S, T3S, rT3S y T2S**. Este proceso dura de días a semanas y tiene lugar por cambios en las actividades de las enzimas desyodasas y quizá en el contenido tisular de sulfotransferasa y sulfatasa. El resultado es la menor producción de análogos bioinactivos de hormona tiroidea y una mayor producción de T3 activa <sup>4</sup>. La **rT3** de sangre de cordón es alta (100-501ng/dl) manteniéndose elevada durante los tres primeros días de vida para ir descendiendo a los niveles del adulto alrededor del mes de vida (11-129 ng/dl). No parece depender de la TSH sino de los cambios en la desyodación periférica tisular. Los niveles de rT3, pasado el primer mes de vida, son relativamente constantes (alrededor de 40 ng/dl) <sup>12</sup>.

En los primeros días de vida, debido al pico de TSH y al consiguiente aumento de la actividad glandular, se incrementa la captación de **yodo** por el tiroides, por lo que aumenta la sensibilidad de la glándula al aporte de yodo.

Los niveles de **Tg** al nacimiento son superiores en la sangre de cordón que en el suero materno. Después del nacimiento tiene lugar un incremento progresivo de los niveles de Tg, que no se correlaciona con los niveles de T3, T4 y TSH. Se cree que esto es debido a un aumento de la secreción tiroidea de Tg tras la estimulación endógena de la TSH <sup>136</sup>. Los niveles de Tg van descendiendo durante los primeros meses de vida, aunque durante el primer año de vida siguen siendo superiores a los niveles en edades posteriores.

Los cambios hormonales que tienen lugar tras el parto quedan resumidos por Fisher <sup>85</sup> de la siguiente manera:

**Cambios transitorios:**

Incremento de TSH en el neonato.

Mayor producción de T4 y T3.

Estimulación de la termogénesis de tejido adiposo pardo.

**Cambios permanentes:**

Ausencia de degradación placentaria de hormonas tiroideas.

Disminución de la desyodasa de tipo III tisular.

Aumento de la desyodasa de tipo I tisular.

Aumento de la conversión de T4 a T3.

Incremento de T3 sérica.

Menor producción de análogos inactivos de hormona tiroidea (rT3, T4S, T3S, rT3S, T2S).

Menor producción de TRH extrahipotalámica.

Menor concentración de TSH.

Reajuste del punto fijo de T4 libre por hipotálamo-hipófisis para controlar la secreción de TSH.

#### 4.2.4. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.

El prematuro que pasa al ambiente extrauterino muestra cambios adaptativos similares en su sistema tiroideo a los de los lactantes a término, pero de menor magnitud. Hemos visto el desarrollo de la función tiroidea en el feto. Cuanto más prematura la interrupción de la transferencia de T4, tanto más inmaduro el tiroides del feto para producir suficiente T4 para las elevadas necesidades postnatales de hormona. Su cerebro puede padecer cierta deficiencia de T3, comparada con la que tendría de seguir desarrollándose "in útero", donde las consecuencias de la inmadurez de la glándula se ven normalmente contrarrestadas por la T4 de procedencia materna.

Estudios realizados en sangre de cordón muestran que la concentración de **TSH** en el recién nacido prematuro sano es menor o semejante a la del recién nacido a término, variando en función de la edad gestacional <sup>56</sup>. Como reacción al enfriamiento y a otros factores comentados previamente, la concentración sérica de TSH se eleva a los 30 minutos después del nacimiento, y recupera una concentración semejante a la observada en el suero del cordón a las 24-48 horas de vida <sup>137- 139</sup>.

Las concentraciones séricas de **T3 y T4** del cordón umbilical aumentan con la edad gestacional <sup>56,140</sup>. Los niveles de T4 y T4L en sangre de cordón en los recién nacidos prematuros en el entorno extrauterino, son similares o menores que las cifras medidas por cordocentesis en fetos normales de similar edad gestacional <sup>3,7, 85, 112, 141, 142</sup>. Como reacción a la fase rápida de secreción de TSH postnatal, se incrementan las concentraciones séricas de T4 y T3 totales y libres durante las primeras 24 - 48 horas de vida.

La concentración sérica de **rT3** del cordón umbilical se encuentra elevada, pero disminuye después del nacimiento hasta concentraciones semejantes a las observadas en el lactante a término <sup>54, 56, 143</sup>.

Los estudios realizados hasta la fecha actual de la función tiroidea en el período neonatal han mostrado que durante las primeras semanas de vida, los recién nacidos prematuros pueden tener niveles inferiores de T3, T4 y T4L y de rT3 más elevados que los recién nacidos a término, aunque los resultados son dispersos. No se conoce todavía como la inmadurez y la enfermedad influyen en la función tiroidea postnatal de los recién nacidos

prematuros <sup>10</sup> . Una explicación de los niveles de T3 bajos en los prematuros puede ser la mayor eliminación de T3 por la desyodasa tipo III, la cual está presente de forma abundante en los tejidos fetales y es responsable de la desyodación de T3 a T2 <sup>144</sup> .

Los recién nacidos prematuros tienen niveles elevados de **Tg** tras el nacimiento, que se correlacionan negativamente con la edad gestacional <sup>145</sup> . Después los niveles disminuyen. Tres semanas después del nacimiento los valores son parecidos a los de los recién nacidos a término. Estos altos niveles de Tg pueden ser debidos al aumento de “turnover” de la Tg o a una disminución del “clearance” <sup>136, 146</sup> .

Se conoce poco sobre el metabolismo de las **yodotironinas** en los tejidos de los recién nacidos, especialmente durante el crítico período postnatal inmediato. La mayoría de estudios están realizados en animales. Trabajos recientes <sup>45, 147</sup> apoyan la teoría de que en los recién nacidos muy prematuros los tejidos periféricos están implicados en generar localmente T3 y en la inactivación de hormonas tiroideas, pero no representan la mayor fuente de T3 circulante. No encuentran correlación entre la actividad tisular de las yodotironinas y la edad gestacional, excepto para la 5D-III en el cerebro que es alta en los prematuros, por lo que parece ser más importante la influencia de las condiciones clínicas que la edad gestacional. Se cree que en los recién nacidos prematuros probablemente el tiroides es la principal fuente de hormonas tiroideas, especialmente en niños críticamente enfermos. Por otro lado, los tejidos periféricos (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético) probablemente están muy implicados en la degradación de hormonas tiroideas.

La sulfatación de las yodotironinas permanece activa en los niños muy prematuros, al igual que sucede durante el período fetal . Estas hormonas sulfoconjugadas son metabolizadas por la desyodasa Tipo I. Como consecuencia de la baja actividad de la desyodasa Tipo I, se pueden encontrar niveles circulantes altos de dichas hormonas durante la vida fetal y en los recién nacidos prematuros. Se ha sugerido que la T3 sulfatada puede servir como fuente local de T3 en los tejidos fetales que contienen sulfatasas <sup>148,149</sup> .

**Varios mecanismos parecen ser los responsables de los niveles bajos de hormonas tiroideas en la prematuridad** <sup>11, 12, 15, 150</sup>

a)- Por una parte los valores de T4 y T3 en sangre de cordón proceden de la madre y del feto y en la prematuridad hay una interrupción del aporte materno al cortar el cordón umbilical <sup>52, 71, 135</sup>.

b)- Por otra parte parece existir una relativa inmadurez del eje HHT que no puede compensar el déficit del suplemento materno en este período en el que las necesidades están aumentadas <sup>12, 13, 85, 89</sup>. La baja concentración de T4 y T3 sin elevación de la concentración sérica de TSH que presentan estos niños es característica de un hipotiroidismo central <sup>52, 54-56</sup>. La respuesta normal de la TSH a la administración de TRH apoya esta hipótesis <sup>13, 51, 52, 61, 89, 151-154</sup>. En el recién nacido prematuro la producción/secreción de TRH hipotalámica puede estar relativamente reducida y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no ser todavía madura. Por eso, a pesar de la hipotiroxinemia, estos niños pueden tener niveles disminuidos o normales de TSH.

c)- Parece existir también una inmadurez relativa del sistema enzimático de la desyodasa tipo I en tejidos fetales con conversión reducida de T4 a T3 <sup>13, 53, 155</sup>.

d)- Algunos autores postulan que la hipotiroxinemia transitoria es secundaria a la disminución de la TBG <sup>156, 157</sup>.

e)-También hay que añadir que procesos patológicos extra-tiroideos, frecuentes en estos niños, pueden agravar el descenso de los niveles de hormonas tiroideas.

f)- La capacidad de la célula folicular para yodar los residuos tirosilos de la tiroglobulina (organificación del yodo) permanece ineficaz. Por eso en los recién nacidos prematuros los valores de T4L pueden estar disminuidos con tiroglobulina elevada, reflejando una producción incrementada de la glándula tiroidea con una pobre yodación de los precursores de hormonas tiroideas <sup>13</sup>.

Todos los factores mencionados parecen contribuir a la hipotiroxinemia de la prematuridad, pero la inmadurez hipotalámica y las enfermedades severas se cree que son los más determinantes.

**Parece existir acuerdo en que el grado de hipotiroxinemia tiene relación con la edad gestacional** <sup>13, 14, 54, 157-166</sup> .

Ya en trabajos antiguos como los de Bernard <sup>167</sup> y Cuestas <sup>47</sup> se observa que en los recién nacidos prematuros los valores de T4 y de T4L se incrementan con la edad gestacional y también con el peso, siguiendo un curso paralelo. En cambio, según estos trabajos iniciales, los valores de TBG y de T3 no varían con la edad gestacional. Atribuyen la disminución de los valores de T4 a la excesiva conversión de T4 a T3 o rT3 (aunque no ven que las concentraciones de estos metabolitos en los prematuros sean superiores que en los recién nacidos a término), y a la menor capacidad de respuesta de la glándula tiroidea a la TSH. El incremento importante de TSH postnatal que se seguía de un escaso aumento de T4 apoyaba esta hipótesis.

En estudios posteriores se ha seguido observando que los valores de T4 y de T4L aumentan con la edad gestacional <sup>168</sup>, pero también los valores de TBG y de T3, contrariamente a los trabajos iniciales <sup>169</sup>. El patrón de maduración es similar al del feto, variando el momento en el que se alcanza el rango de los recién nacidos a término en función de la edad gestacional <sup>170</sup>. Thorpe-Beeston <sup>7,8</sup> ha estudiado en muestras obtenidas por cordocentesis entre las 12 y las 37 semanas de gestación, la maduración de la secreción de hormonas tiroideas en el feto, relacionando ésta con la edad gestacional. Observa, al igual que otros autores <sup>85, 141, 142</sup>, que las concentraciones de T4L en los recién nacidos prematuros en la vida extrauterina, son similares o menores que las cifras medidas por cordocentesis en el feto dentro del útero. En otros trabajos se observa que la concentración sérica de T4L en el cordón umbilical se correlaciona con la edad gestacional, pero proporcionalmente no es tan baja como la concentración sérica de T4 total <sup>15</sup>.

Recientemente se ha visto que si bien los valores de T4 aumentan en función de la edad gestacional, los valores de T4L no varían, sugiriendo que puede ser debido a una

disminución de la TBG como mecanismo adaptativo que no requeriría intervención terapéutica<sup>171, 172, 173</sup>.

Si bien existe acuerdo en que los valores de T4 y de T3 varían en relación con la edad gestacional, no todos los autores encuentran la misma correlación con los valores de TSH. Mercado<sup>174</sup> no encuentra diferencias estadísticamente significativas entre la concentración de TSH en recién nacidos a término, recién nacidos prematuros y recién nacidos de bajo peso, pero sí en la concentración de T4 y T3. Paul DA<sup>175</sup> observa hipotiroxemia transitoria en el 85% de un total de 342 recién nacidos con un peso al nacimiento inferior a 1500 gramos, no encontrando, sin embargo, correlación entre los valores de TSH y la edad gestacional. Franklin<sup>176</sup> también encuentra que los valores de hormonas tiroideas se correlacionan con la edad gestacional pero no los de TSH. Rooman<sup>142</sup> observa que los valores de T4L de los días 1 y 14 de vida, pero no los valores de TSH, se correlacionan positivamente con la edad gestacional. En otros trabajos<sup>12</sup> sí que se encuentra una disminución de los valores de TSH.

**Parece existir, asimismo, una relación entre el grado de hipotiroxemia y la enfermedad neonatal.**

Todavía no se conoce cómo la enfermedad influye en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros. Algunos autores piensan que en los prematuros se puede producir un síndrome de T3 baja con niveles de T4 normales o ligeramente reducidos y niveles de TSH normales o algo disminuidos<sup>177-179</sup>. En estos niños la conversión de T4 a T3 es deficiente y la elevación de T3, que normalmente se produce en el recién nacido a término, se retrasa<sup>12</sup>. Esta situación se intensifica por la inhibición de la actividad de las desyodasas secundaria al relativo déficit nutricional, y se puede exacerbar por el traumatismo del nacimiento, accidentes vasculares, hipoxia, hipocalcemia, infección y en general, por toda la patología propia de la prematuridad<sup>180</sup>. Todos estos factores tienden a inhibir la conversión de T4 en T3 en el período neonatal y a agravar el estado de T3 baja característico de la prematuridad. En tales situaciones, la disminución de hormonas

tiroideas puede ser un mecanismo adaptativo para proteger al organismo reduciendo el índice metabólico durante la enfermedad, pero al mismo tiempo representa una situación desfavorable <sup>181</sup> .

Paul <sup>175</sup> observa que los valores muy bajos de T4 en el screening neonatal inicial están asociados con un aumento de la “odds” de muerte y de hemorragia intracraneal. En cambio no encuentra correlación con los valores de TSH. Quizá la disminución de los valores de T4 sea un mecanismo protector para disminuir el gasto metabólico y el consumo de O<sub>2</sub>. También Marsh <sup>182</sup> observa una correlación entre valores de T4 bajos (< 2,5 µg/dl) y un aumento de la mortalidad neonatal. Reuss <sup>183</sup> analiza los valores de T4 del screening neonatal de 365 recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación encontrando relación entre los valores de T4 inferiores a 2,6 DS de la media de los recién nacidos a término, y un aumento de la mortalidad , morbilidad y del riesgo de displasia broncopulmonar.

En un estudio reciente de Van Wassenaer <sup>11</sup> se determinaron los valores de T4, T4L, T3, rT3, TSH y TBG en 100 niños de edad gestacional inferior a 30 semanas durante las primeras ocho semanas de vida para investigar las influencias de la enfermedad y de la edad gestacional en la función tiroidea. Observan una correlación entre la edad gestacional y el curso de las hormonas tiroideas , excepto para la rT3. También observan que la enfermedad disminuye la concentración de las hormonas tiroideas especialmente durante la primera semana después del nacimiento. Sin embargo, el valor de T4L el séptimo día de vida es similar en el grupo de sanos y enfermos y a las tres semanas la T4, T4L, T3 y TBG son superiores en el grupo de los enfermos comparado con el grupo de sanos. En este estudio la concentración de T3 no decrece paralelamente con la T4. Las diferencias de TSH en los días catorce y veintiuno tienen relación con la edad gestacional y no con la enfermedad. En otros trabajos se ha visto que los niños ingresados en la UCI neonatal presentan valores de T4L inferiores a los normales <sup>184-186</sup> .

La glándula tiroides desempeña una función muy importante en la maduración del pulmón fetal y en la producción de surfactante . La administración directa de yodotironinas al feto acelera la maduración pulmonar <sup>187</sup> en tanto que el hipotiroidismo fetal se acompaña de retraso en la maduración pulmonar <sup>56</sup> . Hay múltiples estudios en los que se ha intentado

establecer la influencia del síndrome de distress respiratorio (SDR) que frecuentemente presentan los recién nacidos prematuros, en la función tiroidea de estos niños. Los resultados son contradictorios. Los estudios en niños prematuros con SDR<sup>12, 54, 56, 137, 158, 174, 176, 184, 185, 188-191</sup> han mostrado cifras inferiores de T3, T4 y T4L, y a veces valores inferiores de TSH y TBG con respecto a prematuros control sin SDR. Aunque la disminución de la función tiroidea en niños con SDR se atribuye al problema respiratorio, esto no explica los niveles inferiores obtenidos por algunos autores en sangre de cordón<sup>62, 137, 155, 188, 192, 193</sup> o antes del inicio clínico del SDR. Esto podría ser debido al rol de las hormonas tiroideas en la maduración del surfactante pulmonar.

En algunos trabajos se ha visto que, si bien la disminución de los valores de T4 y de T3 se asocian al grado de prematuridad, se observan pocas diferencias en cuanto a los valores de T4L, siendo la T4L la medida que más se asocia al grado de enfermedad<sup>157, 166</sup>. La hipotiroxinemia de la prematuridad puede, por tanto, ser el resultado de una disminución de la concentración de TBG junto al efecto de la patología no tiroidea que presentan estos pacientes<sup>156</sup>. Hay autores que incluso han visto que la enfermedad neonatal se asocia con un aumento de la concentración de T4L consecuencia de la inhibición de la unión de la T4 a la TBG, como ocurre en los adultos con el síndrome de enfermedad no tiroidea. Estos resultados sugieren que la hipotiroxinemia asociada con el síndrome de enfermedad no tiroidea en los recién nacidos prematuros se podría diferenciar del hipotiroidismo secundario-terciario por la determinación de los valores de T4L<sup>11, 85</sup>.

#### **Algunos autores no observan esta correlación entre la disminución de los valores de hormonas tiroideas y la enfermedad neonatal.**

Grimm<sup>194</sup> estudia la función tiroidea en un total de 116 recién nacidos prematuros de edad gestacional comprendida entre 31 y 38 semanas durante los primeros 30 días de vida. No observan variaciones en función de la edad gestacional ni en relación con la enfermedad. En otros trabajos tampoco se detectan diferencias significativas en la función tiroidea entre los recién nacidos prematuros con y sin SDR<sup>143, 153</sup>. En un trabajo reciente, Job<sup>156</sup> observa que no existen diferencias significativas en los valores de T4L y TSH entre

un grupo de 45 recién nacidos prematuros de 25-30 semanas de gestación afectos de SDR y un grupo control de edad gestacional similar. En cambio el valor de T4 total si que es inferior en el grupo afecto de SDR en relación al grupo control. Atribuyen la hipotiroxinemia observada en los recién nacidos prematuros afectos de SDR a una disminución de la TBG y no a la existencia de disfunción pituitaria-tiroidea. Defienden que en los trabajos en los que se observa una disminución de los valores de T4L es debido a fallos en la metodología de la técnica que infravaloran el valor real.

### **Incidencia de la hipotiroxinemia de la prematuridad**

Es difícil establecer la incidencia de la **hipotiroxinemia transitoria** en los recién nacidos prematuros por las diferentes definiciones que se emplean en la literatura <sup>50</sup>. No existe una definición estandarizada.

Urhmann <sup>54</sup>, considerando una concentración sérica de T4 menor de 3 µg/100ml, encuentra que la incidencia de hipotiroxinemia transitoria en los recién nacidos prematuros es de 11% al nacer, 16% a las 72 horas y 18% a la semana de edad, y que disminuye a 11% a las 2 semanas y a 1% a las 3 semanas de vida postnatal.

Hadeed <sup>153</sup>, considerando una concentración de T4 en sangre de cordón inferior a 6,5 µg/100ml, establece que en los recién nacidos prematuros de 28-30 semanas de gestación, el 56% de los afectos de SDR y el 50% de los sanos presentan hipotiroxinemia. Entre las semanas 34 y 36 de gestación la frecuencia de hipotiroxinemia en sangre de cordón disminuyó a 11 % en los recién nacidos prematuros sin SDR y 12,5% en los recién nacidos prematuros con SDR.

Diamond <sup>185</sup> observa, mediante una prueba de concentración de T4 en papel de filtro menor de 4,8 µg/100ml, que alrededor de 65 % de todos los recién nacidos prematuros presentan hipotiroxinemia entre el tercer y el quinto día de vida.

Wilson <sup>184</sup> propone utilizar el límite de 0,8 ng/ml de T4L, como parámetro que refleja de forma más exacta la función tiroidea de los recién nacidos prematuros y de los recién nacidos a término.

Chowdhry <sup>195</sup> utiliza el valor de T4 inferior a 4 µg/100ml como corte para definir la hipotiroxinemia transitoria y describe una incidencia del 60%.

Mercado <sup>174</sup> define hipotiroxinemia cuando los valores de T4 son inferiores a 65 nmol/l. En un estudio realizado en un total de 108 recién nacidos prematuros de 23-31 semanas de gestación encuentra hipotiroxinemia en un 58% después del nacimiento, aumentando a un 84% a la semana de vida, disminuyendo a un 36% a las 6 semanas de vida.

Más recientemente, Reuss <sup>196</sup> define como hipotiroxinemia severa cuando los valores sanguíneos de T4 son inferiores a 2,6 DS de la media de los recién nacidos a término. Hipotiroxinemia media se definió como la concentración de T4 entre 1,3 a 2,6 DS sobre la media. Y la concentración de T4 normal si está entre 1,3 DS sobre la media.

Paul <sup>175</sup> utiliza como criterio una T4 inferior al percentil 10 con TSH normal, porque éste es el nivel en el que se determina la TSH y se recomienda repetir la muestra en el screening neonatal.

Esta hipotiroxinemia se corrige espontáneamente con la progresión de la maduración en un período de tiempo variable. Se discute si puede influir en el desarrollo psicomotor y estatoponderal de estos niños <sup>52, 197</sup>, y si requiere tratamiento <sup>52, 135, 159, 198</sup>.

#### 4.2.5. RETRASO DE CRECIMIENTO INTRAUTERINO Y HORMONAS TIROIDEAS

No hay todavía una definición internacionalmente aceptada sobre lo que constituye un crecimiento intrauterino anormal , y el criterio para la determinación de los niños de riesgo se hace sobre la desviación que exista en relación a las llamadas curvas de crecimiento intrauterino normal. Según el criterio que se emplee sobre el límite de desviación de peso , varía el número de niños considerados con un retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Este hecho, unido a la influencia de la edad gestacional y a que los recién nacidos de bajo peso (RNBP) son más susceptibles a la morbilidad en el período neonatal, hace que los trabajos en los que se ha intentado estudiar la asociación entre el peso de nacimiento y la función tiroidea sean poco concluyentes.

Según algunos autores, los RNBP presentan concentraciones más elevadas de TSH y más bajas de hormonas tiroideas en comparación con los recién nacidos de peso adecuado <sup>54, 140, 165</sup> . En cambio, otros estudios más recientes defienden que los valores de TSH de estos niños no suelen aumentar en reacción a la hipotiroxinemia transitoria <sup>85</sup> . En relación a los valores de T3 y T4 también hay resultados discordantes. Diversos trabajos han mostrado que los RNBP pueden tener niveles disminuidos de T3 y T4, aunque en otros parece existir mayor correlación entre la hipotiroxinemia y la edad gestacional que con el peso.

Las diferencias en los valores de las hormonas tiroideas en sangre de cordón en función del sexo se atribuyen a los cambios en el peso de nacimiento y la composición corporal <sup>56, 165</sup> .

En un antiguo trabajo <sup>167</sup> en el que se estudiaron 2180 lactantes sanos de edad gestacional comprendida entre 30 y 47 semanas ya se observó una correlación de los valores de T4 con el peso corporal y la edad gestacional. Más recientemente Martín <sup>199</sup> , en un total de 719 recién nacidos prematuros de 23-30 semanas de gestación , ha determinado los valores de T4 durante la primera semana de vida. Encuentra relación estadísticamente significativa entre el peso y el nivel de T4 , considerando a estos niños como un grupo de riesgo de hipotiroxinemia precoz. Estudios en sangre de cordón muestran también que algunos RNBP tienen una concentración de T4 y T4L menor que los recién nacidos de peso adecuado con edad de gestación equivalente <sup>36</sup> .

Otros autores no encuentran esta asociación y defienden la teoría de que los niveles inferiores de T4 total en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso se deben a una disminución transitoria de la TBG que al parecer refleja la morbilidad neonatal . La T4L, por tanto, no se correlacionaría con el peso sino con la edad gestacional y la patología asociada <sup>85, 200, 191</sup> . Tampoco parece existir correlación entre los valores de T4L de sangre de cordón y el peso de nacimiento corregido para la edad gestacional <sup>142</sup> .

La concentración sérica de T3 también es baja en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso y se ha visto que no aumenta después de la administración de T4. Así, la conversión de T4 a T3 por vía de la desyodasa de tipo I parece ser mínima y se acompaña de valores relativamente bajos de actividad enzimática, en particular en el hígado <sup>85</sup> .

Las concentraciones séricas de Tg en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso son altas, lo que denota una producción mayor del precursor poco yodado de hormona tiroidea, o un metabolismo ineficaz de Tg por parte de las células foliculares del tiroides, generando en ambos casos, un proceso de síntesis de hormona tiroidea ineficaz <sup>85, 201</sup> .

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso presentan una captación masiva de yodo, siendo por tanto más susceptibles a presentar hipotiroidismo transitorio con respecto a los recién nacidos prematuros de peso adecuado. Por otro lado estos niños pueden tener un equilibrio o balance negativo de yodo en las primeras semanas postnatales, lo que sugiere su incapacidad para adaptarse al medio extrauterino por medio del incremento de la captación de yodo por el tiroides y una mayor secreción de T4, como sucede en los lactantes de bajo peso de mayor edad gestacional <sup>85, 202</sup> .

## **5. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO Y DESARROLLO NEUROLÓGICO**

Desde la introducción de los programas de screening de hipotiroidismo congénito, los trastornos transitorios de alteración de la función tiroidea, sobre todo el hipotiroidismo transitorio (TSH elevada con T4 disminuida) y la hipertirotropinemia transitoria (TSH elevada con T4 normal), generalmente debidos a deficiencia de yodo o a exceso del mismo, son observados con frecuencia variable. Lo que no se conoce son las consecuencias a largo plazo de estas alteraciones transitorias de la función tiroidea.

La hipotiroxinemia transitoria, frecuente en los recién nacidos prematuros, no parece que se asocie a daño neurológico importante, pero sí que parece contribuir a alteraciones en el desarrollo. Existe acuerdo en que la monitorización frecuente de la función tiroidea de los niños con hipotiroxinemia y/o hipertirotropinemia transitorias no es necesaria durante la infancia si postnatalmente la función tiroidea se recupera espontáneamente. Lo que no está claro es si debería hacerse un seguimiento de crecimiento y desarrollo neurológico de estos niños <sup>125</sup>.

Los trabajos en los que se ha estudiado a largo plazo el desarrollo neurológico de los recién nacidos a término afectados de hipotiroidismo congénito bien controlados con tratamiento sustitutivo, muestran que estos niños presentan algunos déficits en el área motora <sup>203-205</sup>, sensitiva <sup>206</sup>, y en el desarrollo intelectual y psicomotor <sup>207-214</sup>. Los factores de riesgo y la patología asociada (además de un retraso en el inicio del tratamiento sustitutivo) también se asocian a un descenso de la media de la puntuación del coeficiente intelectual. En general existe acuerdo en que la severidad del efecto del hipotiroidismo congénito en el desarrollo neurológico se correlaciona con la magnitud de la deficiencia, el tiempo del inicio de la deficiencia (prenatal o postnatal), y la edad de inicio del tratamiento <sup>215-218</sup>, aunque hay algunos trabajos en los que se asocia más con el estatus socioeconómico <sup>20</sup>.

En los recién nacidos prematuros el tema es mucho más complejo, ya que estos niños presentan en muchas ocasiones patología asociada a la prematuridad (hemorragia intracraneal, hipoxia, etc.) que dificulta el poder conocer el efecto de la hipotiroxinemia en el desarrollo neurológico <sup>219-224</sup>.

Hay estudios realizados en recién nacidos prematuros en los que si se ha visto que existe una relación entre la hipotiroxinemia en el período neonatal y problemas subsiguientes en el desarrollo motor y cognitivo y otros , en cambio, en los que no .

**Estudios en los que se defiende que si existe relación entre la hipotiroxinemia de los recién nacidos prematuros y el desarrollo neurológico.**

Reuss <sup>196</sup> estudia un grupo de 463 recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 33 semanas describiendo la relación entre niveles postnatales bajos de T4 (obtenidos en el screening neonatal de hipotiroidismo congénito) , parálisis cerebral y retraso mental a los dos años de edad. Después de ajustar la edad gestacional y otras variables perinatales, se observa un aumento en la incidencia de parálisis cerebral y una disminución de unos siete puntos en el score de desarrollo de Bayley o Stanford-Binet en los recién nacidos prematuros con severa hipotiroxinemia postnatal, comparados con los que tienen la función tiroidea normal. Concluye que la hipotiroxinemia en el período neonatal es una causa independiente de parálisis cerebral y déficits cognitivos en el recién nacido prematuro. La falta de un programa regular para volver a valorar la función tiroidea excluye de este estudio la certeza de la duración de la hipotiroxinemia en estos niños.

Lucas <sup>189</sup> encuentra una asociación entre niveles bajos de T3 en un grupo de 280 niños con un peso de nacimiento inferior a 1850 gramos y una edad gestacional media de 30,3 semanas , y puntuaciones inferiores en el score de desarrollo a los dieciocho meses de edad, pero no encuentra asociación entre la concentración de las hormonas tiroideas y la parálisis cerebral. En un estudio posterior <sup>225</sup> observa una asociación entre concentraciones bajas de T3 en recién nacidos prematuros y menor puntuación en el coeficiente intelectual a los ocho años de seguimiento.

Meijer <sup>226</sup> también encuentra asociación entre niveles inferiores de T4 obtenidos en el screening de hipotiroidismo neonatal y el desarrollo a los dos años de edad. Esta cohorte fue reevaluada a los cinco y nueve años de edad: cada descenso de 1DS en la concentración de tiroxina en las primeras semanas de vida estuvo asociada con un 30% de incremento en el riesgo de un handicap y disfunción neurológica a los cinco años de edad y

un 30% de incremento en la probabilidad de que el niño necesitara educación especial o repitiera curso a la edad de nueve años <sup>221</sup>.

Recientemente se han evaluado 46 niños nacidos en Madrid con una edad gestacional inferior a 37 semanas a los cuatro años de vida, y se ha encontrado relación entre un peor desarrollo psicomotor y el grado de hipotiroxinemia durante los primeros días de vida <sup>227</sup>.

En algunos trabajos se ha visto que la hipotiroxinemia de la prematuridad se asocia a retraso en la progresión de la velocidad de conducción del nervio (retraso en la mielinización) sugiriendo que la hipotiroxinemia transitoria puede interferir en la maduración neurológica <sup>197</sup>. También parece asociarse a mayor riesgo de presentar lesiones en la sustancia blanca cerebral <sup>57, 228</sup> y de hemorragia intraventricular durante la primera semana de vida <sup>229</sup>, y a una disminución en las habilidades motoras y cognitivas <sup>58</sup>.

#### **Estudios en los que se defiende que no existe relación entre la hipotiroxinemia de los recién nacidos prematuros y el desarrollo neurológico.**

La mayor parte de estos trabajos están realizados en grupos pequeños de pacientes.

Hadeed <sup>153</sup> realiza el seguimiento de un grupo de 39 recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia en sangre de cordón, no encontrando diferencias en los índices de desarrollo a los doce meses de edad. Karna <sup>230</sup> estudia 16 recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 34 semanas, concluyendo que no hay correlación entre los valores de T4L durante las dos primeras semanas de vida y su desarrollo a los cuatro-seis años de edad. Chowdhry <sup>195</sup> tampoco encuentra retraso psicomotor en los niños afectados de hipotiroxinemia neonatal. Kohelet <sup>231</sup> no observa alteración en los potenciales evocados auditivos en un grupo de 10 recién nacidos prematuros afectados de hipotiroxinemia transitoria a diferencia de los resultados obtenidos por Dussault <sup>232</sup>.

El grupo de Van Wassenaer han sido los primeros en realizar un seguimiento neurológico a un grupo importante de niños <sup>59</sup>. Han estudiado el efecto del tratamiento con tiroxina en la maduración neurológica de recién nacidos prematuros de edad gestacional

inferior a 30 semanas en un total de 200 niños de los cuales 100 recibieron tratamiento con tiroxina y los otros 100 placebo . En el grupo que recibió placebo , los valores inferiores de T4L durante las primeras 4 semanas de vida, se asociaron a un peor desarrollo neurológico a los 2 y 5 años de edad <sup>233</sup>.No observan diferencias en el desarrollo neurológico entre los dos grupos a los 6, 12, 24 meses y 5,7 años de edad , excepto en los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 27 semanas de gestación que habían recibido tratamiento.

Son indispensables estudios a largo plazo ya que, debido a que los trastornos de neurodesarrollo que hay que prevenir son sutiles, debería incluirse un número suficiente de niños, y el seguimiento debería ser suficientemente largo para obtener conclusiones. También es necesario realizar estudios randomizados a largo plazo para objetivar el beneficio de la terapia con tiroxina <sup>234</sup> .

## **6. TRATAMIENTO SUSTITUTIVO DE LA HIPOTIROXINEMIA DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO**

El problema que plantea la identificación de los recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia es saber si estos casos requieren tratamiento con tiroxina o triyodotironina, o ambas, ya que el período crítico de dependencia del sistema nervioso central de las hormonas tiroideas es hasta los dos-tres años de edad.

Hay diversas desventajas teóricas para iniciar el tratamiento sustitutivo en estos recién nacidos prematuros . En trabajos antiguos realizados en animales se ha visto que el tratamiento temprano de la rata neonatal con tiroxina afectaba el desarrollo subsiguiente de los ejes tiroideo y suprarrenal <sup>56</sup> , y que se podía acompañar de una disminución del contenido de DNA cerebral y de la proliferación y diferenciación celular del cerebro <sup>235</sup> . En la actualidad la discusión entre la necesidad de administrar o no tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas a los recién nacidos prematuros radica en que no se conoce el significado de esta hipotiroxinemia transitoria. Quizá podría tratarse de un mecanismo protector para reducir el catabolismo proteico y el consumo de oxígeno en una etapa del desarrollo en la que las necesidades están incrementadas , en cuyo caso el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas podría ser perjudicial <sup>196</sup> . Además la hipotiroxinemia de la prematuridad podría estar causada por una enfermedad no tiroidea, situación equivalente al síndrome de T3 baja del adulto o síndrome de enfermedad eutiroidea.

En los niños afectados de hipotiroidismo congénito todos los autores están de acuerdo en que debe realizarse un tratamiento sustitutivo precoz con hormonas tiroideas , ya que de esta manera se evita el daño cerebral permanente. A pesar de ello, estos niños es más probable que tengan alguna disfunción cerebral mínima en relación a la población general . Por eso algunos investigadores enfatizan en la importancia que tendría empezar el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas “in útero” <sup>69</sup> .

En los recién nacidos prematuros existen estudios que afirman que el tratamiento sustitutivo mejora el desarrollo y la evolución clínica de estos niños y otros, en cambio, que no. Por eso se cuestiona si estos niños deben ser o no tratados .

### **Trabajos en los que si se observa mejoría en el desarrollo neurológico y en la evolución clínica de los recién nacidos prematuros tratados con hormonas tiroideas**

En uno de los estudios pioneros realizados para valorar la efectividad del tratamiento sustitutivo, Schömberger<sup>236,237</sup> observa una reducción de la mortalidad en recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 37 semanas y/o un peso al nacimiento inferior a 2.200 gramos , tratados de forma profiláctica con tiroxina (25 µg/día) y triyodotironina (5 µg/día) . En el grupo sometido a tratamiento (n:45) la mortalidad fue del 6,6% frente al 29% en el grupo no tratado (n:55). El tratamiento se inició el décimo día de vida sin conocer los niveles de tiroxina . El estudio se realizó cuando todavía no existía el tratamiento con surfactante. No analizan múltiples factores que pueden confundir, por lo que las diferencias pueden ser debidas a que en el grupo no tratado había una mayor incidencia de sepsis, bajo peso y necesidad de ventilación mecánica (randomización inadecuada) .

Posteriormente, Eggermont<sup>158</sup> estudia el efecto del tratamiento en 18 recién nacidos prematuros enfermos de edad gestacional inferior a 31 semanas (8 niños fueron tratados con 10 µg/kg/día de tiroxina ,7 niños con 5 µg/kg/día de triyodotironina y 3 niños con ambas hormonas) . Observa una normalización de la función tiroidea, pero no realiza seguimiento clínico y es un estudio no randomizado .

Mercado<sup>238</sup> trata a 8 recién nacidos prematuros de edad gestacional comprendida entre 25 y 33 semanas, afectados de hipotiroxinemia, los cuales habían desarrollado sintomatología clínica similar a la descrita en el hipotiroidismo congénito. Utiliza una dosis de 10 µg/día de triyodotironina endovenosa si el niño no toleraba la alimentación oral, y 25 µg/día de tiroxina oral en el resto. Observa una resolución de los síntomas con un neurodesarrollo normal a los dos años de edad corregida .

Kulaylat<sup>239</sup> trata a 10 recién nacidos prematuros de edad gestacional comprendida entre 28 y 36 semanas y T4 inferior a 5,5 µg/dl, con tiroxina (8-10 µg /kg/día vía oral) normalizándose la función tiroidea. No realiza seguimiento de estos niños.

Amato<sup>62</sup> observa en un grupo de 50 recién nacidos prematuros con síndrome de distress respiratorio (SDR) de edad gestacional inferior a 32 semanas , una mejoría en la

disminución de los requerimientos de O<sub>2</sub> (no en el resto de las complicaciones) en el grupo tratado con triyodotironina en relación al grupo control (inadecuada randomización) . Utiliza una dosis de triyodotironina de 50 µg divididos en dos dosis, con un intervalo cada doce horas, durante dos días , en la fase aguda del SDR.

También Delange <sup>55</sup> y Vulsma <sup>234</sup> defienden que hay que tratar con hormonas tiroideas a los recién nacidos prematuros con hipotiroidismo (transitorio o permanente) por la vulnerabilidad del cerebro durante este período crítico.

### **Trabajos en los que no se observa mejoría en el desarrollo neurológico y en la evolución clínica de los recién nacidos prematuros tratados con hormonas tiroideas**

Otros trabajos, en cambio, no confirman que el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas mejore el desarrollo y la evolución clínica de estos niños.

Chowdhry <sup>195</sup> randomiza un grupo de 23 recién nacidos prematuros de edad gestacional comprendida entre 26 y 28 semanas y un peso al nacimiento inferior a 1250 gramos para tratamiento con tiroxina (11 niños) o placebo (12 niños), los cuales tenían una concentración de T<sub>4</sub> menor de 4 µg/ml y valores de TSH inferiores a 20 µU/ml. Concluye que no hay efecto beneficioso con la terapia con tiroxina en cuanto al crecimiento y desarrollo, aunque sólo evalúa dos niños de cada grupo a los dos años de edad. Utiliza una dosis de tiroxina de 10 µg/kg/día desde el día 15 de vida hasta las 7 semanas de vida. Riedel <sup>240</sup>, tras estudiar 87 recién nacidos prematuros de la unidad de cuidados intensivos ,concluye que la hipotiroxinemia de la prematuridad es similar al síndrome de enfermedad eutiroida del adulto y no requiere tratamiento. Rooman <sup>142</sup> trata a 13 recién nacidos prematuros que presentaban un valor de T<sub>4</sub>L bajo , con un valor de TSH superior a 20 µU/ml ,a los catorce días de vida. No especifica la edad gestacional de los niños tratados, ni la dosis de tiroxina administrada, ni los resultados a largo plazo en relación al grupo no tratado.

Smith <sup>63</sup> realiza un estudio randomizado en prematuros de edad gestacional inferior a 32 semanas y un peso comprendido entre 600 y 1500 gramos. Trata a 29 niños con

tiroxina y a 20 con placebo , no encontrando diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de la enfermedad crónica pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia, sepsis, enterocolitis necrotizante o persistencia del conducto arterioso. La dosis de tiroxina utilizada fue de 10 µg/kg/día endovenosa, y cuando el niño iniciaba alimentación enteral , de 20 µg/kg/día oral, durante 21 días.

No parece que el tratamiento con tiroxina de los recién nacidos prematuros acelere el proceso madurativo de la glándula tiroides <sup>241</sup>.

Estudios más recientes muestran también resultados contradictorios.

Vanhole <sup>61</sup> realiza un estudio randomizado en 40 recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 31 semanas. Utiliza una dosis de tiroxina de 20 µg/kg/día desde el primer día de vida y hasta las dos semanas de vida. En el grupo tratado (20 niños) observa una normalización en la función tiroidea, pero en cambio no detecta efectos clínicos beneficiosos o adversos durante las primeras semanas de vida postnatal. El tratamiento con tiroxina no produce cambios en los niveles de T3, a diferencia de otros trabajos <sup>60</sup> , quizá por el bajo número de niños incluido en el estudio. EL score de Bayley a los siete meses de edad tampoco mostró diferencias entre los dos grupos.

El grupo de Van Wassenaer <sup>59, 150, 242</sup> tratan a 200 niños de edad gestacional inferior a 30 semanas con tiroxina (8µg/kg/día) o placebo . Tan solo observan diferencias en la mortalidad y en la incidencia de persistencia del conducto arterioso, pero no estadísticamente significativas . Los mismos autores ,en un estudio posterior realizado en el mismo grupo de pacientes , concluyen que en los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 30 semanas, el tratamiento con tiroxina no mejora el desarrollo a los dos años de edad , excepto en los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 27 semanas <sup>243</sup> .Los 13 niños de edades gestacionales comprendidas entre 25 y 26 semanas tratados , presentaron a los dos años de edad un coeficiente intelectual dieciocho puntos superior a los 18 niños del grupo no tratado <sup>244</sup> . Este hallazgo puede indicar que en este grupo de edad gestacional inferior a 27 semanas, la concentración de T4L es demasiado baja para asegurar una concentración adecuada de T3 cerebral, produciéndose un daño cerebral <sup>15</sup> . Sugieren que un retraso en algunos días en el inicio del tratamiento podría permitir identificar un valor de T4L por debajo del cual el tratamiento con tiroxina

pueda ser beneficioso. También concluyen que la no mejoría en el grupo tratado de 27-29 semanas de gestación, puede ser debido a que quizá la dosis de tiroxina utilizada pueda no ser apropiada y que habría que considerar la posibilidad de añadir triyodotironina <sup>49</sup>. Recientemente se ha estudiado el desarrollo psicomotor en el mismo grupo de pacientes a los 5,7 años de edad. Se ha visto que el tratamiento es beneficiosos para el grupo de 25-26 semanas de gestación. En cambio en el grupo de 29-30 semanas de gestación, el tratamiento con tiroxina se asocia a mayores problemas en el desarrollo <sup>233,244, 245</sup>. Los cambios en el desarrollo de la expresión de la desyodasa tipo II (convierte la T4 plasmática en T3 para su acción intracelular) pueden tener relación en los diferentes efectos observados en los subgrupos estudiados (concentraciones inferiores antes de la 29 semana de gestación y superiores después). Se ha visto que el grupo de niños tratados con mayores problemas de comportamiento tenía niveles de T4L inferiores que el grupo tratado sin problemas de conducta, por lo que este hallazgo puede no ser una consecuencia inmediata del tratamiento <sup>246</sup>. Los mismos autores, han realizado potenciales evocados someto-sensoriales a las dos semanas de edad, a término (edad corregida) y a los seis meses de edad. No observan diferencias significativas entre los niños que han recibido tratamiento con tiroxina y los que han recibido placebo <sup>247</sup>. Estos mismos autores <sup>248</sup> han estudiado la velocidad de conducción nerviosa motora al mismo grupo de pacientes, no observando diferencias entre los dos grupos, en contraposición a los resultados obtenidos por De Vries <sup>197</sup>.

Los datos acumulados sugieren que la hipotiroxinemia de los recién nacidos prematuros de edad gestacional superior a 27-28 semanas no requiere tratamiento excepto si se asocia a elevación de la TSH (superior a 20  $\mu$ IU/ml) <sup>198</sup>.

En una revisión reciente de la Cochrane <sup>24, 249, 250</sup> concluyen que el tratamiento con hormona tiroidea de los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 32 semanas no disminuye la mortalidad, no mejora el desarrollo neurológico y no reduce la severidad del distress respiratorio, por lo que no recomiendan su uso. Destacan que tan

sólo los niños de edad gestacional inferior a 27 semanas podrían ser tratados con precaución en base a los resultados del estudio de Van Wassenaer.

En lo que sí que parece existir acuerdo es en no recomendar la suplementación exclusiva con triyodotironina . El aporte de triyodotironina puede ser peligroso porque con niveles bajos de T4 y la TSH inhibida, se puede privar a las células cerebrales de T3 <sup>158</sup> . En ratas se ha visto que al administrar tiroxina, la T3 fetal cerebral alcanza valores normales (producción local de T3 a partir de la T4). En cambio cuando tratan con triyodotironina, los valores de T4 no aumentan , produciéndose una deficiencia fetal cerebral de T3 <sup>97, 117</sup> .

También Van Wassenaer y sus colaboradores <sup>135</sup> consideran que el tratamiento hormonal debe hacerse con tiroxina ya que las células cerebrales dependen de T4 y no de T3 para su aporte intracelular de T3. Sin embargo <sup>60</sup> , observan que la administración de tiroxina a recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 30 semanas disminuye la concentración plasmática de T3, probablemente como resultado de la inhibición de la TSH. Sugieren la posibilidad de hacer un tratamiento combinado de tiroxina con triyodotironina , el cual podría estimular la maduración del sistema nervioso central y también de los órganos periféricos como el pulmón (la maduración del pulmón es T3 dependiente). Además el tratamiento con triyodotironina parece ser que aumenta la expresión del gen de la desyodasa tipo I , aumentando la producción endógena de T3 . Recientemente han tratado a 10 niños de edad gestacional inferior a 28 semanas con triyodotironina y tiroxina , y a 10 niños de 28-30 semanas de gestación con triyodotironina , observando un aumento en ambos grupos de la T3 plasmática, posiblemente debido a que la T3 induce un aumento de la actividad de la desyodasa tipo I. Sin embargo, en el grupo de edad gestacional inferior a 28 semanas también se produce una disminución de T4L <sup>251</sup> .

Se ha estudiado en ratas tiroidectomizadas el efecto de la terapia combinada de tiroxina con triyodotironina, consiguiendo la normalización de la función tiroidea a dosis inferiores de tiroxina que las que se precisan para normalizar la T3 en la mayoría de los tejidos cuando se utiliza sólo la tiroxina <sup>252</sup> . Sin embargo, cuando se ha tratado a humanos afectados de hipotiroidismo con terapia combinada, se observan grandes fluctuaciones en la

T3 circulante, por lo que el tratamiento actual más recomendado es con tiroxina. Además es difícil conocer la dosis óptima de triyodotironina que no aumente el catabolismo proteico <sup>60</sup>.

Tampoco existe acuerdo en cuáles son las dosis óptimas de tiroxina para tratar a los recién nacidos prematuros .

Es motivo de controversia la dosis adecuada de tiroxina para el tratamiento de los niños a término afectados de hipotiroidismo congénito <sup>253</sup>. Algunos autores <sup>20, 254</sup> recomiendan altas dosis (superiores a 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ ) para asegurar unos niveles adecuados, pero otros abogan por dosis inferiores para permitir la normalización de la función tiroidea <sup>255</sup>. Del mismo modo, entre el grupo de partidarios de tratar los recién nacidos prematuros afectados de hipotiroxinemia transitoria con tiroxina, no hay acuerdo en cuanto a las dosis que se precisan y la duración del tratamiento. Chowdrhy <sup>195</sup> utiliza una dosis inicial de 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , aumentando la dosis a 15  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Estudios más recientes defienden una dosis de 6-8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  argumentando que dosis superiores pueden inhibir la TSH. Van Wassenaer <sup>135</sup>, estudia en un total de 37 recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 30 semanas el efecto de tres dosis diferentes de tiroxina: 6,8 y 10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  administradas a las 12-24 horas después del nacimiento hasta las seis semanas de vida, sin modificar la dosis con el cambio de peso del niño. Se dio endovenosa mientras el niño recibía nutrición parenteral y después oral. Concluyen que la dosis más adecuada es la de 8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . En estos pacientes la concentración de T3 no se vio influenciada por la administración de tiroxina lo cual hizo pensar que existía un proceso de maduración específico en la desyodación de la T4. En un trabajo posterior <sup>11, 60</sup> si que observan que en el grupo tratado con tiroxina los valores de T3 fueron significativamente inferiores que en el grupo no tratado.

Dada, por tanto, la posible relación entre el estado tiroideo de los recién nacidos prematuros y alteraciones en el desarrollo, son necesarios nuevos estudios clínicos para definir un protocolo óptimo que establezca la suplementación o no con hormonas tiroideas, la pauta y las dosis más adecuadas.

## **7. YODO Y FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA**

El tiroides del recién nacido, y especialmente el del prematuro, es extremadamente sensible a las variaciones de las concentraciones de yodo. En esta época los mecanismos de autorregulación tiroidea están inmaduros y el déficit de yodo o una oferta excesiva del mismo reduce la biosíntesis y la liberación de hormonas tiroideas.

### **EXCESO DE YODO**

Una absorción importante de yodo, como la que puede producirse por ingestión directa, absorción cutánea o mucosa, o tras la administración de compuestos que contengan yodo orgánico como la amiodarona y los agentes radiológicos, especialmente en áreas de escaso yodo ambiental <sup>256</sup>, puede ocasionar elevaciones bruscas de la yodemia con el bloqueo consecuente de la función tiroidea fetal (efecto Wolff-Chaikoff) <sup>257</sup>. Este efecto generalmente es transitorio y, excepto si se mantienen altas dosis de yodo circulante, la glándula tiroidea escapa de esta inhibición tras unas 48 horas. Este efecto se reconoce por la elevación de los valores de TSH durante un período breve de tiempo, y se denomina “hipertirotropinemia transitoria”. Cuando se asocia a bajos niveles séricos de T4, este trastorno se llama “hipotiroidismo neonatal primario transitorio” <sup>142, 258-260</sup>.

Sin embargo, a diferencia de una glándula tiroidea madura, los recién nacidos prematuros pueden no ser capaces de escapar a esta inhibición del efecto Wolff-Chaikoff en largas exposiciones a un exceso de yodo. El riesgo de bloqueo de la glándula del neonato no sólo depende de la intensidad y duración de la sobrecarga, si no también de la madurez del tiroides, y de la presencia o no de un déficit nutricional de yodo de la madre. En el programa de detección precoz estos niños aparecen como hipotiroidismos transitorios con la peculiaridad, en relación al hipotiroidismo congénito, de que la eliminación de yodo por la orina está aumentada.

Existe acuerdo en que el empleo de soluciones que contienen yodo para la asepsia durante el parto pueden provocar elevadas concentraciones de TSH en sangre de cordón <sup>261, 262</sup>. La sobrecarga yodada en la madre se manifiesta con un aumento de la yoduria y

del contenido de yodo en la leche hasta diez veces en los días posteriores al parto, si las curas de la episiotomía se realizan con povidona yodada <sup>261, 263, 264</sup>. Los recién nacidos a término expuestos perinatalmente a la povidona yodada pueden presentar, además de una elevación de los valores de TSH, valores normales de T4 <sup>265</sup> o disminuidos <sup>133, 262, 266, 267</sup>. En otros trabajos no se encuentra elevación de la TSH ni disminución de la T4 en los recién nacidos a término expuestos <sup>268</sup>. El yodo puede también inducir hipotiroidismo transitorio en los recién nacidos a término que han recibido un aporte importante como el que tiene lugar en los procedimientos quirúrgicos <sup>269-272</sup>.

Sin embargo, el efecto adverso del yodo tópico es controvertido, sobre todo en los recién nacidos prematuros. La pequeña cantidad de tejido subcutáneo favorece la absorción de grandes cantidades de yodo aplicado sobre la piel. Los recién nacidos prematuros expuestos a povidona yodada pueden mostrar niveles inferiores de T4 con TSH elevada <sup>202, 258, 273-275</sup>. Estos estudios contrastan con los de otros investigadores que no encuentran elevación de los valores de TSH o disminución de los valores de T4 en la sangre de cordón de recién nacidos prematuros <sup>142</sup> ni de recién nacidos a término expuestos <sup>276-278</sup>. También se puede observar un incremento en la excreción urinaria de yodo en los niños expuestos, con una disminución de las hormonas tiroideas sin incrementarse los valores de TSH <sup>279, 280</sup>. Hay que tener en cuenta que algunos de estos niños han recibido tratamiento con dopamina y dexametasona (medicamentos que pueden enmascarar una elevación de la TSH) y la inmadurez hipotálamo-hipofisaria que presentan los recién nacidos prematuros más inmaduros. Algunos autores atribuyen la hipotiroxinemia sin aumento de la TSH al síndrome de enfermedad eutiroidea <sup>280</sup>.

Recientemente (marzo de 1997) la "Direcció General de Salut Pública del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya" ha presentado la recomendación "sobre la no utilización de antisépticos yodados en el período perinatal ni en la madre ni en el recién nacido". A raíz de este comunicado y de los trabajos publicados <sup>260, 263, 281-286</sup>, en nuestro Hospital se ha sustituido el yodo utilizado para las curas tópicas de los recién nacidos por clorhexidina a partir del 1 de Julio de 1997.

En los recién nacidos prematuros que presentan hipotiroxinemia por inmadurez del eje HHT caracterizada por niveles bajos de T4 con valores de TSH normales o bajos, puede

ser difícil identificar la yatrogenia debida al yodo a través del test de detección precoz. Aquellos niños expuestos que presenten hipotiroxinemia con hipertirotropinemia también pueden no ser detectados por el test de detección precoz si éste se realiza durante la primera semana de vida , ya que en muchos casos la elevación de TSH tiene lugar posteriormente<sup>258, 287</sup>.

El significado del hipotiroidismo neonatal transitorio en el desarrollo psicomotor de los niños es desconocido, pero como los recién nacidos prematuros tienen mayor riesgo de retraso psicomotor por otras razones, cualquier factor que pueda predisponer a un daño neurológico puede ser crucial para determinar el pronóstico de estos niños. Por tanto, dado que existe evidencia suficiente de los efectos nocivos del yodo durante este período crítico de desarrollo neurológico, y que hay alternativas de tratamiento antiséptico igualmente eficaces sin estos efectos yatrogénicos , recomendamos la no utilización de povidona yodada como desinfectante en las mujeres embarazadas y en los recién nacidos, sobre todo prematuros.

## **DÉFICIT DE YODO**

El screening tiroideo neonatal mediante la determinación de los valores de TSH detecta ,no sólo el hipotiroidismo congénito , cuya incidencia es aproximadamente de uno por cada cuatro mil recién nacidos, si no también el hipotiroidismo primario transitorio, cuya incidencia puede ser en algunas zonas de hasta uno de cada diez recién nacidos y cuya causa es la deficiencia de yodo<sup>98, 288-291</sup>.

La deficiencia de yodo durante la gestación produce efectos adversos en el recién nacido<sup>292-296</sup>. En la Comunidad Autónoma de Madrid se ha visto que las embarazadas necesitan un suplemento de 250-300 µg/día para alcanzar concentraciones óptimas de T4L circulante, y para no desarrollar bocio durante el embarazo. Dada la gran variabilidad del contenido de yodo de los alimentos, se recomienda la suplementación de la dieta con sal yodada (60 mg/kg). Sin embargo esto parece no ser suficiente para las mujeres embarazadas y los niños prematuros y lactantes. Se deberían asegurar las cantidades mínimas de yodo mediante la suplementación diaria controlada<sup>71, 294, 297</sup>. Estudios realizados

en mujeres embarazadas pertenecientes a 5 áreas españolas muestran que un 72-93% de ellas ingiere una cifra de yodo inferior a la recomendada, que dicha ingesta repercute en la concentración sérica de T4L, y que ello se subsana administrando un preparado polivitamínico que contiene yodo. Observan que el porcentaje de niños recién nacidos con un valor de TSH superior a 5  $\mu$ IU/ml en el cribaje neonatal es superior al límite admitido por la OMS <sup>298, 299</sup>.

Nuestros pacientes provienen de zonas no bociógenas (Catalunya e Islas Baleares). Sin embargo, aunque el aporte de yodo materno sea adecuado, los niños pueden ser deficientes de yodo, sobre todo cuando la lactancia materna no es posible. Un inadecuado aporte de yodo puede ser especialmente peligroso en los recién nacidos prematuros, ya que éstos son privados prematuramente, no sólo de las hormonas tiroideas maternas, sino también del yodo materno.

La leche materna contiene más yodo que la mayoría de las fórmulas, especialmente las de prematuros. En Madrid el contenido medio de la leche humana de madres de niños pretérmino, entre la primera semana y el segundo mes del nacimiento, es de  $10,9 \pm 1,0$   $\mu$ g/dl (media  $\pm$  DS) <sup>141, 300-302</sup>. El criterio utilizado para determinar las necesidades de yodo de los recién nacidos en 30-40  $\mu$ g/día estaba basado en la cantidad que se necesitaría para sintetizar las hormonas yodadas, almacenar yodo en el tiroides y las pérdidas por heces, saliva y orina. La cantidad mínima de yodo recomendada (RDA) en 1989 por la Academia de Ciencias Americana, la Academia de Pediatría y la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (EPSGAN) era de 40  $\mu$ g al día para niños de 0-6 meses, aumentando posteriormente con la edad. Se estableció que las fórmulas infantiles tuvieran 3,5  $\mu$ g de yodo /dl (5  $\mu$ g/100 kcal) y 7  $\mu$ g de yodo /dl (10  $\mu$ g/100 Kcal) para las fórmulas de los recién nacidos prematuros. Estas recomendaciones fueron revisadas en 1992 por el Comité Internacional para el Control de los Desórdenes Producidos por la Deficiencia de Yodo (ICCIDD). Se determinó que los recién nacidos prematuros necesitarían un mínimo de 30  $\mu$ g de yodo/kg/día, y los recién nacidos a término 15  $\mu$ g de yodo/kg/día (90  $\mu$ g al día para los lactantes hasta el año de edad). El consenso fue que las fórmulas para los niños prematuros contengan al menos 20  $\mu$ g de yodo/dl, y las fórmulas de inicio 10  $\mu$ g de yodo/dl <sup>302,303</sup>. El límite máximo de aporte de yodo para las fórmulas infantiles establecido es

de 100  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  <sup>288, 304</sup>, ya que un exceso de yodo puede inhibir la síntesis de tiroxina . El aporte de yodo que se recomienda actualmente para los lactantes nacidos a término es de 110  $\mu\text{g}/\text{día}$  a los 0- 6 meses de edad y de 130  $\mu\text{g}/\text{día}$  a los 7-12 meses de edad <sup>305</sup> . En nuestro país el contenido en yodo de las fórmulas para lactantes disponibles en el mercado hasta 1994 era inferior al de la leche materna (1,5-11  $\mu\text{g}/\text{dl}$ ) de modo que no aportaban las cantidades de yodo actualmente recomendadas <sup>301,306</sup> . Posteriormente, a raíz de los estudios sobre el metabolismo del yodo en los recién nacidos prematuros , se aumentó el contenido de yodo de las fórmulas, sobre todo las de prematuros. También se recomienda suplementar a las madres durante la gestación .

El déficit de aporte de yodo se traduce en niveles inferiores de T4L y T3 con Tg y TSH más elevadas <sup>300,307,308</sup> . Comparando los datos obtenidos en recién nacidos prematuros con los obtenidos en recién nacidos a término y con los datos de fetos intraútero <sup>7</sup>, se observa que los valores de T4, T4L y T3 se incrementan con la edad gestacional, y que las concentraciones séricas de T4L y T3 se correlacionan con el aporte de yodo independientemente de la edad gestacional. Aun teniendo en cuenta el efecto de la deficiencia de yodo, los niveles de T4L de los recién nacidos prematuros son inferiores a los de fetos de la misma edad gestacional y a los de los recién nacidos a término. También hay marcadas diferencias en los niveles circulantes de TSH en los fetos y en recién nacidos prematuros de la misma edad gestacional <sup>13, 141</sup> .

El impacto real de la deficiencia de yodo en los niveles de T4L en recién nacidos prematuros sin elevación de los valores de TSH no está claro, y los criterios de un posible hipotiroidismo secundario y terciario no están bien definidos. Aunque el incremento del aporte de yodo parece mejorar la función tiroidea <sup>302</sup>, un cierto grado de hipotiroxinemia persiste en los recién nacidos prematuros durante meses comparado con los recién nacidos a término. Llama la atención que los recién nacidos prematuros más inmaduros (edad gestacional inferior a 32 semanas) y los muy enfermos, tienen un balance de yodo negativo durante las primeras semanas después del nacimiento. Después de dicho período la captación de yodo se incrementa progresivamente con un balance positivo, lo cual sugiere que los recién nacidos prematuros no son capaces de retener todo el yodo que ingieren, y que un incremento en el aporte puede no corregir el balance negativo de yodo o que el

déficit de yodo es transitorio <sup>11, 85, 141, 142</sup>. Estudios recientes no muestran que el aumento de la suplementación con yodo de las fórmulas para recién nacidos prematuros tenga efecto en los niveles de hormonas tiroideas en el período neonatal ni que mejore el desarrollo neurológico de estos niños <sup>309</sup>. No se han encontrado diferencias en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas en los prematuros alimentado con leche materna o con fórmula, probablemente debido a que la cantidad de T4 presente en la leche materna y en la leche artificial es demasiado baja para alterar el estado hipotiroxinémico de los niños prematuros <sup>99</sup>.

Dado que los resultados de los estudios realizados hasta la fecha son contradictorios, es preciso seguir investigando sobre si la suplementación con yodo de las fórmulas es o no necesaria.



### **III.OBJETIVOS**



1. Evaluar el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo de los recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación, cuantificando los niveles basales de TSH, T4L, T4, T3 y rT3 en la madre en el momento del parto, y en el recién nacido en los siguientes tiempos: sangre de cordón, a la hora de vida, a las 24 horas de vida, a la semana, a las 3 semanas, a los 2, 4, 6, 9, 12, 18 y 24 meses de edad.
2. Describir el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que los valores de hormonas tiroideas persisten dentro del rango de normalidad. Se consideran límites de normalidad los valores de hormonas tiroideas de los recién nacidos a término sanos obtenidos de la bibliografía y de un grupo control de 22 recién nacidos a término sanos de nuestro hospital.
3. Establecer la relación entre la función tiroidea de los recién nacidos prematuros y la edad gestacional.
4. Valorar la función tiroidea en estos recién nacidos prematuros en relación con la patología prenatal, perinatal y neonatal.
5. Valorar el efecto en la función tiroidea de la utilización de yodo *versus* clorhexidina como antiséptico en las curas umbilicales y en los diversos procedimientos que se realizan en estos niños (colocación catéteres, extracciones sanguíneas, etc).
6. Estudiar la relación entre el tiempo transcurrido hasta que los valores de hormonas tiroideas están dentro del rango de normalidad, con el grado de prematuridad y la presencia concomitante de patología neonatal. Para ello se han realizado dos grupos:  
Grupo 1 : Recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación sanos (n: 75)  
Grupo 2: Recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación patológicos  
(n: 78)

7. Presentar los valores de referencia de hormonas tiroideas de nuestra población de recién nacidos prematuros de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas.
8. Determinar con los datos obtenidos qué grupo de prematuros no constituye un grupo de riesgo para desarrollar una alteración de la función tiroidea y en los que por tanto es válido el programa de screening de hipotiroidismo congénito.
9. Identificar en los recién nacidos prematuros marcadores de riesgo de presentar una alteración de la función tiroidea y establecer la pauta recomendable de seguimiento hormonal.
10. Definir qué grupo de niños podría beneficiarse de tratamiento con hormonas tiroideas.

## **IV- PACIENTES Y MÉTODOS**



## 1. PACIENTES

Se han estudiado 153 recién nacidos prematuros de edad gestacional comprendida entre 30 y 36 semanas, ingresados en nuestra Unidad de Neonatología entre Enero de 1995 y Septiembre de 2001, escogidos al azar. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Se obtuvo el consentimiento informado de al menos uno de los padres o tutor.

Se han excluido los pacientes :

- 1-afectos de malformaciones congénitas severas o endocrinopatías.
- 2-con existencia de enfermedad endocrinológica materna.

Se ha realizado un estudio prospectivo longitudinal de la función HHT de dichos recién nacidos prematuros en sangre de cordón umbilical y desde el período neonatal inmediato hasta los 24 meses de edad, y se ha valorado , asimismo , la función tiroidea materna en el momento del parto.

Se han utilizado los siguientes parámetros clínicos:

Edad Gestacional (EG): expresada en semanas de gestación. La EG se determinó con la historia menstrual de la madre y se confirmó con los test de Ballard <sup>310</sup> en los niños de edad gestacional inferior a 32 semanas de gestación, y con el test de de Parkin <sup>311</sup> en los niños de edad gestacional igual o superior a 32 semanas .

Recién nacidos a término : EG  $\geq$ 37 SG

Recién nacidos prematuros: EG <37 SG

Edad Cronológica : expresada desde el momento del nacimiento.

Peso de nacimiento : expresado en gramos. Determinado después de nacer en las primeras horas de vida mediante la báscula de lactantes (sensibilidad 10 gramos) .Los valores normales son los comprendidos entre el peso medio y  $\pm$ 2DS, o sea entre los percentiles 2,5 y 97,5. Se considera bajo peso el inferior a -2DS o al percentil 2,5 de acuerdo a los estándares correspondientes a su edad gestacional y cronológica y peso elevado el superior a 2 DS o al percentil 97,5 <sup>312</sup>. Se utilizó la tabla de Malveyh <sup>313</sup>(datos

propios) para los recién nacidos prematuros. Para los recién nacidos a término se empleó la tabla confeccionada con los patrones antropométricos de 765 recién nacidos a término de nuestro hospital (datos propios)<sup>314</sup>. El peso se examinó con el niño desnudo.

Los 153 recién nacidos prematuros se han dividido en dos grupos en función de la existencia o no de patología postnatal<sup>36, 175, 315</sup>.

Se han clasificado como patológicos (grupo 2) todos los recién nacidos prematuros que presentan:

- 1- Bajo peso para la edad gestacional .
- 2- Apgar a los 5 minutos < 7.
- 3- Distress respiratorio con requerimiento de O<sub>2</sub> superior a 12 horas.
- 4- Enfermedad de la membrana hialina .
- 5- Displasia broncopulmonar .
- 6- Apneas patológicas (no las propias de la prematuridad).
- 7- Enterocolitis necrotizante .
- 8- Sepsis.
- 9- Patología cardiovascular .
- 10- Requerimiento de transfusión de hemoderivados.
- 11- Episodios de hipoglucemia prolongada.
- 12- Ictericia patológica (excluida la ictericia fisiológica de la prematuridad).
- 13- Hemorragia intracraneal .

Se han clasificado como sanos (grupo 1) los niños que no presentan ninguna de las patologías antes descritas.

Los 2 grupos estudiados son:

**GRUPO 1:** Recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación, sanos.  
n=75

30 SG n= 10

31 SG n= 18

32 SG n= 12

33 SG n= 14

34 SG n= 14

35 SG n= 7

**GRUPO 2:** Recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación, patológicos. N=78

30 SG n= 25

31 SG n= 23

32 SG n= 13

33 SG n= 13

34 SG n= 1

35 SG n= 1

36 SG n= 2

En cada grupo se ha valorado la existencia o no de factores prenatales y perinatales:

1. Factores prenatales

- Factores maternos:
- Diabetes gestacional (test O'Sullivan y Test de tolerancia oral a la glucosa patológicos)
  - Eclampsia y pre-eclampsia materna.
  - Requerimiento de tratamiento tocolítico.
  - Tratamiento prenatal con betametasona.
  - Rotura prematura de membranas superior a veinticuatro horas.

- Factores fetales y placentarios:
- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU).
  - Corioamnionitis.
  - Gestación simple o múltiple.

2. Factores perinatales

- Peso de nacimiento  $\leq$  1500 gramos.
- Sexo.
- Tipo de parto: cesárea-vaginal.
- Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos.
- Cateterización umbilical.
- Fototerapia.
- Nutrición parenteral (NTP).
- Utilización de yodo como antiséptico.

Para estudiar el tipo de patología y la gravedad de la misma, se han clasificado las patologías de la siguiente manera <sup>315</sup>:

- 1- Respiratoria: - Distress respiratorio (DR)
  - Taquipnea transitoria
  - Enfermedad de la membrana hialina (EMH)
  - Persistencia de la circulación fetal
  - Displasia broncopulmonar (DBP)
  - Grave: intubación
  - Leve: no intubación
- 2- Neurológica: - sufrimiento fetal agudo (SFA) : registro prenatal patológico o APGAR a los 5 minutos < 7)
  - Hemorragia intracraneal (HIC): grados 1-4
  - EEG alterado.
  - Grave: HIC ≥ grado 2 o grado 1 asociado a EEG alterado
  - Leve: el resto de los casos
- 3- Infecciosa: -sepsis.
  - cultivos positivos sin sepsis.
  - Grave: tratamiento inotrópico.
  - Leve: no tratamiento inotrópico.
- 4- Cardíaca: - Persistencia del conducto arteriosos (PCA)
  - Cardiopatías congénitas.
  - Arritmia cardíaca (taquicardia paroxística supraventricular: TPS)
  - Grave: tratamiento inotrópico
  - Leve: no tratamiento inotrópico
- 5- Otras Patologías: - Catéter umbilical
  - Transfusiones.
  - Retinopatía del prematuro (ROP)
  - Enterocolitis necrotizante (ECN)
  - Cirugía
  - Exitus

Para cuantificar la patología que presenta cada paciente hemos asignado a cada uno de ellos un score en función de si presentaba o no los siguientes datos clínicos:

|   | <u>Puntos</u> |
|---|---------------|
| - Distress respiratorio (DR).....                 | 1             |
| - Enfermedad de la membrana hialina (EMH) .....   | 1             |
| - Intubación .....                                | 1             |
| - Tratamiento con surfactante pulmonar .....      | 1             |
| - Displasia broncopulmonar (DBP) .....            | 1             |
| - Sufrimiento fetal agudo (SFA) .....             | 1             |
| - Hemorragia intracraneal (HIC) .....             | 1             |
| - EEG alterado .....                              | 1             |
| - Sepsis .....                                    | 1             |
| - Tratamiento con dobutamina .....                | 1             |
| - Tratamiento con dopamina .....                  | 1             |
| - Persistencia del conducto arterioso (PCA) ..... | 1             |
| - Tratamiento con indometacina .....              | 1             |
| - Catéter umbilical .....                         | 1             |
| - Transfusiones .....                             | 1             |
| - Retinopatía del prematuro (ROP) .....           | 1             |
| - Enterocolitis necrotizante (ECN) .....          | 1             |
| - Cirugía .....                                   | 1             |
| - Exitus .....                                    | 1             |

Total: 19 puntos.

## **2. PARÁMETROS HORMONALES**

### **2.1 . DETERMINACIONES SÉRICAS**

De cada paciente se han determinado los siguientes parámetros hormonales:

#### TSH

La hormona estimulante del tiroides (TSH) se ha determinado mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One de Diagnostic products corporation (DPC). USA. Es una técnica que presenta ventajas sobre otros métodos como son el no emplear residuos radioactivos y el obtener rápidos resultados con alta sensibilidad.

Principio del test: inmunométrico.

Volumen requerido: 75 µl de suero

Sensibilidad: 0,002 µUI/ml

Unidades: µUI/ml

#### T4L

La fracción libre de la tiroxina (T4L) se ha determinado mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One de DPC.

Principio del test: inmunoensayo.

Volumen requerido: 10 µl de suero.

El ensayo de T4L Immulite es un ensayo simple o directo, en el sentido que sus resultados no son calculados en función de la T4 total, sino que son interpolados sobre una curva de calibración en términos de concentración de T4L. En este aspecto , difiere de los métodos clásicos de diálisis de equilibrio y de las denominadas determinaciones del índice T4 libre. No requiere ningún paso de preincubación o separación de la fracción libre mediante diálisis o cromatografía en columna. Los resultados son equiparables a los obtenidos con la técnica de diálisis de equilibrio. La técnica de diálisis de equilibrio es la técnica de referencia pero no es aplicable en la práctica clínica por su dificultad técnica

El ensayo tiene varias características que previenen el equilibrio entre la T4L y la unida a proteínas y la medición con exactitud de la fracción no ligada. Primero, concentraciones optimizadas de agentes bloqueantes previenen que el análogo de T4 se

una a proteínas endógenas (incluyendo la albúmina) mientras que se mantienen las características naturales de unión de la T4. Los agentes bloqueantes también minimizan los artefactos que surgen con niveles anormales de albúmina o ácidos grasos no conjugados como el oleico. Segundo, el análogo de T4 tiene una afinidad de unión a TBG no detectable. Tercero, el anticuerpo utilizado tiene una afinidad por la T4 similar a la de la albúmina, evitando la disociación de la hormona de las proteínas transportadoras. Finalmente, el ensayo se realiza a temperatura, pH y fuerza iónica fisiológicas.

Sensibilidad: 0,18 ng/dl.

Unidades: ng/dl

pmol/l (ng/dl x 12,87=pmol/l)

#### T4

La tiroxina (T4) se ha determinado mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One de DPC.

Principio del test: inmunoensayo competitivo.

Volumen requerido: 15 µl de suero.

Sensibilidad: 0,3 µg/dl

Unidades: µg/dl

nmol/l (µg/dl x 12,87=nmol/l)

#### T3

La triyodotironina (T3) se ha determinado mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One de DPC.

Principio del test: inmunoensayo competitivo.

Volumen requerido: 25 µl de suero.

Sensibilidad: 19 ng/dl

Unidades: ng/dl (ng/dl x 0,01= ng/ml)

nmol/l (ng/dl x 0,01536= nmol/l)

### rT3

La triyodotironina reversa se ha determinado mediante radioinmunoensayo (RIA) con yodo 125 (<sup>125</sup>I). Al final del ensayo la radioactividad es cuantificada con un contador de radioactividad gamma (LKB).

Volumen requerido: 50 µl

Sensibilidad: 10 ng/dl

Unidades: ng/dl.

## **2.2. TIEMPOS DE EVALUACIÓN**

Madre y cordón: en el parto.

Recién Nacido : -1 hora de vida  
-24 horas    "  
-1 semana    "  
-3 semanas   "  
-2 meses     "  
-4 meses     "  
-6 meses     "  
-9 meses     "  
-12 meses    "  
-18 meses    "  
-24 meses    "

El número de muestras (n) es diferente para cada hormona y cada tiempo. Las razones son:

a)- el hematocrito de los niños varía y la cantidad de plasma obtenido en cada muestra de sangre también varía. En algunos casos, la cantidad de plasma obtenido fue demasiado pequeña para poder hacer todos los ensayos hormonales.

b)- se trata de pacientes prematuros sometidos a múltiples extracciones, por lo que no se han podido obtener todas las determinaciones hormonales a todos los pacientes en cada tiempo.

### **2.3. EXTRACCIÓN DE LA SANGRE**

Se extraen entre uno y tres mililitros de sangre ,según las condiciones clínicas del paciente, en un tubo sin aditivos, centrifugándose inmediatamente y conservándose el suero a  $-20^{\circ}$  hasta que se realiza el ensayo. Las muestras son de sangre venosa (central o periférica) o capilar. En el cordón umbilical se obtuvo sangre mezclada inmediatamente tras el clampaje.

### **2.4. VALORES DE REFERENCIA**

Hemos utilizado como valores de referencia:

a)- los valores de hormonas tiroideas de recién nacidos a término sanos obtenidos de la bibliografía.

b)- los valores hormonales de un grupo control de 22 recién nacidos a término sanos de nuestro hospital de 24-48 horas de vida.

## **3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La base de datos se ha recogido en Excel (versión 2000). Como programa estadístico se ha utilizado Excel y SPSS (versión 10.0) . El análisis estadístico lo ha realizado el Sr. Jorge Curto del Departamento de Medicina ( Estadística) de Pharmacia Spain S.A.

### **3.1. VARIABLES**

Las variables se describen con la media , desviación estándar (DS) , número de pacientes (n) y rango (valor máximo y valor mínimo) utilizando el programa Excel.

### **3.2. COMPARACIONES ENTRE GRUPOS**

a)-La comparación de las medias de los parámetros hormonales entre 2 grupos independientes se ha hecho con la prueba T para una muestra. Para poder aplicar la prueba T, la variable ha de seguir una distribución normal. Para ello se lleva a cabo la prueba de Kolmogorov-Smirnov . Cuando la distribución no es normal se aplica a la muestra la prueba no-paramétrica U de Mann-Whitney.

Se ha aplicado estas pruebas a :

- la comparación entre la función HHT de los recién nacidos prematuros sanos y los recién nacidos a término sanos, y de las madres en el momento del parto;

- la comparación entre la función HHT de los recién nacidos prematuros sanos y los recién nacidos prematuros patológicos , y de las madres en el momento del parto;

- estudio de la influencia de los factores prenatales y postnatales en los recién nacidos prematuros sanos y patológicos;

- comparación entre la función HHT entre los recién nacidos prematuros patológicos con hipotiroxinemia y con función tiroidea normal.

b)-La comparación entre las medias de los datos hormonales entre los diferentes grupos (inter-grupos e intra-grupos) se ha hecho mediante el Análisis de Varianza(ANOVA). Para poder aplicar ANOVA , previamente hay que llevar a cabo una prueba de normalidad para la variable : prueba de Kolmogorov-Smirnov. Si la muestra no tiene una distribución normal , se aplica la prueba no-paramétrica Kruskal-Wallis. Cuando el número de datos (n) es pequeño, se aplica la prueba de U de Mann-Whitney.

Se ha aplicado estas pruebas a:

- comparar los valores de función HHT de los diferentes grupos gestacionales en los recién nacidos prematuros sanos y patológicos.

c)-La correlación entre variables se ha analizado con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson. Si en la variable analizada la frecuencia esperada es inferior a 5%, se ha utilizado el Estadístico exacto de Fisher.

Se ha aplicado esta prueba a :

- relación entre la hipotiroxinemia y la edad gestacional en los recién nacidos prematuros patológicos;

- relación entre la hipotiroxinemia y el peso de nacimiento en los recién nacidos prematuros patológicos;

-relación entre la hipotiroxinemia y la patología neonatal en los recién nacidos prematuros patológicos .

d)-El nivel de significación estadística se ha establecido en  $\alpha=0,05$ .



## **V. RESULTADOS**



## **1. GRUPO CONTROL DE RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO SANOS**

El grupo control de los recién nacidos a término sanos está constituido por dos poblaciones: los recién nacidos a término sanos de nuestro hospital y los datos de los recién nacidos a término sanos obtenidos de la literatura.

### **1.1. GRUPO CONTROL DE RECIÉN NACIDOS A TÉRMINO SANOS DE NUESTRO HOSPITAL.**

Para poder estudiar la función HHT de los recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación, necesitamos los valores hormonales de referencia de los recién nacidos a término sanos . Para ello hemos estudiado la función HHT a un grupo de 22 recién nacidos a término sanos de nuestro hospital de 37-41 semanas de gestación. Las muestras se obtuvieron entre las 24 y 48 horas de vida. Todos los niños tenían un peso adecuado para la edad gestacional (2540g-4060g) . Todos los partos fueron vía vaginal excepto uno. En la Tabla 1 se presentan los valores de hormonas tiroideas del grupo control de recién nacidos a término sanos de nuestro hospital

**Tabla 1.** Función HHT de los recién nacidos a término sanos del hospital (n:22).

|                                  | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b> | <b>T4L ng/dl</b> | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b> | <b>T3 ng/ml</b> |
|----------------------------------|----------------------------------|------------------|--------------------------------|-----------------|
| <b>Media <math>\pm</math> DS</b> | 22,02 $\pm$ 13,28                | 2,01 $\pm$ 0,54  | 18,37 $\pm$ 4,11               | 2,27 $\pm$ 0,74 |
| <b>(n)</b>                       | (21)                             | (20)             | (22)                           | (22)            |
| <b>(rango)</b>                   | (2,42-48,7)                      | (1,3-3,6)        | (10,3-24)                      | (1,11-3,8)      |

## **1.2. DATOS OBTENIDOS A PARTIR DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Estos datos se incluyen en el apartado de resultados porque aunque no son datos propios, si que lo son las tablas que hemos confeccionado a partir de ellos.

En la Tabla 2 se recogen los valores de la función HHT obtenidos a partir de los datos de la literatura incluyéndose también nuestros propios datos comentados en el apartado anterior (24 horas de vida).

Los valores de referencia se han obtenido de los trabajos de Fisher DA<sup>26,27</sup>, Delange F<sup>39</sup> y Nelson<sup>29</sup>. De la tesis doctoral de Perich<sup>38</sup> son los datos a la hora de vida. La rT3 a las 24 horas es de Pavelka<sup>45</sup> y los datos de las madres gestantes de Czernichow<sup>25</sup>. Los datos de los adultos son los de referencia del laboratorio hormonal de nuestro hospital.

En la Tabla 1 del Apéndice (páginas 195-198) se recogen todos los datos utilizados para confeccionar la Tabla 2. Se han seleccionado los que tienen los tiempos parecidos a los nuestros. Los datos se expresan con la media  $\pm$  desviación estándar (DS) y como rango (límite inferior y superior expresados entre paréntesis). Generalmente los límites del rango coinciden con  $-2$  y  $+2$  DS, respectivamente. El número de casos (n) también está expresado si disponemos del dato.

Se observa un pico de TSH a la hora de vida, seguido de un incremento progresivo de las concentraciones séricas de T4L, T4 y T3, alcanzando el pico máximo hacia las 24 horas de vida. Posteriormente descienden paulatinamente hasta alcanzar los valores del adulto. Sin embargo, los valores de rT3 son muy elevados en el cordón disminuyendo progresivamente hasta los niveles del adulto. No hay pico a las 24 horas. Asimismo se observa que los valores de hormonas tiroideas son superiores durante el embarazo que el las adultas no embarazadas.

**Tabla 2.** Niveles séricos de TSH, T4L ,T4 total, T3 total y rT3 del grupo control de recién nacidos a término (RNAT) sanos.

|  | TSH $\mu$ U/ml                              | T4L ng/dl                              | T4 $\mu$ g/dl                            | T3 ng/ml                                | rT3 ng/dl                     |
|--|---|--|--|---|-------------------------------|
| <b>MADRES GESTANTES</b> <sup>25</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)                  | 2 $\pm$ 1,3                                 | 1,4 $\pm$ 0,2                          | 12,8 $\pm$ 1,4                           | 1,45 $\pm$ 0,12                         |                               |
| <b>SG CORDÓN</b> <sup>26,32,39</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)                   | 10<br><br>(1-20)                            | 1,38 $\pm$ 0,35<br>(n:7)               | 10,8 $\pm$ 2,1<br>(n:2683)<br>(6,6-15,0) | 0,5 $\pm$ 0,18<br><br>(0,14-0,86)       | 224<br><br>(100-501)          |
| <b>1 HORA</b> <sup>38</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)                            | 34,62 $\pm$ 13,4<br>(n:32)                  |  | 16,12 $\pm$ 5,3<br>(n:32)                | 2,63 $\pm$ 1,88<br>(n:32)               |                               |
| <b>24 HORAS</b> <sup>datos propios, 45</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)           | 22,029 $\pm$ 13,28<br>(n:21)<br>(2,42-48,7) | 2,01 $\pm$ 0,54<br>(n:20)<br>(1,3-3,6) | 18,37 $\pm$ 4,11<br>(n:22)<br>(10,3-24)  | 2,27 $\pm$ 0,74<br>(n:22)<br>(1,11-3,8) | 162 $\pm$ 13,02<br><br>(n:10) |
| <b>1 SEMANA</b> <sup>26, 27,29,39</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)                | 5,6 $\pm$ 2,3<br><br>(1-10)                 | (n:43)<br>(0,9-2,3)                    | 14,1 $\pm$ 3<br><br>(8,1-20,1)           | 1,86 $\pm$ 0,75<br><br>(0,36-3,16)      | 146<br><br>(34-258)           |
| <b>3 SEMANAS</b> <sup>26,27,29 32,39</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)             | 2,3<br><br>(0,5-6,5)                        | (n:43)<br>(0,9-2,3)                    | 12,7 $\pm$ 2,25<br><br>(8,2-17,2)        | 2,25 $\pm$ 0,6<br><br>(1,05-3,45)       | 90<br><br>(26-290)            |
| <b>2-12 MESES</b> <sup>26,27, 29 32,39</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)           | 2,3<br><br>(0,5-6,5)                        | (n:79)<br>(0,77-1,78)                  | 11,1 $\pm$ 2,6<br><br>(5,9-16,3)         | 1,75 $\pm$ 0,35<br><br>(1,05-2,45)      | 40<br><br>(11-129)            |
| <b>18-24 MESES</b> <sup>27, 32, 39, 316</sup><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)          | 2<br><br>(0,6-6,3)                          | (n:86)<br>(0,77-2)                     | 10,5 $\pm$ 1,6<br><br>(7,3-15)           | 1,68 $\pm$ 0,31<br><br>(1,05-2,69)      | 33<br><br>(15-71)             |
| <b>ADULTOS</b> <sup>27,32, 39</sup><br>laboratorio HVE<br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) |   |  |  |   | 42<br><br>(30-80)             |

## **2. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN.**

### **2.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS PARA TODO EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN SANOS SEGÚN EL TIEMPO DE VIDA POST-NATAL**

En la Tabla 3 se expresan los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación en los diferentes tiempos evaluados (media, desviación estándar (DS), número de pacientes (n) y rango ).

Los valores inferior y superior del rango para cada una de las hormonas tiroideas corresponden aproximadamente con los valores de - 2 DS y +2 DS , respectivamente.

Al igual que ocurre en la población control que hemos comentado anteriormente, existe un pico de TSH a la hora de vida y un aumento concomitante de los valores de T4L, T4 y T3 , valores que alcanzan el pico máximo a las 24 horas de vida.

En la Tabla 4 (páginas 90 y 91) se recogen los valores de función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación y los valores hormonales de la población control de recién nacidos a término sanos (datos propios y de la literatura) en cada uno de los tiempos estudiados. En la Figura 2(páginas 92 y 93) se representan la media y el rango de los valores de hormonas tiroideas de los recién nacidos prematuros sanos y de los recién nacidos a término sanos mostrados en la Tabla 4 . Si no disponemos del rango, hemos utilizado  $\pm 2DS$ .

A continuación se comentan las diferencias y similitudes entre las dos poblaciones.

**Tabla 3.** Función HHT de los recién nacidos prematuros (RNPT) sanos de 30-35 semanas de gestación.

| ≥30 SG SANOS   | TSH $\mu$ IU/ml                         | T4L ng/dl                             | T4 $\mu$ g/dl                           | T3 ng/ml                               | rT3 ng/dl                                  |
|--|---|---------------------------------------|---|--|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 3,06 $\pm$ 2,01<br>(34)<br>(0,71-8,37)  | 1,06 $\pm$ 0,29<br>(34)<br>(0,6-1,9)  | 13,35 $\pm$ 3,68<br>(34)<br>(6,7-21,5)  | 1,51 $\pm$ 0,78<br>(34)<br>(0,39-4,09) | 46,63 $\pm$ 11,39<br>(27)<br>(25,9-74,4)   |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 6,63 $\pm$ 3,76<br>(34)<br>(1,5-16,5)   | 1,08 $\pm$ 0,29<br>(35)<br>(0,54-1,9) | 9,92 $\pm$ 3,1<br>(37)<br>(4,1-16,7)    | 0,79 $\pm$ 0,62<br>(37)<br>(0,35-2,61) | 316,3 $\pm$ 99,39<br>(36)<br>(173,4-627,8) |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 40,49 $\pm$ 19,93<br>(43)<br>(4,8-74,6) | 1,41 $\pm$ 0,46<br>(41)<br>(0,59-2,5) | 11,33 $\pm$ 3,30<br>(44)<br>(6,1-20,9)  | 1,37 $\pm$ 0,67<br>(41)<br>(0,44-3,9)  | 219,7 $\pm$ 83,2<br>(24)<br>(76,1-362,8)   |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 12,38 $\pm$ 6,13<br>(66)<br>(3,09-30,1) | 1,88 $\pm$ 0,46<br>(60)<br>(1,3-3)    | 15,04 $\pm$ 3,86<br>(65)<br>(9,52-24)   | 1,59 $\pm$ 0,51<br>(55)<br>(0,86-3,2)  | 236,5 $\pm$ 62,59<br>(50)<br>(93,8-359,2)  |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,56 $\pm$ 2,41<br>(64)<br>(0,87-10,2)  | 1,39 $\pm$ 0,31<br>(64)<br>(0,9-2,2)  | 12,62 $\pm$ 3,28<br>(66)<br>(7,1-22,3)  | 1,42 $\pm$ 0,40<br>(63)<br>(0,76-2,5)  | 127,77 $\pm$ 46,18<br>(48)<br>(60,9-271,4) |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,39 $\pm$ 1,73<br>(59)<br>(0,95-7,92)  | 1,27 $\pm$ 0,26<br>(59)<br>(0,91-1,8) | 10,42 $\pm$ 2,16<br>(59)<br>(7-16,2)    | 1,52 $\pm$ 0,38<br>(60)<br>(1-2,8)     | 81,14 $\pm$ 31,62<br>(50)<br>(38-193,6)    |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,47 $\pm$ 1,44<br>(52)<br>(0,94-6,28)  | 1,41 $\pm$ 0,23<br>(52)<br>(1-2)      | 11,01 $\pm$ 2,21<br>(51)<br>(7,92-18,6) | 1,78 $\pm$ 0,38<br>(51)<br>(0,91-2,4)  | 62,41 $\pm$ 18,07<br>(40)<br>(32,9-106,8)  |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,35 $\pm$ 1,36<br>(37)<br>(0,97-6,18)  | 1,39 $\pm$ 0,28<br>(37)<br>(0,99-2,1) | 11,27 $\pm$ 2,47<br>(38)<br>(7,72-17,8) | 1,94 $\pm$ 0,48<br>(38)<br>(1,11-3,2)  | 43,11 $\pm$ 11,56<br>(29)<br>(24,2-65,1)   |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,44 $\pm$ 2,41<br>(27)<br>(0,34-10,6)  | 1,55 $\pm$ 0,4<br>(27)<br>(0,9-2,8)   | 12,02 $\pm$ 2,12<br>(27)<br>(8,5-16,9)  | 1,96 $\pm$ 0,47<br>(27)<br>(1,1-3,1)   | 42,08 $\pm$ 17,31<br>(27)<br>(25,4-101,6)  |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,06 $\pm$ 0,99<br>(9)<br>(1,72-5,29)   | 1,53 $\pm$ 0,27<br>(9)<br>(1,1-2)     | 11,45 $\pm$ 1,97<br>(9)<br>(8-15,4)     | 1,92 $\pm$ 0,23<br>(9)<br>(1,5-2,2)    | 34,32 $\pm$ 12,42<br>(9)<br>(22,63-55,5)   |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,0 $\pm$ 1,95<br>(28)<br>(0,67-11,2)   | 1,36 $\pm$ 0,29<br>(28)<br>(0,86-2,3) | 9,84 $\pm$ 2,24<br>(28)<br>(5,9-16,3)   | 1,88 $\pm$ 0,35<br>(28)<br>(1,3-2,7)   | 27,35 $\pm$ 7,06<br>(28)<br>(13,39-42,3)   |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,39 $\pm$ 1,63<br>(6)<br>(1,96-6,57)   | 1,66 $\pm$ 0,11<br>(5)<br>(1,5-1,8)   | 11,23 $\pm$ 1,27<br>(6)<br>(9,9-13,5)   | 1,85 $\pm$ 0,41<br>(6)<br>(1,5-2,5)    | 27,59 $\pm$ 6,0<br>(5)<br>(20,35-35,2)     |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,75 $\pm$ 1,22<br>(17)<br>(1,08-5,04)  | 1,59 $\pm$ 0,27<br>(17)<br>(1,2-2,3)  | 10,26 $\pm$ 1,44<br>(17)<br>(8,1-12,3)  | 1,74 $\pm$ 0,3<br>(17)<br>(1,4-2,5)    | 30,89 $\pm$ 9,6<br>(15)<br>(14-52,5)       |

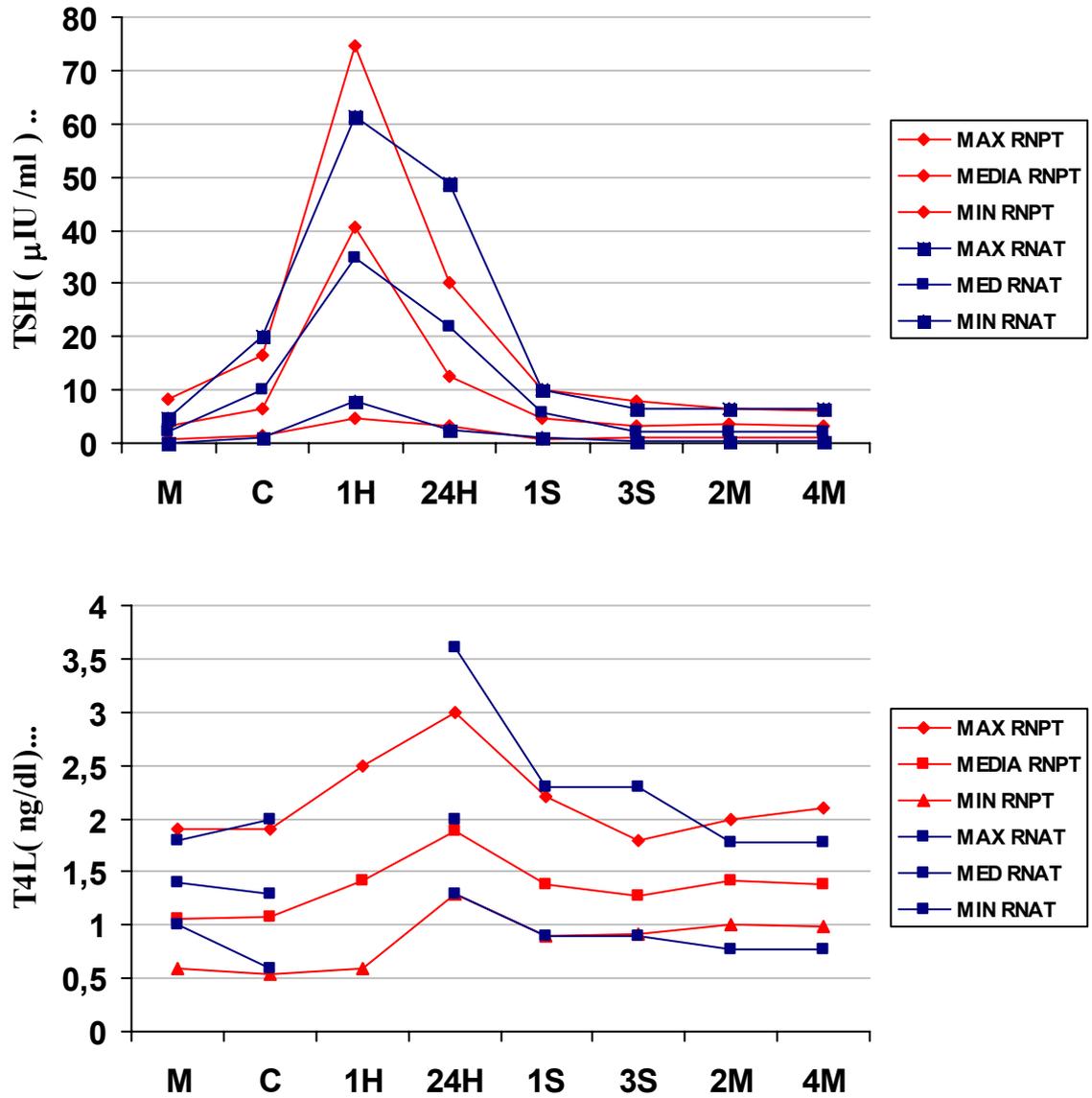
**Tabla 4.** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación y de la población control de recién nacidos a término sanos.

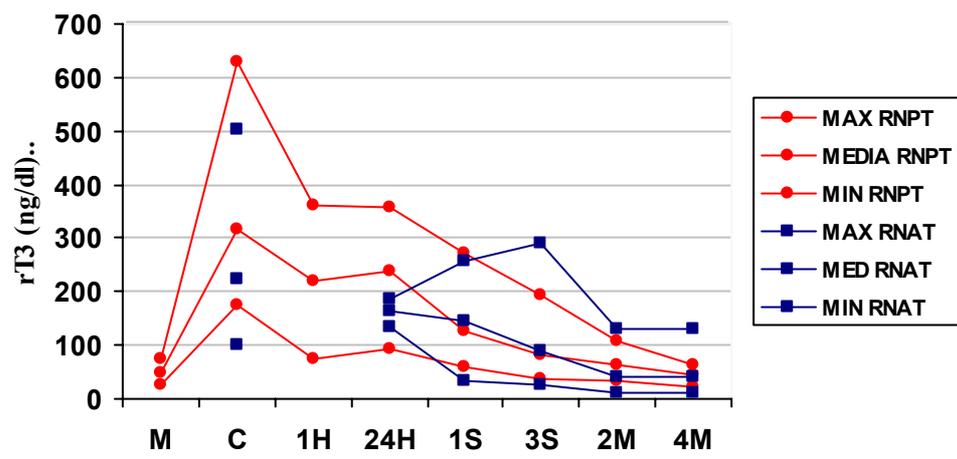
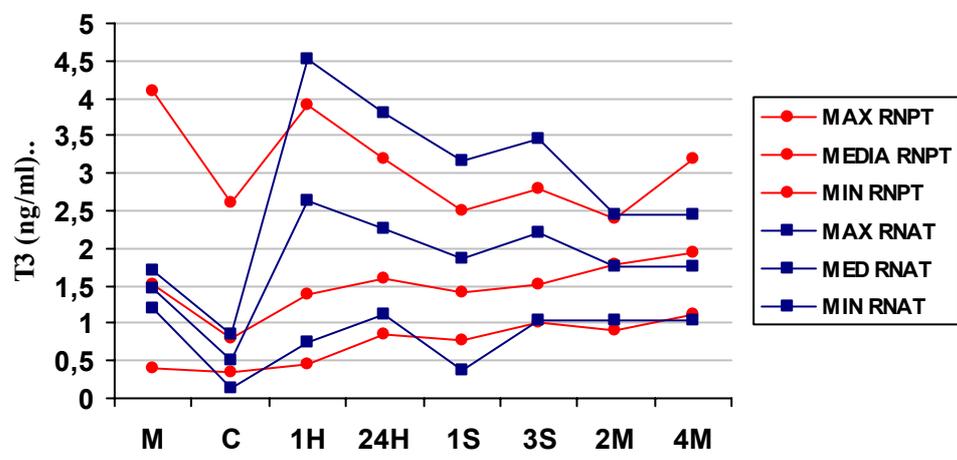
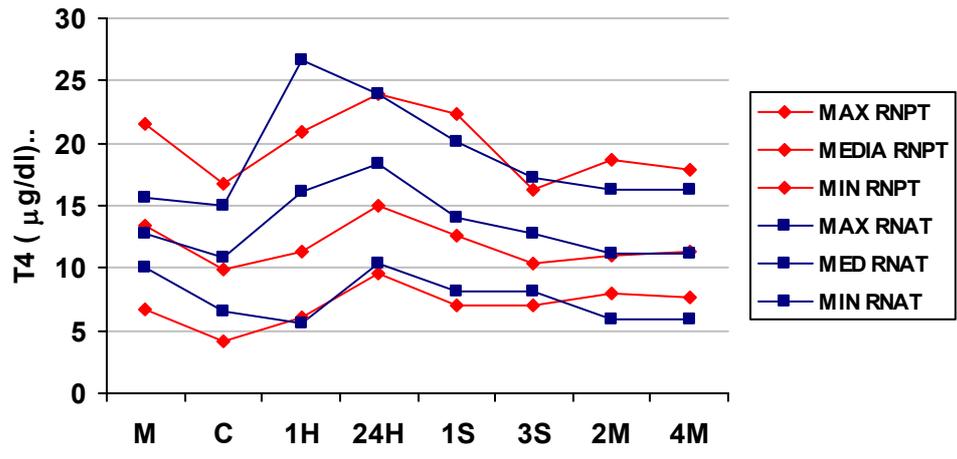
|                                  | TSH $\mu$ IU/ml                         |   | T4L ng/dl                             |                                      |
|----------------------------------|---|---|---------------------------------------|--------------------------------------|
|                                  | RNPT SANOS                              | RNAT CONTROL                              | RNPT SANOS                            | RNAT CONTROL                         |
| <b>MADRE</b>                     |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,06 $\pm$ 2,01<br>(34)<br>(0,71-8,37)  | 2 $\pm$ 1,3                               | 1,06 $\pm$ 0,29<br>(34)<br>(0,6-1,9)  | 1,4 $\pm$ 0,2                        |
| <b>SG CORDON</b>                 |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 6,63 $\pm$ 3,76<br>(34)<br>(1,5-16,5)   | 10<br>(1-20)                              | 1,08 $\pm$ 0,29<br>(35)<br>(0,54-1,9) | 1,38 $\pm$ 0,35                      |
| <b>1H</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 40,49 $\pm$ 19,93<br>(43)<br>(4,8-74,6) | 34,62 $\pm$ 13,4<br>(32)                  | 1,41 $\pm$ 0,46<br>(41)<br>(0,59-2,5) |                                      |
| <b>24H</b>                       |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 12,38 $\pm$ 6,13<br>(66)<br>(3,09-30,1) | 22,029 $\pm$ 13,28<br>(21)<br>(2,42-48,7) | 1,88 $\pm$ 0,46<br>(60)<br>(1,3-3)    | 2,01 $\pm$ 0,54<br>(20)<br>(1,3-3,6) |
| <b>1S</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 4,56 $\pm$ 2,41<br>(64)<br>(0,87-10,2)  | 5,6 $\pm$ 2,3<br>(1-10)                   | 1,39 $\pm$ 0,31<br>(64)<br>(0,9-2,2)  | (43)<br>(0,9-2,3)                    |
| <b>3S</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,39 $\pm$ 1,73<br>(59)<br>(0,95-7,92)  | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,27 $\pm$ 0,26<br>(59)<br>(0,91-1,8) | (43)<br>(0,9-2,3)                    |
| <b>2M</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,47 $\pm$ 1,44<br>(52)<br>(0,94-6,28)  | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,41 $\pm$ 0,23<br>(52)<br>(1-2)      | (79)<br>(0,77-1,78)                  |
| <b>4M</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,35 $\pm$ 1,36<br>(37)<br>(0,97-6,18)  | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,39 $\pm$ 0,28<br>(37)<br>(0,99-2,1) | (79)<br>(0,77-1,78)                  |
| <b>6M</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,44 $\pm$ 2,41<br>(27)<br>(0,34-10,6)  | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,55 $\pm$ 0,4<br>(27)<br>(0,9-2,8)   | (79)<br>(0,77-1,78)                  |
| <b>9M</b>                        |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,06 $\pm$ 0,99<br>(9)<br>(1,72-5,29)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,53 $\pm$ 0,27<br>(9)<br>(1,1-2)     | (79)<br>(0,77-1,78)                  |
| <b>12M</b>                       |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,0 $\pm$ 1,95<br>(28)<br>(0,67-11,2)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                          | 1,36 $\pm$ 0,29<br>(28)<br>(0,86-2,3) | (79)<br>(0,77-1,78)                  |
| <b>18M</b>                       |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,39 $\pm$ 1,63<br>(6)<br>(1,96-6,57)   | 2<br>(0,6-6,3)                            | 1,66 $\pm$ 0,11<br>(5)<br>(1,5-1,8)   | (86)<br>(0,77-2)                     |
| <b>24M</b>                       |   |   |                                       |                                      |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 2,75 $\pm$ 1,22<br>(17)<br>(1,08-5,04)  | 2<br>(0,6-6,3)                            | 1,59 $\pm$ 0,27<br>(17)<br>(1,2-2,3)  | (86)<br>(0,77-2)                     |

**Tabla 4 (continuación)**

|                              | T4 µg/dl                            |                                    | T3 ng/ml                           |                                   | rT3 ng/dl                              |                     |
|------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|--|---------------------|
|                              | RNPT SANOS                          | RNAT CONTROL                       | RNPT SANOS                         | RNAT CONTROL                      | RNPT SANOS                             | RNAT CONTROL        |
| <b>MADRE</b>                 |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 13,35 ± 3,68<br>(34)<br>(6,7-21,5)  | 12,8 ± 1,4                         | 1,51 ± 0,78<br>(34)<br>(0,39-4,09) | 1,45 ± 0,12                       | 46,63 ± 11,39<br>(27)<br>(25,9-74,4)   |                     |
| <b>SG CORDON</b>             |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 9,92 ± 3,1<br>(37)<br>(4,1-16,7)    | 10,8 ± 2,1<br>(2683)<br>(6,6-15,0) | 0,79 ± 0,62<br>(37)<br>(0,35-2,61) | 0,5 ± 0,18<br>(0,14-0,86)         | 316,3 ± 99,39<br>(36)<br>(173,4-627,8) | 224<br>(100-501)    |
| <b>1H</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 11,33 ± 3,30<br>(44)<br>(6,1-20,9)  | 16,12 ± 5,3<br>(32)                | 1,37 ± 0,67<br>(41)<br>(0,44-3,9)  | 2,63 ± 1,88<br>(32)               | 219,7 ± 83,2<br>(24)<br>(76,1-362,8)   |                     |
| <b>24H</b>                   |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 15,04 ± 3,86<br>(65)<br>(9,52-24)   | 18,37 ± 4,11<br>(22)<br>(10,3-24)  | 1,59 ± 0,51<br>(55)<br>(0,86-3,2)  | 2,27 ± 0,74<br>(22)<br>(1,11-3,8) | 236,5 ± 62,59<br>(50)<br>(93,8-359,2)  | 162 ± 13,02<br>(10) |
| <b>1S</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 12,62 ± 3,28<br>(66)<br>(7,1-22,3)  | 14,1 ± 3<br>(8,1-20,1)             | 1,42 ± 0,40<br>(63)<br>(0,76-2,5)  | 1,86 ± 0,75<br>(0,36-3,16)        | 127,77 ± 46,18<br>(48)<br>(60,9-271,4) | 146<br>(34-258)     |
| <b>3S</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 10,42 ± 2,16<br>(59)<br>(7-16,2)    | 12,7 ± 2,25<br>(8,2-17,2)          | 1,52 ± 0,38<br>(60)<br>(1-2,8)     | 2,25 ± 0,6<br>(1,05-3,45)         | 81,14 ± 31,62<br>(50)<br>(38-193,6)    | 90<br>(26-290)      |
| <b>2M</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 11,01 ± 2,21<br>(51)<br>(7,92-18,6) | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           | 1,78 ± 0,38<br>(51)<br>(0,91-2,4)  | 1,75 ± 0,35<br>(1,05-2,45)        | 62,41 ± 18,07<br>(40)<br>(32,9-106,8)  | 40<br>(11-129)      |
| <b>4M</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 11,27 ± 2,47<br>(38)<br>(7,72-17,8) | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           | 1,94 ± 0,48<br>(38)<br>(1,11-3,2)  | 1,75 ± 0,35<br>(1,05-2,45)        | 43,11 ± 11,56<br>(29)<br>(24,2-65,1)   | 40<br>(11-129)      |
| <b>6M</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 12,02 ± 2,12<br>(27)<br>(8,5-16,9)  | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           | 1,96 ± 0,47<br>(27)<br>(1,1-3,1)   | 1,75 ± 0,35<br>(1,05-2,45)        | 42,08 ± 17,31<br>(27)<br>(25,4-101,6)  | 40<br>(11-129)      |
| <b>9M</b>                    |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 11,45 ± 1,97<br>(9)<br>(8-15,4)     | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           | 1,92 ± 0,23<br>(9)<br>(1,5-2,2)    | 1,75 ± 0,35<br>(1,05-2,45)        | 34,32 ± 12,42<br>(9)<br>(22,63-55,5)   | 40<br>(11-129)      |
| <b>12M</b>                   |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 9,84 ± 2,24<br>(28)<br>(5,9-16,3)   | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           | 1,88 ± 0,35<br>(28)<br>(1,3-2,7)   | 1,75 ± 0,35<br>(1,05-2,45)        | 27,35 ± 7,06<br>(28)<br>(13,39-42,3)   | 40<br>(11-129)      |
| <b>18M</b>                   |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 11,23 ± 1,27<br>(6)<br>(9,9-13,5)   | 10,5 ± 1,6<br>(7,3-15)             | 1,85 ± 0,41<br>(6)<br>(1,5-2,5)    | 1,68 ± 0,31<br>(1,05- 2,69)       | 27,59 ± 6,0<br>(5)<br>(20,35-35,2)     | 33<br>(15-71)       |
| <b>24M</b>                   |                                     |                                    |                                    |                                   |  |                     |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 10,26 ± 1,44<br>(17)<br>(8,1-12,3)  | 10,5 ± 1,6<br>(7,3-15)             | 1,74 ± 0,3<br>(17)<br>(1,4-2,5)    | 1,68 ± 0,31<br>(1,05- 2,69)       | 30,89 ± 9,6<br>(15)<br>(14-52,5)       | 33<br>(15-71)       |

**Figura 2.** Valores de TSH, T4L, T4, T3 y rT3 en los recién nacidos prematuros (RNPT) sanos de 30-35 semanas de gestación y en la población control de recién nacidos a término (RNAT) sanos.





El análisis conjunto de los datos de la Tabla 4 y la Figura 2 muestra lo siguiente:

### **VALORES DE TSH**

La media de los valores de TSH materna de los recién nacidos prematuros sanos en el momento del parto es superior a la media de los valores de las madres gestantes de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ). Las madres de los recién nacidos prematuros sanos presentan en el momento del parto valores de TSH iguales o superiores a los de las adultas no embarazadas.

Los valores de TSH de sangre de cordón de los recién nacidos prematuros sanos están dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término, aunque la media de los valores de los prematuros es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ).

A la hora de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los recién nacidos prematuros sanos y de los recién nacidos a término sanos, aunque hay tres prematuros con los valores de TSH por debajo de -2DS del valor medio de los recién nacidos a término.

A las 24 horas de vida la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Sin embargo, todos los valores hormonales de los prematuros están dentro del rango de los recién nacidos a término.

A la semana de vida la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Sólo hay un paciente con el valor de TSH bajo ( $0,87 \mu\text{IU/ml}$ ) pero con el resto de determinaciones hormonales normales.

A las tres semanas, dos, cuatro y seis meses de edad la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es superior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05-0,001$ ). Ningún prematuro presenta valores de TSH por debajo del mínimo del rango de los recién nacidos a término, excepto un paciente con el valor de TSH bajo ( $0,34 \mu\text{IU/ml}$ ) a los seis meses de edad pero con el resto de valores de función HHT normales. A las tres semanas hay cuatro prematuros con

valores de TSH superiores al valor máximo de los recién nacidos a término y a los seis meses un prematuro , pero con el resto de determinaciones hormonales normales.

A partir de los seis meses de edad no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH de los dos grupos. Ningún prematuro presenta valores de TSH por debajo del mínimo de los recién nacidos a término. A los doce meses hay un paciente con un valor de TSH alto (11,2  $\mu$ U/ml) pero con el resto de valores de función HHT normales.

#### **VALORES DE T4L**

La media de los valores de T4L materna de los recién nacidos prematuros sanos en el momento del parto es inferior a la de las madres gestantes de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Las madres de los recién nacidos prematuros presentan valores de T4L iguales o superiores a los de las adultas no embarazadas. Sólo hay una madre con un valor de T4L de 0,6 ng/dl( rango de referencia :0,69-1,55 ng/dl) pero con el resto de valores de función tiroidea normales.

La media de los valores de T4L de sangre de cordón de los prematuros sanos es inferior a la media de los valores de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Sólo un prematuro presenta un valor de T4L (0,54 ng/dl) por debajo de -2DS de los valores de los recién nacidos a término.

A las 24 horas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre la media de los valores de T4L de los recién nacidos prematuros sanos y la media de los valores de los recién nacidos a término . Todos los valores de T4L de los recién nacidos prematuros están dentro del rango de los recién nacidos a término .

En los demás tiempos todos los valores de T4L de los recién nacidos prematuros sanos están dentro del rango de los recién nacidos a término sanos.

#### **VALORES DE T4**

La media de los valores de T4 materna de los recién nacidos prematuros sanos es superior a la de los valores maternos de los recién nacidos a término, pero no hay diferencias estadísticamente significativas . Las madres de los recién nacidos prematuros

presentan en el momento del parto valores de T4 iguales o superiores a los de las adultas no embarazadas.

En sangre de cordón no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los recién nacidos prematuros sanos y de los recién nacidos a término sanos, aunque hay cuatro prematuros con los valores de T4 por debajo del mínimo del rango de los recién nacidos a término.

A la hora de vida, la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Sin embargo, todos los valores hormonales de los prematuros están comprendidos entre +2DS y -2DS de la media de los valores de los recién nacidos a término.

A las 24 horas de vida la media de los valores de T4 de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Hay cuatro prematuros con valores de T4 inferiores al mínimo del rango de los recién nacidos a término. Todos estos niños tienen los valores de TSH y de T4L normales a las 24 horas y los valores de T4 normales en los controles posteriores.

A la semana de vida la media de los valores de T4 de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Hay dos prematuros con valores de T4 por debajo del mínimo del rango de los recién nacidos a término. Los dos tienen los valores de TSH y T4L normales y los valores de T4 normales en los demás tiempos. Hay un prematuro con el valor de T4 alto (22,3  $\mu\text{g/dl}$ ) pero con el resto de los valores de función HHT normales en todos los tiempos.

A las tres semanas de vida la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Hay ocho prematuros con valores de T4 por debajo del mínimo del rango de los recién nacidos a término pero con el resto de función HHT normal.

En los demás tiempos no hay ningún valor hormonal de los recién nacidos prematuros sanos por debajo del límite inferior del rango de los recién nacidos a término y

no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las medias excepto a los doce meses de edad ( $p \leq 0,05$ ).

A los dos y cuatro meses de edad hay dos prematuros con el valor de T4 alto (18,6 y 17,8  $\mu\text{g/dl}$  respectivamente ) pero con el resto de valores hormonales normales.

### **VALORES DE T3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 materna de los prematuros sanos en el momento del parto y los valores de las madres gestantes de los recién nacidos a término . Hay una madre de un prematuro con un valor de T3 inferior al mínimo del rango de los valores de las adultas no embarazadas (0,39 ng/ml ) pero con el resto de valores de la función HHT normales.

En sangre de cordón la media de los valores de los prematuros sanos es superior a la media de los recién nacidos a término sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ) .

A la hora de vida la media de los valores de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) , aunque sólo un prematuro tiene valores de T3 por debajo de -2DS del valor medio de los recién nacidos a término.

A las 24 horas de vida la media de los valores de T3 de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Hay seis prematuros con valores de T3 por debajo del mínimo del rango de los recién nacidos a término. Los seis tienen valores de TSH y T4L normales. Sólo uno de los seis prematuros con el valor de T3 baja (1,0 ng/ml) tiene también el valor de T4 (10,2 $\mu\text{g/dl}$  ) por debajo del límite inferior de los recién nacidos a término sanos.

A la semana y a las tres semanas de vida la media de los valores de T3 de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ), aunque todos los valores de T3 están dentro del rango de los recién nacidos a término sanos.

A partir de las tres semanas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 media de los recién nacidos prematuros sanos y de los recién nacidos a término, excepto a los cuatro y seis meses de edad ( $p \leq 0,05$ ) con valores de T3 media superiores en los prematuros que en los niños a término. A los dos meses sólo hay un prematuro con el valor de T3 baja (0,91ng/ml) con el resto de valores de función HHT normal. En los demás tiempos no hay ningún prematuro con valores de T3 inferiores al mínimo del rango de los recién nacidos a término. A los cuatro meses hay seis prematuros con valores de T3 superiores al máximo del rango de los recién nacidos a término pero con el resto de valores hormonales normales. Uno de ellos mantiene el valor T3 alta en el control de los doce meses. Es un niño sano con el resto de función tiroidea normal.

### **VALORES DE rT3**

Las madres de los recién nacidos prematuros sanos presentan en el momento del parto valores de rT3 dentro del rango de las adultas no embarazadas.

La media de los valores de rT3 de sangre de cordón de los prematuros sanos es superior a la media de los valores de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Los valores de rT3 de sangre de cordón de los recién nacidos prematuros sanos están dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término excepto dos niños que tienen valores superiores.

A las 24 horas de vida, la media de los valores de rT3 de los recién nacidos prematuros sanos es superior a la de los recién nacidos a término sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). Treinta y cinco prematuros de los cincuenta prematuros testados (70%), presentan valores de rT3 superiores a +2DS del valor medio de los recién nacidos a término. Sólo un prematuro de los cincuenta testados (2%), presenta el valor de rT3 inferior a -2DS del valor medio de los recién nacidos a término.

A la semana de vida la media de los valores de rT3 de los recién nacidos prematuros sanos es inferior a la de los recién nacidos a término sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ). Los valores de rT3 de los recién nacidos

prematuros están dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término excepto en un niño que tiene el valor de rT3 superior .

En los demás tiempos todos los prematuros sanos tienen los valores de rT3 dentro del rango de los niños a término, aunque la media de los valores de rT3 a los dos meses de edad es superior en los prematuros y a los doce meses es superior en los niños a término, con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ).

En resumen, nuestros datos muestran que la población de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación presenta valores de TSH y T4L dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término sanos desde las 24 horas de vida. Sin embargo , los valores de T4 y T3 totales son inferiores en el grupo de los recién nacidos prematuros sanos durante las tres primeras semanas de vida ( $p \leq 0,001$ ) y no posteriormente.

A partir de las tres semanas de edad se observa en los recién nacidos prematuros un aumento de los valores de TSH, siendo la media superior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05-0,001$ ). Este aumento de TSH no se traduce en un aumento de los valores de T4L ni de T4 aunque si se observa un aumento de los valores de T3 a partir de los cuatro meses de vida , con diferencias estadísticamente significativas con los valores de los recién nacidos a término a los cuatro y seis meses de edad ( $p \leq 0,05$ ).

Los valores de rT3 en los prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación , al igual que ocurre en los recién nacidos a término sanos, son más elevados en la sangre de cordón y disminuyen progresivamente , siendo similares entre ambas poblaciones a partir de la primera semana de vida.

## **2.2. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS PARA CADA EDAD**

### **GESTACIONAL**

En las Tablas 5-10 (páginas 104-109), se recogen los valores de la función HHT para cada edad gestacional estudiada (30 , 31 , 32 , 33 , 34 y 35 semanas de gestación): media, desviación estándar (DS) , número de pacientes (n:) y rango ( mínimo y máximo).

En las Tablas 2-6 del Apéndice(páginas 199-208), se recoge la evolución de cada hormona (TSH, T4L, T4, T3 y rT3) en función de la edad gestacional desde la 30 hasta la 35 semana de gestación y los datos de la función tiroidea de los recién nacidos a término sanos. Se presenta la media, desviación estándar (DS), el número de pacientes (n), y el rango (valor mínimo y máximo).

En la Figura 3 (páginas 110 y 111) se representan las medias de los valores de cada una de las hormonas tiroideas para cada edad gestacional y en cada uno de los tiempos estudiados , así como los correspondientes valores de los recién nacidos a término sanos expresados en las tablas 2-6 del Apéndice.

A partir de las 24 horas de vida no existen diferencias estadísticamente significativas para los valores de TSH, T4L y rT3 entre las diferentes edades gestacionales (datos no mostrados correspondientes al análisis estadístico).

El análisis conjunto de los datos de las tablas 5-10 y 2-6 del Apéndice, y de la Figura 2, muestra lo siguiente:

### **VALORES DE TSH**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de TSH materna en las diferentes edades gestacionales .

Los valores de TSH de sangre de cordón varían con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas sobre todo entre la 31 y 34 semanas de gestación ( $p \leq 0,01$ ).

A la hora de vida, los valores de TSH aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas entre todos los grupos ( $p \leq 0,05$ ) excepto entre las 32 y 33 semanas de gestación.

A las 24 horas de vida las medias de los valores de TSH de los recién nacidos prematuros sanos aumentan con la edad gestacional, pero las diferencias no son estadísticamente significativas. Sin embargo, las medias de los valores de TSH de los diferentes grupos gestacionales de los recién nacidos prematuros son inferiores a la media de los valores de TSH de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ), aunque todos los valores de los prematuros están dentro del rango de los de los recién nacidos a término.

A partir de las 24 horas de vida no se observan diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores hormonales de los diferentes grupos gestacionales de los recién nacidos prematuros sanos, excepto a la semana de vida con el valor de TSH de la 33 semana de gestación, que es superior ( $p \leq 0,01$ ).

#### **VALORES DE T4L**

Los valores de T4L materna son similares en todas las edades gestacionales excepto a las 32 semanas de gestación y en los recién nacidos a término, que tienen valores superiores con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ).

En sangre de cordón no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores hormonales de las diferentes edades gestacionales. Sin embargo, si que hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los recién nacidos prematuros sanos y la media de los valores de los recién nacidos a término, que es superior ( $p \leq 0,01$ ).

A la hora de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T4L de los diferentes grupos gestacionales, excepto a las 33 semanas de gestación, que es más baja ( $p \leq 0,01$ ).

En los demás tiempos no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L de los diferentes grupos gestacionales de los recién nacidos prematuros sanos, ni con los recién nacidos a término sanos.

#### **VALORES DE T4**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T4 materna, excepto con el valor de la semana 32, que es superior ( $p \leq 0,05$ ).

Los valores de T4 de sangre de cordón aumentan con la edad gestacional pero sin diferencias estadísticamente significativas .

A la hora de vida, las medias de los valores de T4 aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ), excepto entre la 32 y 33 semanas de gestación. Asimismo, hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los recién nacidos prematuros sanos (excepto el valor de la 35 semana de gestación) y la media de los valores de los recién nacidos a término ( $p \leq 0,01$ ).

A las 24 horas y a la semana de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de la 30 y la 33 semanas de gestación , pero si entre estos grupos gestacionales y los valores de los grupos de 34 , 35 semanas y recién nacidos a término ( $p \leq 0,05$ ).

A partir de las tres semanas de vida no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T4 de los diferentes grupos gestacionales de los recién nacidos prematuros sanos , ni con los recién nacidos a término sanos.

#### **VALORES DE T3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T3 materna a lo largo de la gestación .

En sangre de cordón no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores hormonales de las diferentes edades gestacionales , excepto para los grupos de 31 y 33 semanas de gestación ( $p \leq 0,05$ ), que tienen un valor superior.

A la hora de vida, 24 horas , una y tres semanas , las medias de los valores de T3 aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas sobre todo a partir de la 33 semana de gestación ( $p < 0,05-0,001$ ).

En los demás tiempos no existen diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T3 de los diferentes grupos gestacionales ni con los recién nacidos a término .

### **VALORES DE rT3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de rT3 materna a lo largo de la gestación .

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de rT3 de sangre de cordón a lo largo de la gestación , pero si en relación a la media de los valores de los recién nacidos a término , que es inferior a los valores de los prematuros sanos ( $p \leq 0,01$ ).

A la hora de vida , los valores de rT3 aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas, sobre todo a partir de la 32 semana de gestación ( $p \leq 0,05$ ).

A las 24 horas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de rT3 desde la 30 a la 35 semana de gestación. Si que hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los recién nacidos prematuros sanos y la media de los valores de los recién nacidos a término sanos, que es inferior ( $p \leq 0,001$ ).

A la semana de vida el valor de rT3 de las 30 semanas de gestación es inferior ( $p \leq 0,01$ ) sin diferencias estadísticamente significativas entre los demás grupos .

En los demás tiempos no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de rT3 entre los diferentes grupos gestacionales .

En resumen, nuestros datos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L y rT3 en función de la edad gestacional a partir de las 24 horas de vida. Los valores de T4 y T3 totales son más bajos en los niños más inmaduros durante la primera semana de vida no existiendo diferencias estadísticamente significativas después de la tercera semana de vida.

**Tabla 5 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30 semanas de gestación.

| <b>30 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>       | <b>T4L ng/dl</b>                     | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>         | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                          |
|--|--|--------------------------------------|--|--|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 1,34<br>(1)<br>(1,34-1,34)             | 0,96<br>(1)<br>(0,96-0,96)           | 12,3<br>(1)<br>(12,3-12,3)             | 1,3<br>(1)<br>(1,3-1,3)                | 54,7<br>(1)<br>(54,7-54,7)                |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 7,85 $\pm$ 3,83<br>(3)<br>(4,97-12,2)  | 1,03 $\pm$ 0,057<br>(3)<br>(1-1,1)   | 8,46 $\pm$ 1,42<br>(3)<br>(7,5-10,1)   | 0,38 $\pm$ 0,057<br>(3)<br>(0,35-0,45) | 273,4 $\pm$ 70,07<br>(4)<br>(173,4-336,3) |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 24,25 $\pm$ 14,05<br>(4)<br>(4,8-38,2) | 1,59 $\pm$ 0,28<br>(4)<br>(1,3-1,99) | 9,15 $\pm$ 1,34<br>(4)<br>(8-10,9)     | 1,16 $\pm$ 0,17<br>(4)<br>(1-1,4)      | 161,85 $\pm$ 4,59<br>(2)<br>(158,6-165,1) |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 6,95 $\pm$ 2,58<br>(6)<br>(3,57-10,8)  | 1,80 $\pm$ 0,61<br>(5)<br>(1,4-2,8)  | 14,06 $\pm$ 2,63<br>(6)<br>(10,3-17,2) | 1,22 $\pm$ 0,05<br>(4)<br>(1,2-1,3)    | 216 $\pm$ 60,53<br>(5)<br>(145-308,6)     |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,98 $\pm$ 3,2<br>(8)<br>(1,44-9,37)   | 1,23 $\pm$ 0,36<br>(7)<br>(0,93-2)   | 11,19 $\pm$ 3,28<br>(8)<br>(7,1-16,5)  | 1,19 $\pm$ 0,24<br>(8)<br>(0,79-1,5)   | 93,52 $\pm$ 21,2<br>(5)<br>(60,9-114,3)   |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,75 $\pm$ 2,64<br>(6)<br>(1,11-7,92)  | 1,14 $\pm$ 0,15<br>(7)<br>(1-1,4)    | 10,4 $\pm$ 2,72<br>(7)<br>(7,1-14,4)   | 1,56 $\pm$ 0,48<br>(7)<br>(1-2,4)      | 69 $\pm$ 31,06<br>(5)<br>(45,8-121,6)     |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,01 $\pm$ 1,90<br>(6)<br>(0,94-6,08)  | 1,46 $\pm$ 0,25<br>(6)<br>(1,2-1,8)  | 11,41 $\pm$ 2,08<br>(6)<br>(9,3-13,8)  | 1,85 $\pm$ 0,12<br>(6)<br>(1,7-2)      | 81,87 $\pm$ 6,83<br>(2)<br>(77,04-86,7)   |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,31 $\pm$ 0,29<br>(3)<br>(0,97-1,5)   | 1,46 $\pm$ 0,15<br>(3)<br>(1,3-1,6)  | 11,93 $\pm$ 0,75<br>(3)<br>(11,2-12,7) | 2,33 $\pm$ 0,35<br>(3)<br>(2-2,7)      | 40,06 $\pm$ 13,73<br>(3)<br>(31,3-55,9)   |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 5,52<br>(1)<br>(5,52-5,52)             | 1,7<br>(1)<br>(1,7-1,7)              | 14,3<br>(1)<br>(14,3-14,3)             | 2,1<br>(1)<br>(2,1-2,1)                | 33,77<br>(1)<br>(33,77-33,77)             |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | (0)                                    | (0)                                  | (0)                                    | (0)                                    | (0)                                       |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 4,29<br>(1)<br>(4,29-4,29)             | 1,4<br>(1)<br>(1,4-1,4)              | 16,3<br>(1)<br>(16,3-16,3)             | 1,6<br>(1)<br>(1,6-1,6)                | 34,99<br>(1)<br>(34,99-34,99)             |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | (0)                                    | (0)                                  | (0)                                    | (0)                                    | (0)                                       |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 4,37<br>(1)<br>(4,37-4,37)             | 2,3<br>(1)<br>(2,3-2,3)              | 11,9<br>(1)<br>(11,9-11,9)             | 1,6<br>(1)<br>(1,6-1,6)                | 52,5<br>(1)<br>(52,5-52,5)                |

**Tabla 6 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 31 semanas de gestación.

| <b>31 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>       | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                          |
|--|--|---------------------------------------|---|--|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 2,52 $\pm$ 1,007<br>(4)<br>(1,85-4,01) | 1,07 $\pm$ 0,21<br>(4)<br>(0,86-1,3)  | 11,5 $\pm$ 2,29<br>(4)<br>(9,3-14,5)    | 1,34 $\pm$ 0,58<br>(4)<br>(0,69-2,1)   | 45,41 $\pm$ 20,14<br>(4)<br>(30,4-74,4)   |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 4,11 $\pm$ 2,15<br>(8)<br>(1,5-8,01)   | 1,09 $\pm$ 0,33<br>(8)<br>(0,74-1,8)  | 8,8 $\pm$ 2,62<br>(8)<br>(4,8-13,2)     | 0,83 $\pm$ 0,75<br>(8)<br>(0,35-2,5)   | 316,6 $\pm$ 132,5<br>(8)<br>(205,5-627,8) |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 31,39 $\pm$ 15,58<br>(10)<br>(14,3-54) | 1,49 $\pm$ 0,45<br>(9)<br>(0,82-2,14) | 11,38 $\pm$ 2,91<br>(10)<br>(7,6-16,3)  | 1,29 $\pm$ 1,03<br>(9)<br>(0,44-3,9)   | 186,4 $\pm$ 53,53<br>(4)<br>(135,8-265,9) |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 11,2 $\pm$ 6,73<br>(17)<br>(3,09-30,1) | 1,84 $\pm$ 0,48<br>(15)<br>(1,3-2,9)  | 14,3 $\pm$ 4,11<br>(16)<br>(10,3-24)    | 1,25 $\pm$ 0,32<br>(13)<br>(0,9-1,9)   | 225,7 $\pm$ 54,7<br>(11)<br>(143,3-303,8) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,9 $\pm$ 2,35<br>(16)<br>(1,11-9,89)  | 1,30 $\pm$ 0,24<br>(15)<br>(0,94-1,7) | 11,41 $\pm$ 3,03<br>(16)<br>(7,55-17)   | 1,26 $\pm$ 0,33<br>(13)<br>(0,76-1,92) | 122,8 $\pm$ 22,33<br>(8)<br>(90,1-149,8)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,97 $\pm$ 1,59<br>(14)<br>(2,11-7,79) | 1,35 $\pm$ 0,29<br>(14)<br>(0,92-1,8) | 10,6 $\pm$ 2,47<br>(14)<br>(7,42-15,7)  | 1,39 $\pm$ 0,30<br>(14)<br>(1-1,9)     | 79,25 $\pm$ 14,29<br>(11)<br>(62,2-109,2) |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,69 $\pm$ 1,17<br>(14)<br>(1,58-5,53) | 1,51 $\pm$ 0,24<br>(14)<br>(1,2-2)    | 10,87 $\pm$ 2,05<br>(13)<br>(8-15)      | 1,65 $\pm$ 0,40<br>(13)<br>(1,19-2,3)  | 58,41 $\pm$ 8,9<br>(8)<br>(43-67)         |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,6 $\pm$ 1,03<br>(9)<br>(1,86-4,89)   | 1,49 $\pm$ 0,22<br>(9)<br>(1,15-1,8)  | 11,57 $\pm$ 2,33<br>(10)<br>(7,72-14,2) | 1,95 $\pm$ 0,62<br>(10)<br>(1,29-3,2)  | 41,86 $\pm$ 13,27<br>(5)<br>(24,2-56,22)  |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,28 $\pm$ 1,09<br>(4)<br>(1,14-3,74)  | 1,8 $\pm$ 0,081<br>(4)<br>(1,7-1,9)   | 11,92 $\pm$ 2,43<br>(4)<br>(8,8-14,1)   | 1,75 $\pm$ 0,51<br>(4)<br>(1,2-2,4)    | 53,26 $\pm$ 15,74<br>(4)<br>(35,6-72,81)  |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,54 $\pm$ 1,6<br>(3)<br>(2,13-5,29)   | 1,66 $\pm$ 0,20<br>(3)<br>(1,5-1,9)   | 11,8 $\pm$ 3,7<br>(3)<br>(8-15,4)       | 2 $\pm$ 0<br>(3)<br>(2-2)              | 45,46 $\pm$ 15,26<br>(3)<br>(27,9-55,5)   |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,24 $\pm$ 0,72<br>(6)<br>(1,53-3,29)  | 1,34 $\pm$ 0,24<br>(6)<br>(0,89-1,6)  | 9,03 $\pm$ 2,31<br>(6)<br>(5,9-11,8)    | 1,9 $\pm$ 0,50<br>(6)<br>(1,3-2,7)     | 30,53 $\pm$ 5,86<br>(6)<br>(25,63-39,5)   |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 4,01 $\pm$ 2,21<br>(3)<br>(2,63-6,57)  | 1,65 $\pm$ 0,21<br>(2)<br>(1,5-1,8)   | 10,66 $\pm$ 0,80<br>(3)<br>(9,9-11,5)   | 1,66 $\pm$ 0,28<br>(3)<br>(1,5-2)      | 25,82 $\pm$ 7,74<br>(2)<br>(20,35-31,3)   |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,27 $\pm$ 1,35<br>(2)<br>(2,31-4,23)  | 1,6 $\pm$ 0,14<br>(2)<br>(1,5-1,7)    | 10,75 $\pm$ 1,62<br>(2)<br>(9,6-11,9)   | 1,8 $\pm$ 0,42<br>(2)<br>(1,5-2,1)     | 38,95 $\pm$ 3,32<br>(2)<br>(36,6-41,3)    |

**Tabla 7 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 32 semanas de gestación.

| <b>32 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>        | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>         | <b>T3 ng/ml</b>                       | <b>rT3 ng/dl</b>                           |
|--|---|---------------------------------------|--|---------------------------------------|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 2,5 $\pm$ 1,92<br>(7)<br>(0,71-5,28)    | 1,44 $\pm$ 0,26<br>(7)<br>(0,98-1,9)  | 15 $\pm$ 1,73<br>(7)<br>(12,7-16,5)    | 1,49 $\pm$ 0,34<br>(7)<br>(1-2,1)     | 44,67 $\pm$ 11,5<br>(4)<br>(31,41-59,5)    |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 5,83 $\pm$ 1,76<br>(5)<br>(3,08-7,97)   | 1,27 $\pm$ 0,40<br>(5)<br>(0,87-1,9)  | 9,44 $\pm$ 1,98<br>(5)<br>(7,2-12,2)   | 0,55 $\pm$ 0,25<br>(5)<br>(0,4-1)     | 305,01 $\pm$ 150,4<br>(5)<br>(195-545,1)   |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 40,16 $\pm$ 20,81<br>(8)<br>(14,3-66,7) | 1,62 $\pm$ 0,59<br>(7)<br>(1,1-2,5)   | 10,26 $\pm$ 2,18<br>(9)<br>(7,1-14,7)  | 1,12 $\pm$ 0,32<br>(8)<br>(0,69-1,7)  | 163,22 $\pm$ 119,27<br>(5)<br>(76,1-362,8) |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 12,55 $\pm$ 4,10<br>(11)<br>(5,83-20,1) | 2,11 $\pm$ 0,60<br>(9)<br>(1,3-3)     | 13,77 $\pm$ 2,76<br>(11)<br>(9,7-19,5) | 1,5 $\pm$ 0,49<br>(8)<br>(0,92-2,3)   | 211,96 $\pm$ 77,58<br>(7)<br>(93,8-315,3)  |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,63 $\pm$ 1,10<br>(8)<br>(2,72-6,05)   | 1,31 $\pm$ 0,23<br>(8)<br>(1-1,7)     | 11,38 $\pm$ 1,60<br>(8)<br>(9,3-14,5)  | 1,31 $\pm$ 0,31<br>(8)<br>(1-1,8)     | 119,3 $\pm$ 30,58<br>(7)<br>(78,14-161,9)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,12 $\pm$ 1,18<br>(11)<br>(1,78-5,03)  | 1,22 $\pm$ 0,22<br>(11)<br>(0,99-1,6) | 9,49 $\pm$ 1,36<br>(11)<br>(7,5-11,5)  | 1,39 $\pm$ 0,38<br>(11)<br>(1-2,37)   | 73,36 $\pm$ 33,76<br>(9)<br>(38-142,7)     |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,43 $\pm$ 1,79<br>(7)<br>(1,53-6,28)   | 1,35 $\pm$ 0,17<br>(7)<br>(1,1-1,6)   | 10,35 $\pm$ 1,53<br>(7)<br>(8,1-12,6)  | 1,61 $\pm$ 0,45<br>(7)<br>(1,1-2,3)   | 62,41 $\pm$ 18,77<br>(7)<br>(44-92,4)      |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,7 $\pm$ 0,97<br>(4)<br>(1,5-3,59)     | 1,45 $\pm$ 0,29<br>(4)<br>(1,3-1,9)   | 10,9 $\pm$ 1,12<br>(4)<br>(9,31-11,8)  | 1,77 $\pm$ 0,33<br>(4)<br>(1,43-2,18) | 43,73 $\pm$ 7,02<br>(3)<br>(37,6-51,4)     |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,07 $\pm$ 0,86<br>(3)<br>(1,36-3,04)   | 1,43 $\pm$ 0,15<br>(3)<br>(1,3-1,6)   | 11,43 $\pm$ 1,48<br>(3)<br>(9,8-12,7)  | 1,8 $\pm$ 0,43<br>(3)<br>(1,5-2,3)    | 28,22 $\pm$ 2,9<br>(3)<br>(25,57-31,4)     |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,85 $\pm$ 0,33<br>(2)<br>(2,61-3,09)   | 1,7 $\pm$ 0,42<br>(2)<br>(1,4-2)      | 11,55 $\pm$ 0,91<br>(2)<br>(10,9-12,2) | 1,95 $\pm$ 0,35<br>(2)<br>(1,7-2,2)   | 34,7 $\pm$ 6,78<br>(2)<br>(39,5-29,9)      |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,56 $\pm$ 0,91<br>(4)<br>(1,46-3,69)   | 1,45 $\pm$ 0,36<br>(4)<br>(1-1,9)     | 9,85 $\pm$ 0,80<br>(4)<br>(8,9-10,7)   | 2 $\pm$ 0,29<br>(4)<br>(1,7-2,3)      | 28,6 $\pm$ 6,17<br>(4)<br>(21,7-35,7)      |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,96<br>(1)<br>(1,96-1,96)              | 1,7<br>(1)<br>(1,7-1,7)               | 10,4<br>(1)<br>(10,4-10,4)             | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)               | 35,2<br>(1)<br>(35,2-35,2)                 |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,22<br>(1)<br>(1,22-1,22)              | 1,2<br>(1)<br>(1,2-1,2)               | 8,9<br>(1)<br>(8,9-8,9)                | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)               | 34<br>(1)<br>(34-34)                       |

**Tabla 8 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 33 semanas de gestación.

| <b>33 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>       | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                            |
|--|--|---------------------------------------|---|--|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 3,99 $\pm$ 3,06<br>(7)<br>(1,39-8,37)  | 0,96 $\pm$ 0,14<br>(7)<br>(0,76-1,2)  | 13,58 $\pm$ 5,91<br>(7)<br>(7,65-21,5)  | 1,83 $\pm$ 1,624<br>(7)<br>(0,39-4,09) | 38,8 $\pm$ 9,01<br>(4)<br>(25,9-46,9)       |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 4,63 $\pm$ 3,35<br>(5)<br>(1,63-10,4)  | 1,10 $\pm$ 0,44<br>(5)<br>(0,75-1,8)  | 10,93 $\pm$ 4,9<br>(7)<br>(4,73-16,5)   | 1,37 $\pm$ 0,94<br>(7)<br>(0,36-2,61)  | 277,2 $\pm$ 35,73<br>(5)<br>(237,2-323,4)   |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 38,65 $\pm$ 23,95<br>(8)<br>(5,7-69,5) | 0,99 $\pm$ 0,26<br>(8)<br>(0,69-1,4)  | 10,39 $\pm$ 2,34<br>(8)<br>(6,76-14,1)  | 0,98 $\pm$ 0,25<br>(7)<br>(0,7-1,4)    | 307,56 $\pm$ 27,61<br>(3)<br>(286,8-338,9)  |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 13,36 $\pm$ 6,49<br>(13)<br>(4,5-28,2) | 1,83 $\pm$ 0,47<br>(12)<br>(1,3-2,75) | 14,55 $\pm$ 4,52<br>(13)<br>(9,52-23,8) | 1,52 $\pm$ 0,42<br>(11)<br>(0,86-2,1)  | 245,51 $\pm$ 70,75<br>(10)<br>(136,4-359,2) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 6,11 $\pm$ 2,29<br>(12)<br>(1,37-8,54) | 1,41 $\pm$ 0,24<br>(14)<br>(0,9-1,82) | 12,45 $\pm$ 2,93<br>(14)<br>(8,3-18,1)  | 1,33 $\pm$ 0,45<br>(14)<br>(0,76-2,5)  | 114,46 $\pm$ 50,05<br>(10)<br>(83,5-243,1)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,03 $\pm$ 1,24<br>(11)<br>(1,27-4,96) | 1,25 $\pm$ 0,28<br>(10)<br>(0,91-1,6) | 10,46 $\pm$ 1,83<br>(10)<br>(7,2-12,8)  | 1,36 $\pm$ 0,24<br>(11)<br>(1-1,81)    | 78,07 $\pm$ 29,25<br>(9)<br>(40,3-134,7)    |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,2 $\pm$ 1,52<br>(8)<br>(2,45-6,12)   | 1,27 $\pm$ 0,19<br>(8)<br>(1-1,6)     | 11,4 $\pm$ 2,8<br>(8)<br>(7,92-15,7)    | 1,74 $\pm$ 0,45<br>(8)<br>(0,91-2,3)   | 73,21 $\pm$ 30,1<br>(6)<br>(35,8-106,8)     |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,08 $\pm$ 1,85<br>(6)<br>(2,01-6,18)  | 1,43 $\pm$ 0,33<br>(6)<br>(1,2-2,1)   | 10,55 $\pm$ 3,08<br>(6)<br>(7,85-16,2)  | 1,61 $\pm$ 0,40<br>(6)<br>(1,11-2,2)   | 35,13 $\pm$ 6,44<br>(3)<br>(27,69-38,9)     |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,91 $\pm$ 3,25<br>(6)<br>(1,1-10,6)   | 1,6 $\pm$ 0,6<br>(6)<br>(1,1-2,8)     | 13,1 $\pm$ 2,06<br>(6)<br>(10,7-16,9)   | 2,26 $\pm$ 0,6<br>(6)<br>(1,6-3,1)     | 53,29 $\pm$ 28,0<br>(6)<br>(27,58-101,6)    |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        |  |                                       |   |  |   |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 4,88 $\pm$ 4,3<br>(4)<br>(1,77-11,2)   | 1,27 $\pm$ 0,28<br>(4)<br>(1,1-1,7)   | 11,05 $\pm$ 0,75<br>(4)<br>(10,3-11,8)  | 1,87 $\pm$ 0,25<br>(4)<br>(1,6-2,2)    | 31,35 $\pm$ 8,53<br>(4)<br>(21,59-42,3)     |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       |  |                                       |   |  |   |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,63 $\pm$ 0,65<br>(3)<br>(2,1-3,37)   | 1,53 $\pm$ 0,152<br>(3)<br>(1,4-1,7)  | 10,76 $\pm$ 1,55<br>(3)<br>(9,2-12,3)   | 1,7 $\pm$ 0,26<br>(3)<br>(1,4-1,9)     | 24 $\pm$ 0,84<br>(2)<br>(23,4-24,6)         |

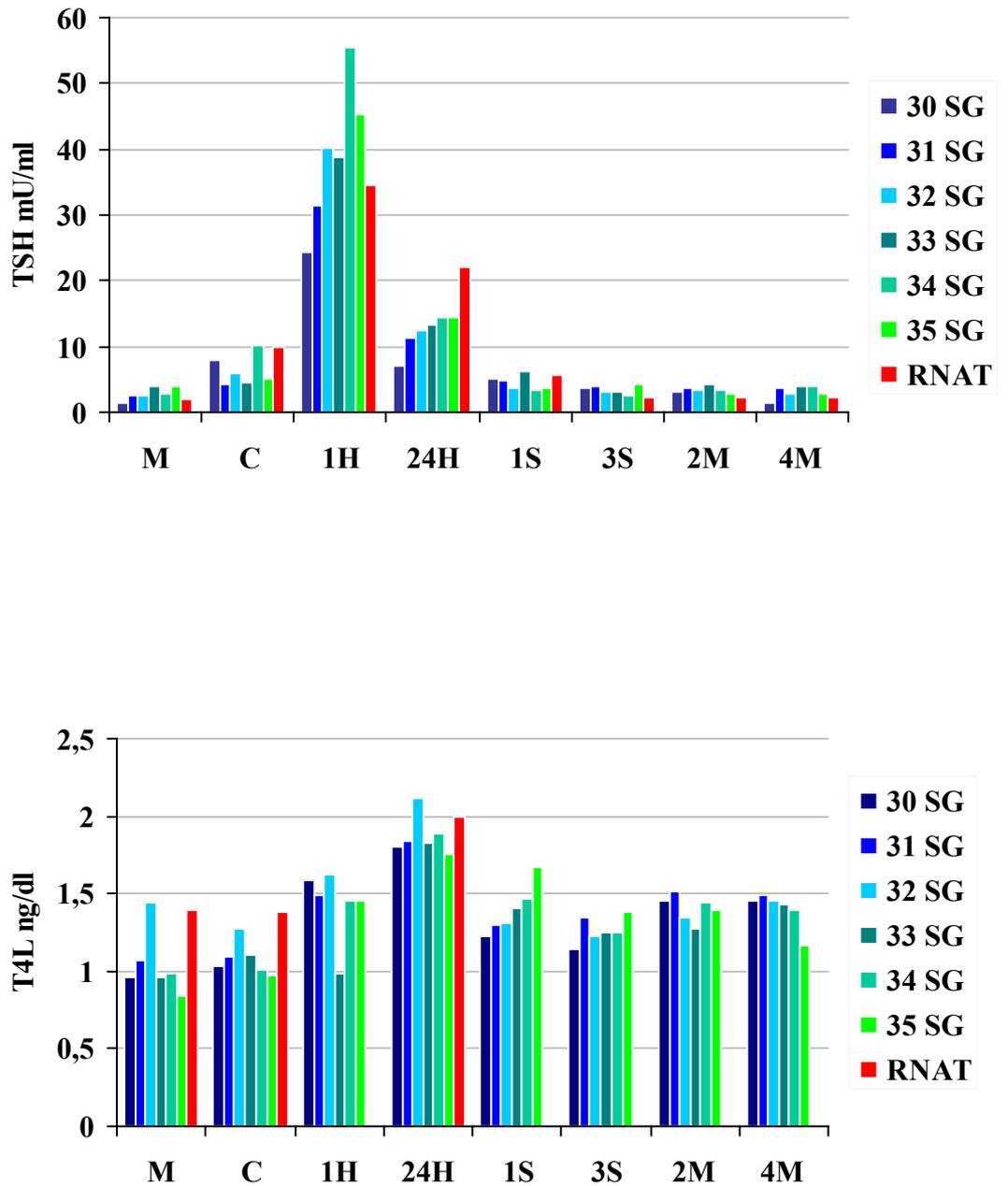
**Tabla 9 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 34 semanas de gestación.

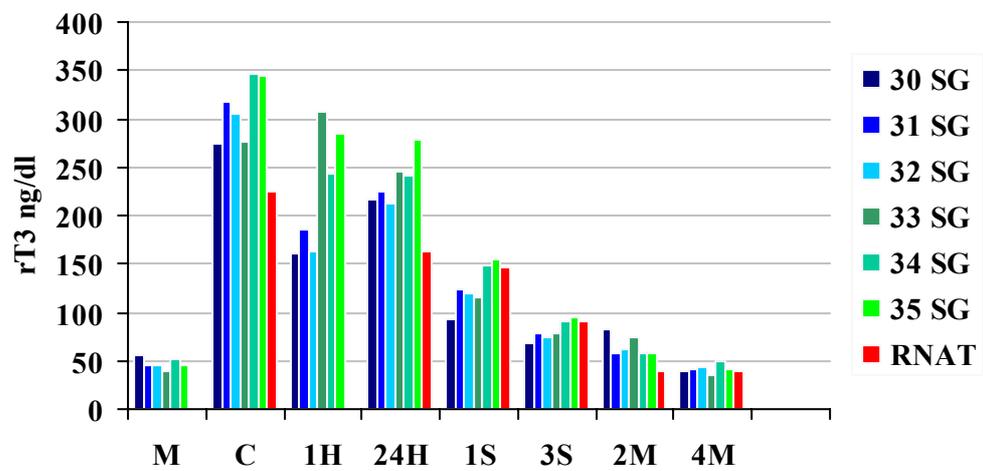
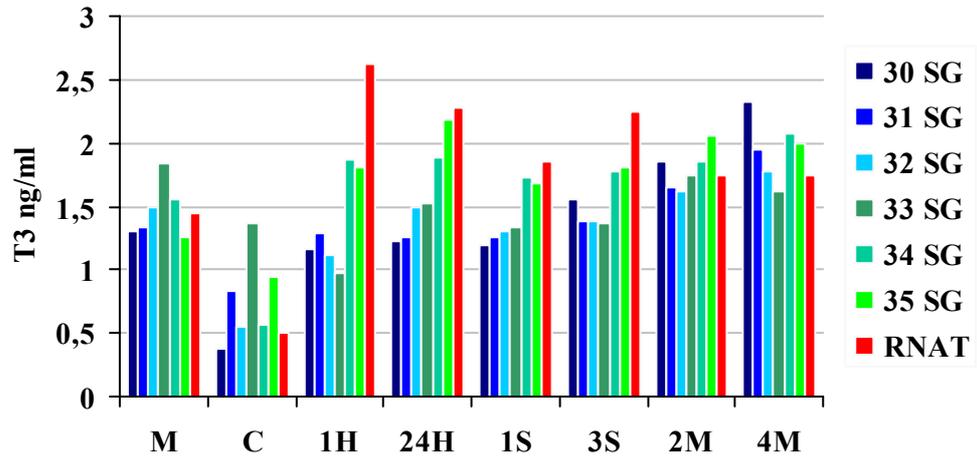
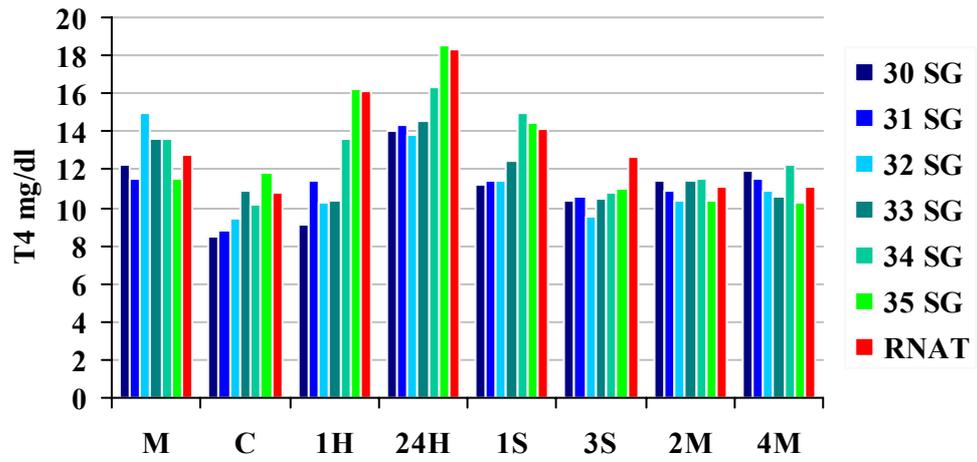
| <b>34 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>         | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                       | <b>rT3 ng/dl</b>                           |
|--|--|---------------------------------------|---|---------------------------------------|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 2,84 $\pm$ 1,66<br>(11)<br>(1,52-7,22)   | 0,98 $\pm$ 0,29<br>(11)<br>(0,6-1,6)  | 13,6 $\pm$ 3,54<br>(11)<br>(6,7-18,5)   | 1,55 $\pm$ 0,36<br>(11)<br>(1,1-2,2)  | 50,83 $\pm$ 10,13<br>(10)<br>(36,1-65,1)   |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 10,1 $\pm$ 3,95<br>(10)<br>(4-16,5)      | 1,01 $\pm$ 0,19<br>(11)<br>(0,54-1,3) | 10,17 $\pm$ 3,0<br>(11)<br>(4,1-16,7)   | 0,57 $\pm$ 0,20<br>(11)<br>(0,35-1)   | 346,8 $\pm$ 89,42<br>(11)<br>(198-489,2)   |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 55,39 $\pm$ 14,15<br>(11)<br>(36,4-74,6) | 1,46 $\pm$ 0,47<br>(11)<br>(0,59-2,2) | 13,63 $\pm$ 3,64<br>(11)<br>(6,1-20,9)  | 1,87 $\pm$ 0,57<br>(11)<br>(1-3,2)    | 242,4 $\pm$ 64,4<br>(9)<br>(158,6-349,5)   |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 14,4 $\pm$ 7,51<br>(13)<br>(3,58-26,8)   | 1,89 $\pm$ 0,41<br>(13)<br>(1,3-2,6)  | 16,34 $\pm$ 3,03<br>(13)<br>(10,4-20,1) | 1,89 $\pm$ 0,54<br>(13)<br>(1,16-3,2) | 241,3 $\pm$ 58,86<br>(11)<br>(154,2-335,6) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,44 $\pm$ 1,34<br>(13)<br>(1,78-5,93)   | 1,47 $\pm$ 0,33<br>(13)<br>(1,1-2,1)  | 14,93 $\pm$ 3,81<br>(13)<br>(8,7-22,3)  | 1,73 $\pm$ 0,39<br>(13)<br>(1,14-2,4) | 147,65 $\pm$ 61,14<br>(12)<br>(79,1-271,4) |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,46 $\pm$ 1,39<br>(10)<br>(0,95-5,54)   | 1,25 $\pm$ 0,26<br>(10)<br>(1-1,8)    | 10,82 $\pm$ 2,86<br>(10)<br>(7-16,2)    | 1,78 $\pm$ 0,48<br>(10)<br>(1,3-2,8)  | 90,47 $\pm$ 45,63<br>(9)<br>(57,4-193,6)   |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,31 $\pm$ 1,27<br>(10)<br>(0,96-5,88)   | 1,44 $\pm$ 0,22<br>(10)<br>(1,2-1,8)  | 11,52 $\pm$ 3,05<br>(10)<br>(8,3-18,6)  | 1,85 $\pm$ 0,33<br>(10)<br>(1,31-2,4) | 58,57 $\pm$ 15,71<br>(10)<br>(32,9-87,9)   |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,05 $\pm$ 1,24<br>(8)<br>(2,8-6,13)     | 1,39 $\pm$ 0,36<br>(8)<br>(0,99-2)    | 12,28 $\pm$ 3,44<br>(8)<br>(8,8-17,8)   | 2,08 $\pm$ 0,41<br>(8)<br>(1,3-2,8)   | 49,25 $\pm$ 14,04<br>(8)<br>(31,23-65,1)   |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,24 $\pm$ 2,62<br>(7)<br>(1,26-9,14)    | 1,55 $\pm$ 0,38<br>(7)<br>(1,2-2,2)   | 11,11 $\pm$ 1,77<br>(7)<br>(9,2-14,8)   | 1,72 $\pm$ 0,42<br>(7)<br>(1,1-2,4)   | 35,53 $\pm$ 10,01<br>(7)<br>(25,4-54,7)    |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,72<br>(1)<br>(1,72-1,72)               | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)               | 10,8<br>(1)<br>(10,8-10,8)              | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)               | 25,5<br>(1)<br>(25,5-25,5)                 |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,81 $\pm$ 1,27<br>(7)<br>(0,67-4,64)    | 1,35 $\pm$ 0,45<br>(7)<br>(0,86-2,3)  | 8,71 $\pm$ 1,94<br>(7)<br>(6,7-11,5)    | 1,71 $\pm$ 0,27<br>(7)<br>(1,4-2,1)   | 23,08 $\pm$ 8,32<br>(7)<br>(13,39-39,5)    |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,19 $\pm$ 0,41<br>(2)<br>(2,9-3,49)     | 1,65 $\pm$ 0,07<br>(2)<br>(1,6-1,7)   | 12,5 $\pm$ 1,41<br>(2)<br>(11,5-13,5)   | 2,3 $\pm$ 0,28<br>(2)<br>(2,1-2,5)    | 25,5 $\pm$ 3,43<br>(2)<br>(23,12-27,98)    |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,61 $\pm$ 1,80<br>(5)<br>(1,08-5,04)    | 1,64 $\pm$ 0,32<br>(5)<br>(1,2-1,9)   | 9,5 $\pm$ 1,29<br>(5)<br>(8,1-10,7)     | 1,98 $\pm$ 0,38<br>(5)<br>(1,6-2,5)   | 29,86 $\pm$ 7,32<br>(5)<br>(22,9-40)       |

**Tabla 10 .** Función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 35 semanas de gestación.

| <b>35 SG SANOS</b>                                   | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>       | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>         | <b>T3 ng/ml</b>                      | <b>rT3 ng/dl</b>                           |
|--|--|---------------------------------------|--|--------------------------------------|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 4,04 $\pm$ 1,66<br>(4)<br>(1,9-5,36)   | 0,84 $\pm$ 0,15<br>(4)<br>(0,62-0,94) | 11,5 $\pm$ 3,12<br>(4)<br>(8,5-14,2)   | 1,25 $\pm$ 0,17<br>(4)<br>(1,1-1,4)  | 45,11 $\pm$ 5,08<br>(4)<br>(37,5-47,8)     |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 5,23 $\pm$ 1,31<br>(3)<br>(3,79-6,36)  | 0,97 $\pm$ 0,04<br>(3)<br>(0,93-1,0)  | 11,86 $\pm$ 1,8<br>(3)<br>(9,8-13,1)   | 0,94 $\pm$ 0,50<br>(3)<br>(0,52-1,5) | 345,06 $\pm$ 45,71<br>(3)<br>(300,8-392,1) |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 45,2 $\pm$ 21,07<br>(2)<br>(30,3-60,1) | 1,45 $\pm$ 0,35<br>(2)<br>(1,2-1,7)   | 16,2 $\pm$ 5,09<br>(2)<br>(12,6-19,8)  | 1,8 $\pm$ 0,56<br>(2)<br>(1,4-2,2)   | 284,3<br>(1)<br>(284,3-284,3)              |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 14,35 $\pm$ 2,88<br>(6)<br>(10,4-18,9) | 1,76 $\pm$ 0,10<br>(6)<br>(1,7-1,9)   | 18,55 $\pm$ 4,56<br>(6)<br>(12,6-24)   | 2,18 $\pm$ 0,39<br>(6)<br>(1,7-2,8)  | 278,2 $\pm$ 49,97<br>(6)<br>(212,5-337,9)  |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,78 $\pm$ 3,27<br>(7)<br>(0,87-10,2)  | 1,67 $\pm$ 0,43<br>(7)<br>(1,1-2,2)   | 14,48 $\pm$ 2,45<br>(7)<br>(10,7-17,8) | 1,68 $\pm$ 0,32<br>(7)<br>(1,3-2,3)  | 155,2 $\pm$ 40,22<br>(6)<br>(111,8-222,5)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,23 $\pm$ 2,49<br>(7)<br>(1,39-7,4)   | 1,38 $\pm$ 0,31<br>(7)<br>(1-1,8)     | 10,95 $\pm$ 1,44<br>(7)<br>(9,7-13,2)  | 1,8 $\pm$ 0,16<br>(7)<br>(1,57-2)    | 94,7 $\pm$ 34,18<br>(7)<br>(43,97-149,3)   |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,88 $\pm$ 1,34<br>(7)<br>(1,35-5,44)  | 1,4 $\pm$ 0,27<br>(7)<br>(1-1,7)      | 10,41 $\pm$ 1,19<br>(7)<br>(8,7-12,5)  | 2,05 $\pm$ 0,28<br>(7)<br>(1,5-2,4)  | 57,64 $\pm$ 15,19<br>(7)<br>(36,7-73,54)   |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,86 $\pm$ 0,83<br>(7)<br>(2,02-4,4)   | 1,17 $\pm$ 0,17<br>(7)<br>(1-1,4)     | 10,21 $\pm$ 1,84<br>(7)<br>(8-13,9)    | 2,0 $\pm$ 0,44<br>(7)<br>(1,3-2,59)  | 41,45 $\pm$ 9,59<br>(7)<br>(32,3-57,3)     |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,15 $\pm$ 1,36<br>(6)<br>(0,34-3,57)  | 1,36 $\pm$ 0,42<br>(6)<br>(0,9-1,9)   | 11,98 $\pm$ 2,69<br>(6)<br>(8,5-15,2)  | 2,15 $\pm$ 0,28<br>(6)<br>(1,8-2,6)  | 39,38 $\pm$ 7,25<br>(6)<br>(26,9-47,3)     |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,17 $\pm$ 0,19<br>(3)<br>(2,95-3,34)  | 1,3 $\pm$ 0,2<br>(3)<br>(1,1-1,5)     | 11,26 $\pm$ 1,0<br>(3)<br>(10,5-12,4)  | 1,96 $\pm$ 0,25<br>(3)<br>(1,7-2,2)  | 25,86 $\pm$ 5,41<br>(3)<br>(22,63-32,11)   |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,8 $\pm$ 1,53<br>(6)<br>(0,77-4,24)   | 1,38 $\pm$ 0,09<br>(6)<br>(1,3-1,5)   | 10,1 $\pm$ 2,07<br>(6)<br>(8-13)       | 2,05 $\pm$ 0,34<br>(6)<br>(1,6-2,4)  | 24,36 $\pm$ 3,4<br>(6)<br>(21,69-30,6)     |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | <br>(0)                                | <br>(0)                               | <br>(0)                                | <br>(0)                              | <br>(0)                                    |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,74 $\pm$ 0,81<br>(5)<br>(1,87-3,71)  | 1,52 $\pm$ 0,08<br>(5)<br>(1,4-1,6)   | 10,48 $\pm$ 1,59<br>(5)<br>(8,1-11,9)  | 1,58 $\pm$ 0,13<br>(5)<br>(1,4-1,7)  | 25,42 $\pm$ 8,93<br>(4)<br>(14-35,7)       |

**Figura 3 .** Valores de las hormonas tiroideas de los recién nacidos prematuros sanos para cada edad gestacional y valores hormonales de los recién nacidos a término sanos.





### 2.3. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRENATALES EN LOS VALORES DE TSH Y T4L

En la Tabla 11 se presenta la influencia de diversos factores prenatales sobre los valores de TSH y T4L en sangre de cordón, a la hora y a las 24 horas de vida.

SI: grupo que presenta la variable ; NO: grupo que no presenta la variable;

n: número de pacientes; p: nivel de significación estadística.

En negrita están subrayados los factores que influyen de forma estadísticamente significativa.

**Tabla 11** . Relación entre las variables prenatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos prematuros sanos. Se representan los valores medios.

|  | Tiempo   | TSH      |          |              | T4L      |          |              |
|--|----------|----------|----------|--------------|----------|----------|--------------|
|  |          | SI (n: ) | NO(n: )  | p            | SI (n: ) | NO (n: ) | p            |
| <b>Diabetes gestacional</b>                    | Cordón   | 5,06(3)  | 6,78(31) | 0,546        | 1,01(3)  | 1,08(32) | 0,699        |
|  | 1 hora   | 39,8(5)  | 40,5(38) | 0,933        | 1,48(5)  | 1,41(36) | 0,755        |
|  | 24 horas | 10,7(7)  | 12,5(59) | 0,377        | 1,82(6)  | 1,88(54) | 0,748        |
| <b>Eclampsia preeclampsia</b>                  | Cordón   | 6,61(6)  | 6,63(28) | 0,988        | 1,10(6)  | 1,07(29) | 0,817        |
|  | 1 hora   | 44,5(7)  | 39,7(36) | 0,444        | 1,65(6)  | 1,37(35) | 0,181        |
|  | 24 horas | 13,5(9)  | 12,1(57) | 0,510        | 2,44(5)  | 1,83(55) | <b>0,004</b> |
| <b>Tocolisis prenatal</b>                      | Cordón   | 6,33(20) | 6,68(12) | 0,829        | 1,18(20) | 0,94(13) | <b>0,010</b> |
|  | 1 hora   | 38,8(25) | 42,7(18) | 0,546        | 1,45(24) | 1,37(17) | 0,577        |
|  | 24 horas | 12,7(38) | 11,9(25) | 0,613        | 1,97(35) | 1,78(22) | 0,146        |
| <b>Esteroides</b>                              | Cordón   | 6,55(26) | 6,90(8)  | 0,838        | 1,13(26) | 0,92(9)  | 0,071        |
|  | 1 hora   | 36,8(33) | 52,5(10) | <b>0,042</b> | 1,46(31) | 1,26(10) | 0,240        |
|  | 24 horas | 12,1(52) | 13,3(14) | 0,515        | 1,90(46) | 1,80(14) | 0,464        |
| <b>Retraso de crecimiento intrauterino</b>     | Cordón   | 6,90(2)  | 6,61(32) | 0,845        | 1,30(2)  | 1,06(33) | 0,284        |
|  | 1 hora   | 50,5(3)  | 39,7(40) | 0,357        | 1,86(2)  | 1,39(39) | 0,172        |
|  | 24 horas | 14,5(5)  | 12,2(61) | 0,578        | 1,44(3)  | 1,90(57) | <b>0,002</b> |
| <b>Corioamnionitis</b>                         | Cordón   | 5,85(6)  | 6,80(28) | 0,595        | 1,19(6)  | 1,05(29) | 0,518        |
|  | 1 hora   | 40,1(3)  | 40,5(40) | 0,977        | 1,24(3)  | 1,43(38) | 0,507        |
|  | 24 horas | 8,57(7)  | 12,8(59) | <b>0,012</b> | 1,94(7)  | 1,87(53) | 0,694        |
| <b>Rotura prematura membranas &gt;24 horas</b> | Cordón   | 8,07(11) | 6,03(21) | 0,198        | 1,26(11) | 1,01(22) | 0,067        |
|  | 1 hora   | 36,5(11) | 41,8(32) | 0,458        | 1,65(11) | 1,33(30) | 0,055        |
|  | 24 horas | 12,0(19) | 12,5(45) | 0,747        | 2,11(19) | 1,79(39) | <b>0,013</b> |
| <b>Gestación múltiple</b>                      | Cordón   | 6,06(13) | 6,99(21) | 0,493        | 1,0(13)  | 1,12(22) | 0,264        |
|  | 1 hora   | 39,6(22) | 41,3(21) | 0,778        | 1,37(21) | 1,46(20) | 0,526        |
|  | 24 horas | 11,9(33) | 12,8(33) | 0,572        | 1,80(28) | 1,95(32) | 0,211        |

La diabetes gestacional y la gestación múltiple son variables que no afectan los parámetros estudiados de función tiroidea (TSH y T4L).

A las 24 horas el valor de T4L de los hijos de madre afecta de eclampsia o preeclampsia es superior al valor de T4L de los niños de madres no afectas con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ). El valor de TSH también es superior pero no hay diferencias estadísticamente significativas.

El valor de T4L en sangre de cordón de los niños de madres que han recibido tratamiento tocolítico con  $\beta$ 2-simpáticomiméticos es superior al valor de la T4L de los niños de madres no tratadas con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ). No hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH.

El valor de TSH a la hora de vida de los hijos de madres tratadas con esteroides prenatalmente para la maduración pulmonar del feto (betametasona), es inferior al valor de los hijos de madres no tratadas con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). Sin embargo el valor de T4L es superior sin diferencias significativas entre ambos grupos.

Los niños afectados de retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) presentan a las 24 horas de vida un valor de T4L inferior al de los niños sin RCIU con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ). El valor de TSH es superior sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

A las 24 horas los prematuros de madres con corioamnionitis tienen un valor de TSH inferior (diferencias estadísticamente significativas:  $p \leq 0,05$ ) pero con un valor de T4L superior (diferencias no significativas) al de los prematuros de madres sin corioamnionitis.

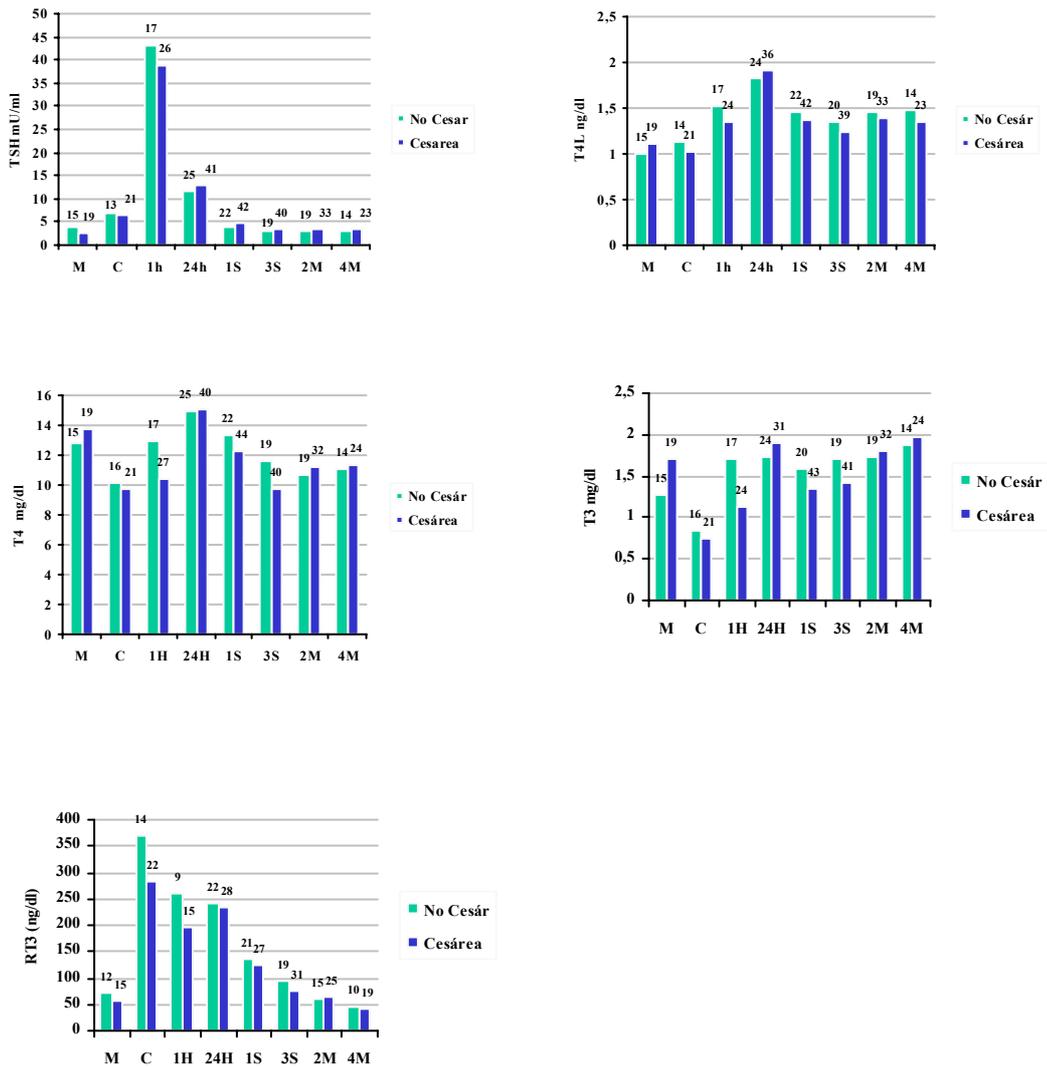
En los casos de rotura prematura de membranas superior a 24 horas, el valor de T4L a las 24 horas es superior de forma significativa ( $p \leq 0,05$ ), sin diferencias estadísticamente significativas en el valor de la TSH.

## 2.4. INFLUENCIA DEL TIPO DE PARTO EN LOS VALORES DE HORMONAS

### TIROIDEAS

En la Figura 4 se presentan los valores de hormonas tiroideas en función del tipo de parto. El número de cada columna representa el número de pacientes (n).

**Figura 4.** Función HHT en los recién nacidos prematuros sanos en relación al tipo de parto: cesárea- vaginal .



No hay diferencias estadísticamente significativas en función de si el parto es vía vaginal o cesárea .

## 2.5. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PERINATALES EN LOS VALORES DE

### TSH Y T4L

En la Tabla 12 se presenta la influencia de diversos factores perinatales sobre los valores de TSH y T4L.

**Tabla 12.** Relación entre las variables perinatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos prematuros sanos. Se representan los valores medios.

|                                     | Tiempo    | TSH       |           |                     | T4L       |          |                     |
|-------------------------------------|-----------|-----------|-----------|---------------------|-----------|----------|---------------------|
|                                     |           | SI (n: )  | NO(n: )   | p                   | SI(n: )   | NO(n: )  | p                   |
| <b>Peso nacimiento ≤1500 g</b>      | Cordón    | 5,82(7)   | 6,84(27)  | 0,516               | 0,99(7)   | 1,10(28) | 0,408               |
|                                     | 1 hora    | 40,0(12)  | 40,6(31)  | 0,923               | 1,40(12)  | 1,42(29) | 0,895               |
|                                     | 24 horas  | 11,4(18)  | 12,7(48)  | 0,446               | 1,82(14)  | 1,90(46) | 0,582               |
| <b>Sexo</b><br>SI: niña<br>NO: niño | Cordón    | 7,08(15)  | 6,28(19)  | 0,565               | 0,95(15)  | 1,17(20) | <b><u>0,027</u></b> |
|                                     | 1 hora    | 41,9(16)  | 39,6(27)  | 0,721               | 1,20(16)  | 1,55(25) | <b><u>0,019</u></b> |
|                                     | 24 horas  | 13,0(32)  | 11,7(34)  | 0,406               | 1,78(32)  | 1,99(28) | 0,083               |
| <b>Fototerapia</b>                  | 1 semana  | 3,96(31)  | 5,13(33)  | 0,52                | 1,26(31)  | 1,52(33) | <b><u>0,001</u></b> |
|                                     | 3 semanas | 3,80(28)  | 3,02(31)  | 0,085               | 1,23(29)  | 1,31(30) | 0,293               |
| <b>Nutrición parenteral</b>         | 1 semana  | 3,95(32)  | 5,17(32)  | <b><u>0,043</u></b> | 1,27(30)  | 1,50(34) | <b><u>0,002</u></b> |
|                                     | 3 semanas | 3,10(30)  | 3,69(29)  | 0,193               | 1,22(30)  | 1,33(29) | 0,106               |
| <b>Yodo</b>                         | Cordón    | 6,52(32)  | 8,39(2)   | 0,504               | 1,080(33) | 1,085(2) | 0,984               |
|                                     | 1 hora    | 46,72(27) | 26,96(16) | <b><u>0,006</u></b> | 1,43(25)  | 1,39(16) | 0,824               |
|                                     | 24 horas  | 12,22(42) | 12,67(24) | 0,777               | 1,86(39)  | 1,91(21) | 0,727               |

El peso de nacimiento es una variable que no afecta los parámetros estudiados de función tiroidea (TSH y T4L).

El valor de T4L de las niñas es inferior al valor de los niños en sangre de cordón y a la hora de vida con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). A las 24 horas también es inferior pero las diferencias no son significativas. El valor de TSH es superior en las niñas en todos los tiempos pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

A la semana de vida el valor de T4L de los niños que están en tratamiento con fototerapia es inferior con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ) no habiendo diferencias estadísticamente significativas en los demás controles .

Los niños con nutrición parenteral (NTP) tiene los valores de TSH y de T4L a la semana de vida inferiores a los niños sin NTP con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05-0,01$ ). A las tres semanas no hay diferencias estadísticamente significativas .

Aunque el valor de TSH es superior durante la primera hora de vida en el grupo que ha recibido yodo con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ), posteriormente la función HHT es similar en ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas .

### **3. FUNCIÓN HHT EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS DE 30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN**

#### **3.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS PARA TODO EL CONJUNTO DE LA POBLACIÓN DE 30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN PATOLÓGICOS SEGÚN EL TIEMPO DE VIDA POSTNATAL**

En la Tabla 13 (página 118) se expresan los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación, en los diferentes tiempos evaluados (media, desviación estándar (DS), número de pacientes (n:), y rango).

Los valores inferior y superior del rango corresponden aproximadamente a los valores de -2DS y +2DS, respectivamente.

Al igual que ocurre en los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación sanos que hemos comentado anteriormente, hay un pico de TSH a la hora de vida de breve duración, descendiendo los niveles rápidamente. Aproximadamente a las 24 horas de vida los niveles vuelven a ser semejantes a los de sangre de cordón. Posteriormente los valores de TSH siguen disminuyendo progresivamente hasta alcanzar los niveles del adulto. Este pico de TSH se sigue de un aumento concomitante de los valores de T4L, T4 y T3. La T4L y la T4 alcanzan entre las 24 horas y la semana de vida el pico máximo manteniendo posteriormente dichos niveles. Los valores de T3 van aumentando progresivamente desde las 24 horas de vida. Los valores de rT3 son más altos en sangre de cordón y posteriormente van disminuyendo alcanzando los niveles del adulto a partir de los dos meses de edad.

En la Tabla 14 (páginas 119 y 120) se recogen los valores de función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación y los valores hormonales de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación en cada uno de los tiempos estudiados. En la Figura 5 (páginas 121 y 122) se representan la media y el rango de los valores de hormonas tiroideas de los recién nacidos prematuros patológicos y de los recién nacidos prematuros sanos mostrados en la Tabla 14.

A continuación se comentan las diferencias y similitudes entre las dos poblaciones.

**Tabla 13.** Función HHT en los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación .

| <b>≥30 SG PATOLOGICOS</b>        | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>         | <b>T4L ng/dl</b>                       | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>         | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                            |
|----------------------------------|--|--|--|--|---|
| <b>MADRE</b>                     |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 2,27 $\pm$ 2,19<br>(20)<br>(0,19-10,2)   | 1,04 $\pm$ 0,20<br>(20)<br>(0,69-1,5)  | 11,74 $\pm$ 1,98<br>(20)<br>(8,3-14,6) | 1,53 $\pm$ 0,49<br>(20)<br>(0,87-2,83) | 47,1 $\pm$ 25,62<br>(14)<br>(25,9-118,2)    |
| <b>SG CORDON</b>                 |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 8,1 $\pm$ 3,23<br>(19)<br>(4,06-15,5)    | 1,03 $\pm$ 0,27<br>(19)<br>(0,54-1,7)  | 8,69 $\pm$ 3,034<br>(20)<br>(4,1-16)   | 0,62 $\pm$ 0,71<br>(20)<br>(0,35-3,64) | 294,2 $\pm$ 59<br>(15)<br>(198,8-399,5)     |
| <b>1H</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 20,88 $\pm$ 16,74<br>(40)<br>(1,57-67,1) | 1,20 $\pm$ 0,32<br>(35)<br>(0,58-2,07) | 8,86 $\pm$ 2,39<br>(39)<br>(2,8-13,2)  | 0,86 $\pm$ 0,40<br>(37)<br>(0,35-2,3)  | 189,7 $\pm$ 83,1<br>(19)<br>(60-361,6)      |
| <b>24H</b>                       |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 7,70 $\pm$ 6,64<br>(63)<br>(0,54-29,9)   | 1,29 $\pm$ 0,40<br>(60)<br>(0,53-2,23) | 9,17 $\pm$ 2,91<br>(63)<br>(2,9-17)    | 0,82 $\pm$ 0,46<br>(61)<br>(0,35-2,99) | 210,39 $\pm$ 76,9<br>(38)<br>(105,1-473,2)  |
| <b>1S</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 6,62 $\pm$ 5,9<br>(70)<br>(0,21-36,1)    | 1,29 $\pm$ 0,39<br>(66)<br>(0,18-2,15) | 9,54 $\pm$ 2,63<br>(70)<br>(0,88-16,2) | 0,98 $\pm$ 0,31<br>(69)<br>(0,35-2)    | 120,0 $\pm$ 57,63<br>(46)<br>(27,7-369,3)   |
| <b>3S</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 4,89 $\pm$ 3,11<br>(65)<br>(1,34-17,1)   | 1,25 $\pm$ 0,24<br>(64)<br>(0,78-1,95) | 9,62 $\pm$ 2,03<br>(66)<br>(6,08-17)   | 1,25 $\pm$ 0,39<br>(65)<br>(0,52-2,5)  | 88,18 $\pm$ 37,95<br>(37)<br>(38,1-234,161) |
| <b>2M</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,82 $\pm$ 1,93<br>(45)<br>(0,79-9,37)   | 1,34 $\pm$ 0,191<br>(45)<br>(1-1,9)    | 9,65 $\pm$ 1,84<br>(44)<br>(5,35-15,7) | 1,45 $\pm$ 0,34<br>(45)<br>(0,79-2,11) | 75,22 $\pm$ 34,73<br>(35)<br>(36,5-204,7)   |
| <b>4M</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,72 $\pm$ 1,94<br>(25)<br>(1,5-8,82)    | 1,35 $\pm$ 0,21<br>(24)<br>(0,98-1,8)  | 9,74 $\pm$ 1,47<br>(25)<br>(7,3-12,9)  | 1,66 $\pm$ 0,39<br>(25)<br>(1,11-2,6)  | 48,25 $\pm$ 16,63<br>(15)<br>(25,1-86,1)    |
| <b>6M</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,57 $\pm$ 2,55<br>(19)<br>(0,95-11,4)   | 1,51 $\pm$ 0,26<br>(18)<br>(1,2-2,2)   | 10,75 $\pm$ 2,41<br>(19)<br>(6,3-16,7) | 1,83 $\pm$ 0,44<br>(19)<br>(0,98-3,2)  | 41,24 $\pm$ 13,35<br>(18)<br>(22,6-72,8)    |
| <b>9M</b>                        |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,82 $\pm$ 1,62<br>(13)<br>(1,2-7,46)    | 1,29 $\pm$ 0,22<br>(13)<br>(1-1,8)     | 8,89 $\pm$ 1,41<br>(13)<br>(7,3-10,8)  | 1,75 $\pm$ 0,42<br>(13)<br>(1,1-2,5)   | 32,41 $\pm$ 6,97<br>(12)<br>(20,8-41,7)     |
| <b>12M</b>                       |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,35 $\pm$ 1,50<br>(22)<br>(0,76-5,93)   | 1,32 $\pm$ 0,22<br>(22)<br>(1-1,8)     | 8,73 $\pm$ 0,87<br>(22)<br>(7-10,3)    | 1,81 $\pm$ 0,27<br>(22)<br>(1,4-2,4)   | 30,16 $\pm$ 5,81<br>(22)<br>(17,43-41,7)    |
| <b>18M</b>                       |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,49 $\pm$ 1,41<br>(6)<br>(1,5-5,79)     | 1,38 $\pm$ 0,23<br>(6)<br>(1-1,6)      | 10,76 $\pm$ 1,10<br>(6)<br>(9-11,8)    | 1,73 $\pm$ 0,17<br>(6)<br>(1,5-2)      | 25,12 $\pm$ 7,74<br>(6)<br>(13,43-34,6)     |
| <b>24M</b>                       |  |  |  |  |   |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 2,44 $\pm$ 0,94<br>(7)<br>(1,01-3,72)    | 1,47 $\pm$ 0,24<br>(7)<br>(1,2-1,8)    | 8,67 $\pm$ 0,53<br>(7)<br>(7,7-9,3)    | 1,71 $\pm$ 0,20<br>(7)<br>(1,4-2)      | 18,04 $\pm$ 9,67<br>(5)<br>(9,07-33,4)      |

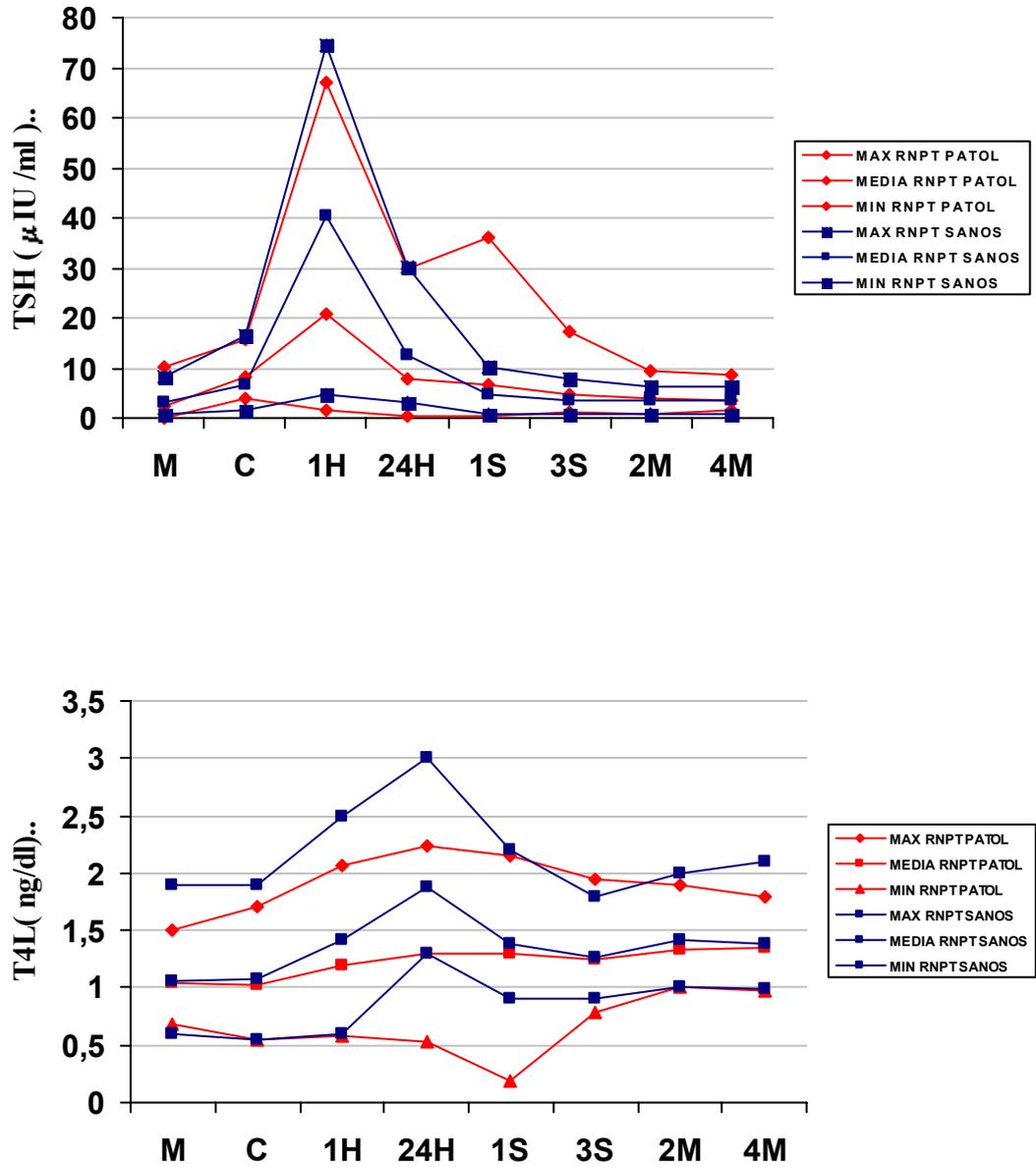
**Tabla 14.** Función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación y de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación.

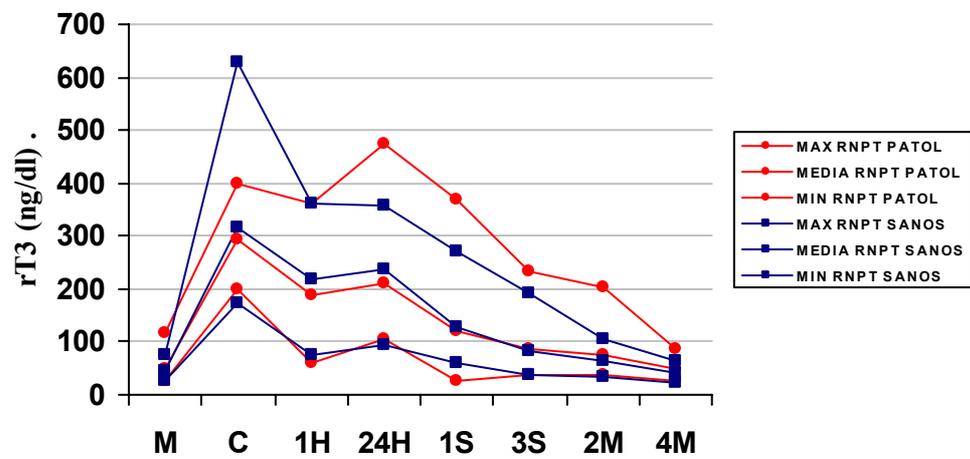
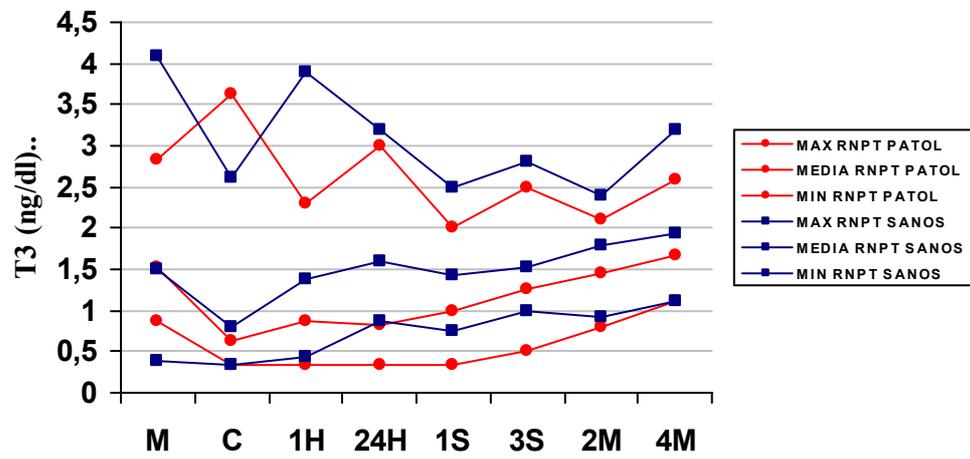
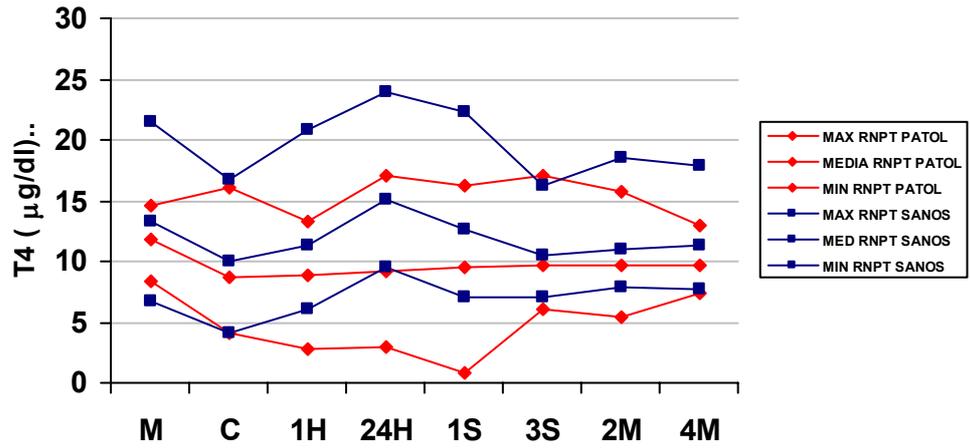
|                                  | TSH $\mu$ IU/ml                          |   | T4L ng/dl                              |                                       |
|----------------------------------|--|---|--|---------------------------------------|
|                                  | RNPT PATOLÓGICOS                         | RNPT SANOS                              | RNPT PATOLÓGICOS                       | RNPT SANOS                            |
| <b>MADRE</b>                     |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 2,27 $\pm$ 2,19<br>(20)<br>(0,19-10,2)   | 3,06 $\pm$ 2,01<br>(34)<br>(0,71-8,37)  | 1,04 $\pm$ 0,20<br>(20)<br>(0,69-1,5)  | 1,06 $\pm$ 0,29<br>(34)<br>(0,6-1,9)  |
| <b>SG CORDON</b>                 |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 8,1 $\pm$ 3,23<br>(19)<br>(4,06-15,5)    | 6,63 $\pm$ 3,76<br>(34)<br>(1,5-16,5)   | 1,03 $\pm$ 0,27<br>(19)<br>(0,54-1,7)  | 1,08 $\pm$ 0,29<br>(35)<br>(0,54-1,9) |
| <b>1H</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 20,88 $\pm$ 16,74<br>(40)<br>(1,57-67,1) | 40,49 $\pm$ 19,93<br>(43)<br>(4,8-74,6) | 1,20 $\pm$ 0,32<br>(35)<br>(0,58-2,07) | 1,41 $\pm$ 0,46<br>(41)<br>(0,59-2,5) |
| <b>24H</b>                       |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 7,70 $\pm$ 6,64<br>(63)<br>(0,54-29,9)   | 12,38 $\pm$ 6,13<br>(66)<br>(3,09-30,1) | 1,29 $\pm$ 0,40<br>(60)<br>(0,53-2,23) | 1,88 $\pm$ 0,46<br>(60)<br>(1,3-3)    |
| <b>1S</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 6,62 $\pm$ 5,9<br>(70)<br>(0,21-36,1)    | 4,56 $\pm$ 2,41<br>(64)<br>(0,87-10,2)  | 1,29 $\pm$ 0,39<br>(66)<br>(0,18-2,15) | 1,39 $\pm$ 0,31<br>(64)<br>(0,9-2,2)  |
| <b>3S</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 4,89 $\pm$ 3,11<br>(65)<br>(1,34-17,1)   | 3,39 $\pm$ 1,73<br>(59)<br>(0,95-7,92)  | 1,25 $\pm$ 0,24<br>(64)<br>(0,78-1,95) | 1,27 $\pm$ 0,26<br>(59)<br>(0,91-1,8) |
| <b>2M</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,82 $\pm$ 1,93<br>(45)<br>(0,79-9,37)   | 3,47 $\pm$ 1,44<br>(52)<br>(0,94-6,28)  | 1,34 $\pm$ 0,191<br>(45)<br>(1-1,9)    | 1,41 $\pm$ 0,23<br>(52)<br>(1-2)      |
| <b>4M</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,72 $\pm$ 1,94<br>(25)<br>(1,5-8,82)    | 3,35 $\pm$ 1,36<br>(37)<br>(0,97-6,18)  | 1,35 $\pm$ 0,21<br>(24)<br>(0,98-1,8)  | 1,39 $\pm$ 0,28<br>(37)<br>(0,99-2,1) |
| <b>6M</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,57 $\pm$ 2,55<br>(19)<br>(0,95-11,4)   | 3,44 $\pm$ 2,41<br>(27)<br>(0,34-10,6)  | 1,51 $\pm$ 0,26<br>(18)<br>(1,2-2,2)   | 1,55 $\pm$ 0,4<br>(27)<br>(0,9-2,8)   |
| <b>9M</b>                        |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,82 $\pm$ 1,62<br>(13)<br>(1,2-7,46)    | 3,06 $\pm$ 0,99<br>(9)<br>(1,72-5,29)   | 1,29 $\pm$ 0,22<br>(13)<br>(1-1,8)     | 1,53 $\pm$ 0,27<br>(9)<br>(1,1-2)     |
| <b>12M</b>                       |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,35 $\pm$ 1,50<br>(22)<br>(0,76-5,93)   | 3,0 $\pm$ 1,95<br>(28)<br>(0,67-11,2)   | 1,32 $\pm$ 0,22<br>(22)<br>(1-1,8)     | 1,36 $\pm$ 0,29<br>(28)<br>(0,86-2,3) |
| <b>18M</b>                       |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 3,49 $\pm$ 1,41<br>(6)<br>(1,5-5,79)     | 3,39 $\pm$ 1,63<br>(6)<br>(1,96-6,57)   | 1,38 $\pm$ 0,23<br>(6)<br>(1-1,6)      | 1,66 $\pm$ 0,11<br>(5)<br>(1,5-1,8)   |
| <b>24M</b>                       |  |   |  |                                       |
| Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 2,44 $\pm$ 0,94<br>(7)<br>(1,01-3,72)    | 2,75 $\pm$ 1,22<br>(17)<br>(1,08-5,04)  | 1,47 $\pm$ 0,24<br>(7)<br>(1,2-1,8)    | 1,59 $\pm$ 0,27<br>(17)<br>(1,2-2,3)  |

**Tabla 14 (continuación).**

|                  | T4µg/dl             |               | T3 ng/ml            |               | rT3 ng/dl           |                |
|------------------|---------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------------|----------------|
|                  | RNPT<br>PATOLÓGICOS | RNPT<br>SANOS | RNPT<br>PATOLÓGICOS | RNPT<br>SANOS | RNPT<br>PATOLÓGICOS | RNPT<br>SANOS  |
| <b>MADRE</b>     |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 11,74 ± 1,98        | 13,35 ± 3,68  | 1,53 ± 0,49         | 1,51 ± 0,78   | 47,1 ± 25,62        | 46,63 ± 11,39  |
| (n)              | (20)                | (34)          | (20)                | (34)          | (14)                | (27)           |
| (rango)          | (8,3-14,6)          | (6,7-21,5)    | (0,87-2,83)         | (0,39-4,09)   | (25,9-118,2)        | (25,9-74,4)    |
| <b>SG CORDON</b> |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 8,69 ± 3,034        | 9,92 ± 3,1    | 0,62 ± 0,71         | 0,79 ± 0,62   | 294,2 ± 59          | 316,3 ± 99,39  |
| (n)              | (20)                | (37)          | (20)                | (37)          | (15)                | (36)           |
| (rango)          | (4,1-16)            | (4,1-16,7)    | (0,35-3,64)         | (0,35-2,61)   | (198,8-399,5)       | (173,4-627,8)  |
| <b>1H</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 8,86 ± 2,39         | 11,33 ± 3,30  | 0,86 ± 0,40         | 1,37 ± 0,67   | 189,7 ± 83,1        | 219,7 ± 83,2   |
| (n)              | (39)                | (44)          | (37)                | (41)          | (19)                | (24)           |
| (rango)          | (2,8-13,2)          | (6,1-20,9)    | (0,35-2,3)          | (0,44-3,9)    | (60-361,6)          | (76,1-362,8)   |
| <b>24H</b>       |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 9,17 ± 2,91         | 15,04 ± 3,86  | 0,82 ± 0,46         | 1,59 ± 0,51   | 210,39 ± 76,9       | 236,5 ± 62,59  |
| (n)              | (63)                | (65)          | (61)                | (55)          | (38)                | (50)           |
| (rango)          | (2,9-17)            | (9,52-24)     | (0,35-2,99)         | (0,86-3,2)    | (105,1-473,2)       | (93,8-359,2)   |
| <b>1S</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 9,54 ± 2,63         | 12,62 ± 3,28  | 0,98 ± 0,31         | 1,42 ± 0,40   | 120,0 ± 57,63       | 127,77 ± 46,18 |
| (n)              | (70)                | (66)          | (69)                | (63)          | (46)                | (48)           |
| (rango)          | (0,88-16,2)         | (7,1-22,3)    | (0,35-2)            | (0,76-2,5)    | (27,7-369,3)        | (60,9-271,4)   |
| <b>3S</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 9,62 ± 2,03         | 10,42 ± 2,16  | 1,25 ± 0,39         | 1,52 ± 0,38   | 88,18 ± 37,95       | 81,14 ± 31,62  |
| (n)              | (66)                | (59)          | (65)                | (60)          | (37)                | (50)           |
| (rango)          | (6,08-17)           | (7-16,2)      | (0,52-2,5)          | (1-2,8)       | (38,1-234,161)      | (38-193,6)     |
| <b>2M</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 9,65 ± 1,84         | 11,01 ± 2,21  | 1,45 ± 0,34         | 1,78 ± 0,38   | 75,22 ± 34,73       | 62,41 ± 18,07  |
| (n)              | (44)                | (51)          | (45)                | (51)          | (35)                | (40)           |
| (rango)          | (5,35-15,7)         | (7,92-18,6)   | (0,79-2,11)         | (0,91-2,4)    | (36,5-204,7)        | (32,9-106,8)   |
| <b>4M</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 9,74 ± 1,47         | 11,27 ± 2,47  | 1,66 ± 0,39         | 1,94 ± 0,48   | 48,25 ± 16,63       | 43,11 ± 11,56  |
| (n)              | (25)                | (38)          | (25)                | (38)          | (15)                | (29)           |
| (rango)          | (7,3-12,9)          | (7,72-17,8)   | (1,11-2,6)          | (1,11-3,2)    | (25,1-86,1)         | (24,2-65,1)    |
| <b>6M</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 10,75 ± 2,41        | 12,02 ± 2,12  | 1,83 ± 0,44         | 1,96 ± 0,47   | 41,24 ± 13,35       | 42,08 ± 17,31  |
| (n)              | (19)                | (27)          | (19)                | (27)          | (18)                | (27)           |
| (rango)          | (6,3-16,7)          | (8,5-16,9)    | (0,98-3,2)          | (1,1-3,1)     | (22,6-72,8)         | (25,4-101,6)   |
| <b>9M</b>        |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 8,89 ± 1,41         | 11,45 ± 1,97  | 1,75 ± 0,42         | 1,92 ± 0,23   | 32,41 ± 6,97        | 34,32 ± 12,42  |
| (n)              | (13)                | (9)           | (13)                | (9)           | (12)                | (9)            |
| (rango)          | (7,3-10,8)          | (8-15,4)      | (1,1-2,5)           | (1,5-2,2)     | (20,8-41,7)         | (22,63-55,5)   |
| <b>12M</b>       |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 8,73 ± 0,87         | 9,84 ± 2,24   | 1,81 ± 0,27         | 1,88 ± 0,35   | 30,16 ± 5,81        | 27,35 ± 7,06   |
| (n)              | (22)                | (28)          | (22)                | (28)          | (22)                | (28)           |
| (rango)          | (7-10,3)            | (5,9-16,3)    | (1,4-2,4)           | (1,3-2,7)     | (17,43-41,7)        | (13,39-42,3)   |
| <b>18M</b>       |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 10,76 ± 1,10        | 11,23 ± 1,27  | 1,73 ± 0,17         | 1,85 ± 0,41   | 25,12 ± 7,74        | 27,59 ± 6,0    |
| (n)              | (6)                 | (6)           | (6)                 | (6)           | (6)                 | (5)            |
| (rango)          | (9-11,8)            | (9,9-13,5)    | (1,5-2)             | (1,5-2,5)     | (13,43-34,6)        | (20,35-35,2)   |
| <b>24M</b>       |                     |               |                     |               |                     |                |
| Media ± DS       | 8,67 ± 0,53         | 10,26 ± 1,44  | 1,71 ± 0,20         | 1,74 ± 0,3    | 18,04 ± 9,67        | 30,89 ± 9,6    |
| (n)              | (7)                 | (17)          | (7)                 | (17)          | (5)                 | (15)           |
| (rango)          | (7,7-9,3)           | (8,1-12,3)    | (1,4-2)             | (1,4-2,5)     | (9,07-33,4)         | (14-52,5)      |

**Figura 5.** Valores de TSH, T4L, T4, T3 y rT3 en los recién nacidos prematuros (RNPT) patológicos de 30-36 semanas de gestación y en los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación.





El análisis conjunto de los datos de la Tabla 14 y la Figura 5 muestra lo siguiente:

### **VALORES DE TSH**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre la media de los valores de TSH materna de los recién nacidos prematuros patológicos en el momento del parto y la media de los valores de las madres de los recién nacidos prematuros sanos. Hay una madre con un valor de TSH bajo (0,19  $\mu$ IU/ml) y otra con un valor de TSH alto (10,2  $\mu$ IU/ml) pero con el resto de función tiroidea normal.

Los valores de TSH en sangre de cordón de los recién nacidos prematuros patológicos están dentro del rango de los valores de los prematuros sanos y no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los dos grupos.

A la hora de vida y a las 24 horas de vida las medias de los valores de TSH de los recién nacidos prematuros patológicos son inferiores a las medias de los recién nacidos prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,001$ ). A la semana y a las tres semanas, en cambio, las medias de los valores de TSH de los recién nacidos prematuros patológicos son superiores, con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01-0,001$ ). A partir de las tres semanas de vida no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

### **VALORES DE T4L**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L de las madres de los recién nacidos prematuros sanos y patológicos.

Los valores de T4L en sangre de cordón de los recién nacidos prematuros patológicos están dentro del rango de los valores de los prematuros sanos y no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los dos grupos.

A la hora de vida y a las 24 horas las medias de los valores de T4L de los recién nacidos prematuros patológicos son inferiores a las de los prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01-0,001$ ).

A partir de las 24 horas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de T4L de los dos grupos. A la semana de vida hay ocho prematuros patológicos con valores de T4L por debajo del mínimo del rango de los prematuros sanos. Desde los dos meses de edad, todos los valores de los recién nacidos prematuros patológicos están dentro del rango de los recién nacidos prematuros sanos.

#### **VALORES DE T4**

Los valores de T4 de las madres de los recién nacidos prematuros patológicos están dentro del rango de los valores de los recién nacidos prematuros sanos, aunque la media de los valores de los prematuros patológicos es inferior a la de los recién nacidos prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ).

Los valores de T4 en sangre de cordón de los recién nacidos prematuros patológicos están dentro del rango de los valores de los prematuros sanos y no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los dos grupos.

A la hora de vida, 24 horas, una semana, tres semanas, dos y cuatro meses de edad, las medias de los valores de T4 de los prematuros patológicos son inferiores a los valores de los prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05-0,001$ ).

A partir de los cuatro meses de edad ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los dos grupos.

#### **VALORES DE T3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 de las madres de los recién nacidos prematuros sanos y patológicos.

En sangre de cordón no hay diferencias estadísticamente significativas entre la media de los valores de los dos grupos.

A la hora de vida, 24 horas, una semana, tres semanas, dos y cuatro meses de edad, las medias de los valores de T3 de los prematuros patológicos son inferiores a los

valores de los prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,01-0,001$ ).

A partir de los cuatro meses de edad ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de los dos grupos .

### **VALORES DE rT3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de rT3 de las madres de los recién nacidos prematuros sanos y patológicos .

No hay diferencias estadísticamente significativas entre las medias de los valores de rT3 de los recién nacidos prematuros patológicos y los valores de los recién nacidos prematuros sanos en ningún tiempo . Los valores máximos del rango son superiores en los prematuros patológicos que en los prematuros sanos a las 24 horas, a la semana, a las tres semanas y a los dos meses de vida.

En resumen, nuestros datos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores hormonales de la madre y los valores de sangre de cordón entre los prematuros patológicos y los sanos, excepto para el valor medio de T4 materna , que es superior en las madres de los prematuros sanos.

Los valores de TSH son más bajos en los prematuros patológicos durante la primera semana de vida (momento de máxima intensidad de la patología) y después aumentan, siendo superiores a los valores de los prematuros sanos (momento de mínima intensidad de la patología).

Los valores de T4L son más bajos durante la primera semana de vida (momento de máxima intensidad de la patología). Posteriormente ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores medios de T4L de los dos grupos, aunque hasta los dos meses de edad hay prematuros patológicos con valores de T4L por debajo del rango inferior de los prematuros sanos.

Los valores de T4 y T3 de los prematuros patológicos no alcanzan valores similares a los de los prematuros sanos hasta los seis meses de edad.

### **3.2. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS PARA CADA EDAD GESTACIONAL**

En las Tablas 15-18 (páginas 130-133) se recogen los valores de la función HHT para cada edad gestacional estudiada (30, 31, 32 y 33 semanas de gestación): media, desviación estándar (DS) , número de pacientes (n:) y rango (máximo y mínimo).

En el grupo de los recién nacidos prematuros patológicos hemos centrado la recogida de datos en los niños de 30 a 33 semanas de gestación por ser los más inmaduros, y por tanto, los de mayor riesgo de presentar alteración de la función HHT. Sólo hay un paciente de 34 semanas, otro de 35 semanas y dos de 36 semanas de gestación en el grupo de los recién nacidos patológicos, motivo por el cual no se presentan las tablas de estas edades gestacionales.

En la Figura 6 (páginas 134 y 135) se representan las medias de los valores de cada una de las hormonas tiroideas para cada edad gestacional de los recién nacidos prematuros patológicos recogidos en las Tablas 15-18 , así como los correspondientes valores de los recién nacidos prematuros sanos expresados en la Tabla 3 (página 89).

El análisis conjunto de los datos de las tablas 15-18 y de la Figura 5 , muestra lo siguiente:

#### **VALORES DE TSH**

No hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH materna en las diferentes edades gestacionales , excepto entre el valor de TSH de la 31 semana de gestación y el valor de los prematuros sanos ( $p \leq 0,001$ ).

No hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH de cordón de los diferentes grupos .

A la hora de vida, los valores de TSH de los recién nacidos prematuros patológicos aumentan con la edad gestacional (excepto a las 33 semanas de gestación que disminuyen) con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $p < 0,01-0,001$ ), pero no entre los valores de la semana 30 y la 33 . El valor medio de TSH de los prematuros sanos es superior a los valores de los prematuros con patología con diferencias estadísticamente significativas a las 30, 31 y 33 semanas de gestación ( $p < 0,01-0,001$ ).

A las 24 horas no hay diferencias estadísticamente significativas entre la 30, 31 y 33 semanas de gestación , pero si entre los valores de estos grupos gestacionales y los valores de TSH de la semana 32 y de los prematuros sanos , que son superiores ( $p \leq 0,05$ ).

A la semana de vida y a las tres semanas no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los diferentes grupos gestacionales, excepto entre los valores de la semana 31 y los prematuros sanos , que son inferiores ( $p < 0,05-0,001$ ).

A partir de las tres semanas de vida ya no hay diferencias estadísticamente significativas .

#### **VALORES DE T4L**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L materna ni de T4L de cordón entre los diferentes grupos.

A la hora de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las diferentes semanas, pero si entre los valores de las semanas 30 , 31 y el valor de T4L de los prematuros sanos, que es superior ( $p \leq 0,05$ ).

A las 24 horas de vida los valores de T4L de los prematuros patológicos aumenta con la edad gestacional existiendo diferencias estadísticamente significativas entre éstos y el valor de T4L de los recién nacidos prematuros sanos, que es superior ( $p \leq 0,001$ ) .

A la semana de vida no hay diferencias estadísticamente significativas, excepto entre la semana 30 y la 31 de gestación ( $p \leq 0,05$ ).

A las tres semanas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas, excepto entre la semana 30 y la 32 de gestación ( $p \leq 0,05$ ).

A los dos meses de vida ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores hormonales de las diferentes edades gestacionales .

#### **VALORES DE T4**

Los valores de T4 materna aumentan con la edad gestacional, sin diferencias estadísticamente significativas, excepto entre los valores de la semana 30 y la 33 ( $p \leq 0,001$ ).

Los valores de T4 de sangre de cordón aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas entre los valores de las semanas 30, 31 y 32 y los valores de la semana 33 y de los prematuros sanos ( $p \leq 0,01$ ).

Los valores de T4 a la hora de vida aumentan con la edad gestacional sin diferencias estadísticamente significativas .

Los valores de T4 a las 24 horas de vida aumentan con la edad gestacional . Existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la semana 31 y 32 de gestación, y entre el conjunto de todas las semanas gestacionales y el valor medio de los prematuros sanos ( $p \leq 0,001$ ).

A la semana de vida , los valores de T4 aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la semana 30 y 32 ( $p \leq 0,05$ ) y entre los valores de todos los grupos y el valor de T4 de los prematuros sanos ( $p \leq 0,01$ ).

A las tres semanas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, excepto entre los valores de la semana 30 y la 32 ( $p \leq 0,05$ ).

A los dos meses ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los prematuros patológicos aunque si entre el valor de la semana 32 y el valor de T4 de los prematuros sanos ( $p \leq 0,001$ ).

### **VALORES DE T3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 materna .

No hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de T3 de sangre de cordón a lo largo de la gestación entre los prematuros patológicos, pero si entre éstos y el valor de T3 de los prematuros sanos , que es superior ( $p \leq 0,01$ ).

Los valores de T3 a la hora de vida aumentan con la edad gestacional con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

A las 24 horas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 de las semanas 30, 31 y 33 pero si entre éstas , la semana 32 y los prematuros sanos ( $p < 0,05-0,001$ ).

A la semana de vida , a las tres semanas y a los dos meses, los valores de T3 de los prematuros patológicos aumentan con la edad gestacional, pero no hay diferencias

estadísticamente significativas entre los grupos aunque si que las hay con el valor de T3 de los prematuros sanos, que es superior ( $p < 0,05-0,01$ ).

### **VALORES DE rT3**

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de rT3 materna excepto en la semana 31, que es superior ( $p \leq 0,01$ ).

En sangre de cordón no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de rT3 . En la semana 32 el valor es inferior pero sólo hay un paciente.

A la hora de vida, no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de la semana 30 y 31 , pero si con los valores de la semana 32 (valor inferior) y con la semana 33 y los prematuros sanos (valores superiores) ( $p < 0,05-0,01$ ).

A las 24 horas y a la semana de vida no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de rT3 de los diferentes grupos gestacionales .

En resumen, nuestros datos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L y rT3 en función de la edad gestacional a partir de las 24 horas de vida. Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas entre estos valores y los datos del grupo control. Existen valores individuales para alguna edad gestacional que son superiores o inferiores al resto de los valores hormonales de otras edades gestacionales, pero en conjunto no hay diferencias estadísticamente significativas.

Los valores de T4 y T3 totales son más bajos en los niños más inmaduros durante la primera semana de vida. Asimismo, estos valores son inferiores a los de los recién nacidos prematuros sanos, no existiendo diferencias estadísticamente significativas después del segundo mes de vida para la T4 y después del cuarto mes de vida para la T3.

**Tabla 15.** Función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 30 semanas.

| <b>30 SG Patológicos</b>                             | <b>TSH<math>\mu</math>IU/ml</b>          | <b>T4L ng/dl</b>                       | <b>T4<math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                           |
|--|--|--|--|--|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 2,09 $\pm$ 1,47<br>(4)<br>(0,9-3,95)     | 0,87 $\pm$ 0,06<br>(4)<br>(0,79-0,94)  | 10,3 $\pm$ 0,52<br>(4)<br>(9,9-11)     | 1,27 $\pm$ 0,61<br>(4)<br>(0,87-2,17)  | 34 $\pm$ 3,69<br>(4)<br>(31-38,4)          |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 8,77 $\pm$ 2,64<br>(3)<br>(5,9-11,1)     | 0,96 $\pm$ 0,03<br>(3)<br>(0,92-0,99)  | 7,6 $\pm$ 1,73<br>(3)<br>(5,6-8,7)     | 0,4 $\pm$ 0,04<br>(3)<br>(0,35-0,44)   | 311,3 $\pm$ 24,81<br>(3)<br>(284,2-332,9)  |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 14,09 $\pm$ 13,85<br>(14)<br>(1,57-52,9) | 1,14 $\pm$ 0,34<br>(13)<br>(0,58-1,92) | 8,04 $\pm$ 2,12<br>(13)<br>(5,11-12)   | 0,72 $\pm$ 0,3<br>(13)<br>(0,37-1,46)  | 183,96 $\pm$ 90,4<br>(6)<br>(73,3-321)     |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 6,53 $\pm$ 5,07<br>(20)<br>(1,13-17,8)   | 1,18 $\pm$ 0,34<br>(19)<br>(0,66-2,1)  | 8,44 $\pm$ 2,58<br>(20)<br>(5,27-15,3) | 0,7 $\pm$ 0,33<br>(19)<br>(0,35-1,49)  | 181,8 $\pm$ 50,74<br>(16)<br>(105,1-281,5) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 6,57 $\pm$ 7,5<br>(23)<br>(0,21-36,1)    | 1,14 $\pm$ 0,36<br>(21)<br>(0,18-1,76) | 8,47 $\pm$ 2,65<br>(23)<br>(0,88-12,7) | 0,87 $\pm$ 0,26<br>(23)<br>(0,35-1,3)  | 114,51 $\pm$ 76,1<br>(16)<br>(27,7-369,3)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,46 $\pm$ 3,13<br>(23)<br>(1,84-13,1)   | 1,18 $\pm$ 0,2<br>(23)<br>(0,78-1,7)   | 8,87 $\pm$ 1,6<br>(24)<br>(6,08-13,7)  | 1,15 $\pm$ 0,34<br>(23)<br>(0,53-1,74) | 72,98 $\pm$ 14,47<br>(12)<br>(48,9-99)     |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,08 $\pm$ 2,29<br>(15)<br>(1,61-9,37)   | 1,37 $\pm$ 0,17<br>(15)<br>(1-1,71)    | 9,73 $\pm$ 1,76<br>(14)<br>(6,6-13)    | 1,34 $\pm$ 0,34<br>(15)<br>(0,79-2)    | 71,04 $\pm$ 31,09<br>(10)<br>(44,8-151,8)  |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,08 $\pm$ 2,28<br>(10)<br>(1,83-8,82)   | 1,36 $\pm$ 0,16<br>(9)<br>(1,07-1,6)   | 9,56 $\pm$ 0,95<br>(10)<br>(8-10,9)    | 1,67 $\pm$ 0,47<br>(10)<br>(1,12-2,6)  | 49,48 $\pm$ 15,26<br>(6)<br>(25,1-62,2)    |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,3<br>(1)                               | 1,4<br>(1)                             | 9<br>(1)                               | 1,9<br>(1)                             | 37,3<br>(1)                                |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,45 $\pm$ 1,24<br>(6)<br>(2,03-5,55)    | 1,15 $\pm$ 0,1<br>(6)<br>(1-1,3)       | 8,61 $\pm$ 0,98<br>(6)<br>(7,3-9,7)    | 1,78 $\pm$ 0,41<br>(6)<br>(1,3-2,3)    | 34,22 $\pm$ 8,07<br>(5)<br>(20,8-41,7)     |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,18 $\pm$ 1,14<br>(5)<br>(2,19-5,11)    | 1,38 $\pm$ 0,31<br>(5)<br>(1,1-1,8)    | 8,84 $\pm$ 1,22<br>(5)<br>(7-10,1)     | 1,76 $\pm$ 0,43<br>(5)<br>(1,4-2,4)    | 33,58 $\pm$ 5,71<br>(5)<br>(27,5-41,7)     |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 5,79<br>(1)                              | 1,5<br>(1)                             | 9<br>(1)                               | 2<br>(1)                               | 19,04<br>(1)                               |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | (0)                                      | (0)                                    | (0)                                    | (0)                                    | (0)  |

**Tabla 16.** Función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 31 semanas.

| <b>31 SG Patológicos</b>                             | <b>TSH<math>\mu</math>IU/ml</b>          | <b>T4L ng/dl</b>                       | <b>T4<math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                          |
|--|--|--|--|--|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 1,58 $\pm$ 0,31<br>(6)<br>(1,03-1,79)    | 1 $\pm$ 0,27<br>(6)<br>(0,69-1,3)      | 11,23 $\pm$ 2,65<br>(6)<br>(8,3-14,1)  | 1,63 $\pm$ 0,4<br>(6)<br>(1-2,1)       | 64 $\pm$ 17<br>(3)<br>(54,2-83,8)         |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 6,5 $\pm$ 2,4<br>(6)<br>(4,06-10,2)      | 0,99 $\pm$ 0,41<br>(6)<br>(0,54-1,7)   | 7,16 $\pm$ 3,03<br>(6)<br>(4,1-10,9)   | 0,47 $\pm$ 0,11<br>(6)<br>(0,35-0,6)   | 282,43 $\pm$ 33,68<br>(3)<br>(258,8-321)  |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 23,76 $\pm$ 18,48<br>(12)<br>(1,72-55,3) | 1,15 $\pm$ 0,27<br>(10)<br>(0,62-1,45) | 8,28 $\pm$ 2,75<br>(12)<br>(2,8-12,4)  | 0,77 $\pm$ 0,34<br>(11)<br>(0,35-1,4)  | 183 $\pm$ 83,5<br>(4)<br>(71,1-261,5)     |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 5,28 $\pm$ 3,56<br>(18)<br>(0,54-16)     | 1,29 $\pm$ 0,44<br>(17)<br>(0,53-2)    | 8,61 $\pm$ 2,58<br>(18)<br>(2,9-12,2)  | 0,78 $\pm$ 0,6<br>(17)<br>(0,39-2,99)  | 197,6 $\pm$ 48,6<br>(6)<br>(126,5-256,9)  |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 7,85 $\pm$ 6,14<br>(22)<br>(0,75-29,2)   | 1,36 $\pm$ 0,34<br>(20)<br>(0,71-2,1)  | 9,88 $\pm$ 2,59<br>(22)<br>(6,33-16,2) | 0,99 $\pm$ 0,34<br>(21)<br>(0,57-2)    | 138,6 $\pm$ 43,3<br>(10)<br>(74,6-207,5)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 6,1 $\pm$ 3,5<br>(22)<br>(1,97-17,1)     | 1,22 $\pm$ 0,25<br>(21)<br>(0,9-1,7)   | 9,65 $\pm$ 1,99<br>(22)<br>(6,1-13,6)  | 1,23 $\pm$ 0,46<br>(22)<br>(0,52-2,5)  | 75,7 $\pm$ 24,4<br>(13)<br>(38,1-115,6)   |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,79 $\pm$ 1,87<br>(15)<br>(1,75-8,76)   | 1,28 $\pm$ 0,18<br>(15)<br>(1-1,68)    | 9,32 $\pm$ 1,58<br>(15)<br>(6,3-12,1)  | 1,48 $\pm$ 0,36<br>(15)<br>(0,87-2,11) | 74,86 $\pm$ 24,87<br>(10)<br>(42,5-121,2) |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,96 $\pm$ 1,27<br>(7)<br>(1,58-4,94)    | 1,18 $\pm$ 0,13<br>(7)<br>(0,98-1,31)  | 9,21 $\pm$ 1,44<br>(7)<br>(7,3-11)     | 1,74 $\pm$ 0,44<br>(7)<br>(1,29-2,53)  | 38,6 $\pm$ 10,67<br>(3)<br>(26,97-47,94)  |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,56 $\pm$ 3,18<br>(7)<br>(1,55-11,4)    | 1,41 $\pm$ 0,18<br>(6)<br>(1,2-1,6)    | 10,02 $\pm$ 2,49<br>(7)<br>(6,3-14,3)  | 1,72 $\pm$ 0,21<br>(7)<br>(1,4-2,1)    | 37,01 $\pm$ 9,09<br>(6)<br>(23,82-47)     |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,1 $\pm$ 0,95<br>(4)<br>(2,75-4,8)      | 1,4 $\pm$ 0,27<br>(4)<br>(1,2-1,8)     | 9,02 $\pm$ 1,07<br>(4)<br>(7,7-10,2)   | 1,52 $\pm$ 0,38<br>(4)<br>(1,1-1,9)    | 30,55 $\pm$ 8,84<br>(4)<br>(20,9-38,5)    |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3 $\pm$ 1,27<br>(5)<br>(1,7-4,47)        | 1,34 $\pm$ 0,27<br>(5)<br>(1-1,6)      | 8,4 $\pm$ 0,75<br>(5)<br>(7,4-9,2)     | 1,78 $\pm$ 0,23<br>(5)<br>(1,4-2)      | 25,98 $\pm$ 6,75<br>(5)<br>(17,43-32,7)   |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | <br>(0)                                  | <br>(0)                                | <br>(0)                                | <br>(0)                                | <br>(0)                                   |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,58 $\pm$ 1,4<br>(3)<br>(1-3,72)        | 1,46 $\pm$ 0,25<br>(3)<br>(1,2-1,7)    | 9,1 $\pm$ 0,26<br>(3)<br>(8,8-9,3)     | 1,73 $\pm$ 0,25<br>(3)<br>(1,5-2)      | 12,81 $\pm$ 5,28<br>(2)<br>(9-16,54)      |

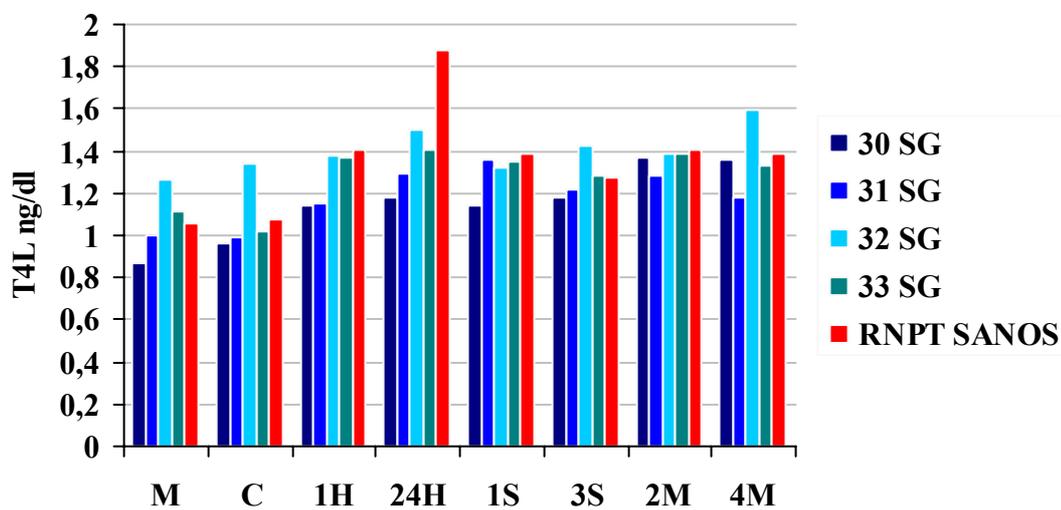
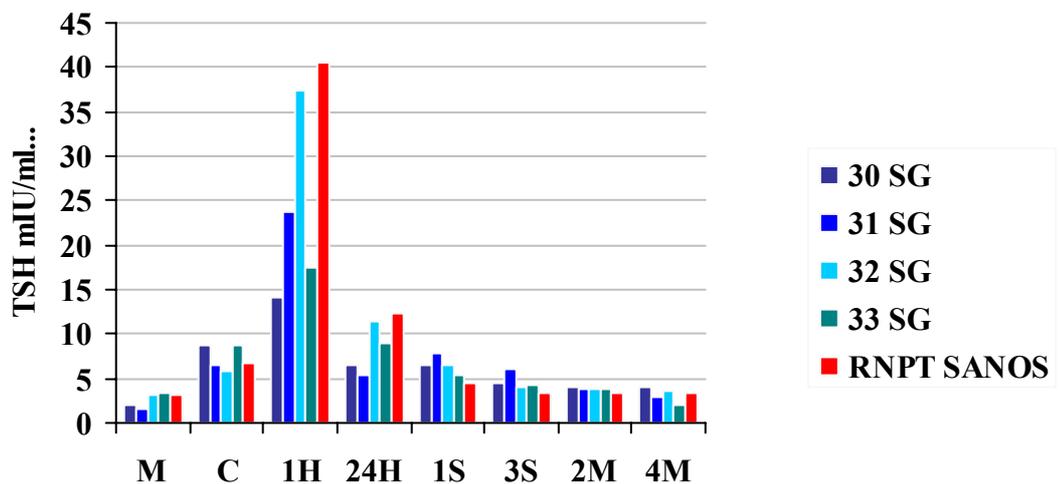
**Tabla 17.** Función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 32 semanas.

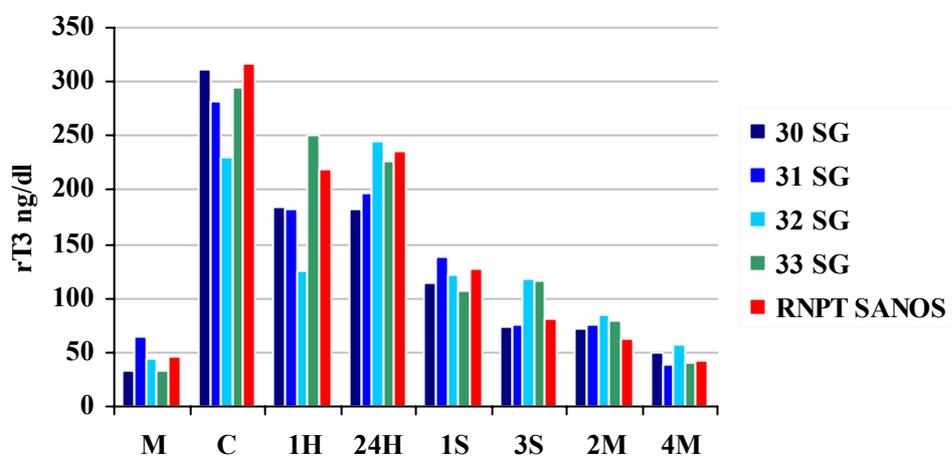
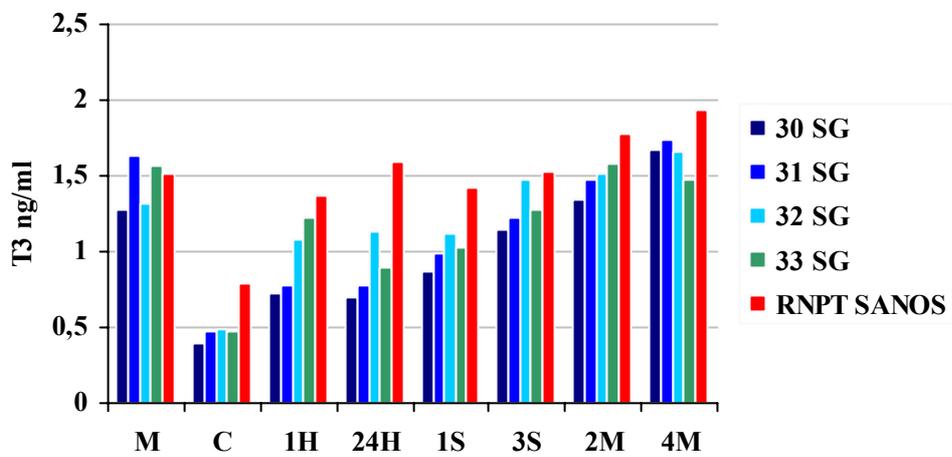
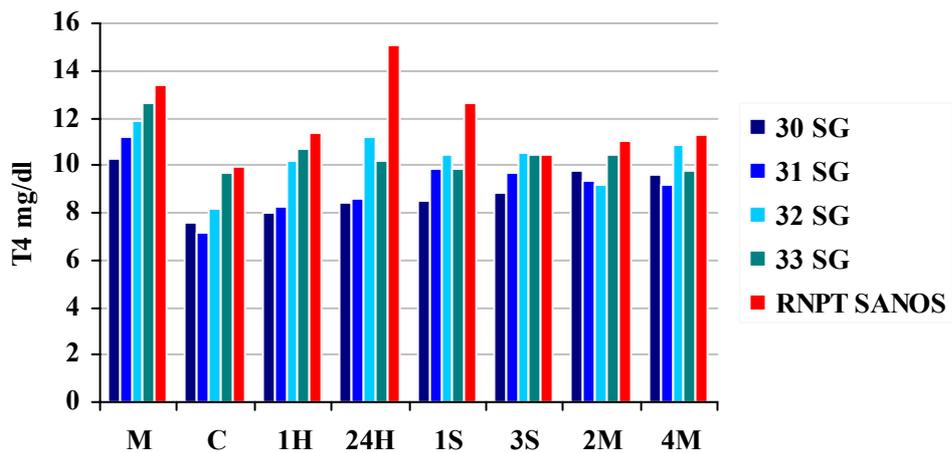
| <b>32SG Patológicos</b>                              | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>       | <b>T4L ng/dl</b>                      | <b>T4<math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                       | <b>rT3 ng/dl</b>                          |
|--|--|---------------------------------------|--|---------------------------------------|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 3,06 $\pm$ 3,13<br>(2)<br>(0,84-5,28)  | 1,26 $\pm$ 0,33<br>(2)<br>(1,03-1,5)  | 11,85 $\pm$ 2,19<br>(2)<br>(10,3-13,4) | 1,31 $\pm$ 0,26<br>(2)<br>(1,13-1,5)  | 43,9<br>(1)                               |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 5,81 $\pm$ 0,61<br>(2)<br>(5,38-6,25)  | 1,34 $\pm$ 0,36<br>(2)<br>(1,09-1,6)  | 8,16 $\pm$ 2,03<br>(2)<br>(6,72-9,6)   | 0,49 $\pm$ 0,14<br>(2)<br>(0,39-0,6)  | 229,7<br>(1)                              |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 37,5 $\pm$ 20,48<br>(5)<br>(11,3-67,1) | 1,38 $\pm$ 0,2<br>(4)<br>(1,14-1,6)   | 10,2 $\pm$ 2,19<br>(5)<br>(7,11-13,2)  | 1,08 $\pm$ 0,27<br>(5)<br>(0,82-1,44) | 125,4 $\pm$ 44,03<br>(4)<br>(60-155,18)   |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 11,43 $\pm$ 8,4<br>(10)<br>(2,16-29,9) | 1,5 $\pm$ 0,31<br>(9)<br>(0,96-2)     | 11,24 $\pm$ 2,88<br>(10)<br>(7,5-16,2) | 1,13 $\pm$ 0,5<br>(10)<br>(0,52-2,1)  | 244,8 $\pm$ 135,8<br>(5)<br>(128,3-473,2) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 6,46 $\pm$ 4,25<br>(12)<br>(0,62-16,1) | 1,32 $\pm$ 0,36<br>(12)<br>(0,59-1,7) | 10,42 $\pm$ 2,26<br>(12)<br>(6,9-14)   | 1,12 $\pm$ 0,31<br>(12)<br>(0,47-1,6) | 122,23 $\pm$ 55,3<br>(9)<br>(88,5-266)    |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,97 $\pm$ 2,23<br>(9)<br>(1,59-8,02)  | 1,42 $\pm$ 0,27<br>(9)<br>(1,1-1,95)  | 10,53 $\pm$ 2,09<br>(9)<br>(6,66-13,9) | 1,48 $\pm$ 0,34<br>(9)<br>(0,99-2,2)  | 117 $\pm$ 44,8<br>(5)<br>(64,1-167,6)     |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,82 $\pm$ 1,41<br>(5)<br>(1,68-5,4)   | 1,39 $\pm$ 0,15<br>(5)<br>(1,2-1,6)   | 9,16 $\pm$ 0,91<br>(5)<br>(7,79-10,2)  | 1,51 $\pm$ 0,26<br>(5)<br>(1,22-1,86) | 84,2 $\pm$ 31,15<br>(5)<br>(48,3-132,2)   |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,68 $\pm$ 1,44<br>(5)<br>(2,53-6,06)  | 1,59 $\pm$ 0,21<br>(5)<br>(1,28-1,8)  | 10,86 $\pm$ 2,02<br>(5)<br>(8,59-12,9) | 1,66 $\pm$ 0,22<br>(5)<br>(1,31-1,9)  | 57,2 $\pm$ 24,19<br>(4)<br>(33,5-86,1)    |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,95 $\pm$ 2,28<br>(4)<br>(1,61-6,81)  | 1,6 $\pm$ 0,11<br>(4)<br>(1,5-1,7)    | 10,47 $\pm$ 2,17<br>(4)<br>(7,8-13,1)  | 1,87 $\pm$ 0,39<br>(4)<br>(1,3-2,2)   | 35,45 $\pm$ 10,92<br>(4)<br>(23,2-49,5)   |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 7,46<br>(1)                            | 1,4<br>(1)                            | 10,8<br>(1)                            | 2,5<br>(1)                            | 34,23<br>(1)                              |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 4,25 $\pm$ 1,23<br>(4)<br>(2,81-5,46)  | 1,35 $\pm$ 0,2<br>(4)<br>(1,1-1,6)    | 9,12 $\pm$ 1,21<br>(4)<br>(7,8-10,3)   | 2 $\pm$ 0,16<br>(4)<br>(1,8-2,2)      | 27,84 $\pm$ 2,65<br>(4)<br>(24,25-29,9)   |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,51 $\pm$ 0,54<br>(3)<br>(3,02-4,1)   | 1,36 $\pm$ 0,32<br>(3)<br>(1-1,6)     | 10,83 $\pm$ 0,9<br>(3)<br>(10-11,8)    | 1,6 $\pm$ 0,1<br>(3)<br>(1,5-1,7)     | 23,94 $\pm$ 9,18<br>(3)<br>(13,43-30,43)  |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,83 $\pm$ 0,13<br>(2)<br>(2,74-2,93)  | 1,25 $\pm$ 0,07<br>(2)<br>(1,2-1,3)   | 8,65 $\pm$ 0,07<br>(2)<br>(8,6-8,7)    | 1,6 $\pm$ 0,28<br>(2)<br>(1,4-1,8)    | 15,6 $\pm$ 6,64<br>(2)<br>(10,9-20,3)     |

**Tabla 18.** Función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos de 33 semanas.

| <b>33 SG Patológicos</b>                             | <b>TSH<math>\mu</math>IU/ml</b>        | <b>T4L ng/dl</b>                       | <b>T4<math>\mu</math>g/dl</b>          | <b>T3 ng/ml</b>                        | <b>rT3 ng/dl</b>                          |
|--|--|--|--|--|---|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 3,33 $\pm$ 3,42<br>(6)<br>(1,02-10,2)  | 1,11 $\pm$ 0,07<br>(6)<br>(1-1,2)      | 12,6 $\pm$ 1,48<br>(6)<br>(9,7-13,9)   | 1,57 $\pm$ 0,32<br>(6)<br>(1,1-1,8)    | 33,76 $\pm$ 10,2<br>(5)<br>(25,9-46,9)    |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 8,78 $\pm$ 3,15<br>(7)<br>(5,32-13,9)  | 1,02 $\pm$ 0,15<br>(7)<br>(0,82-1,3)   | 9,67 $\pm$ 2,57<br>(7)<br>(6,3-14,6)   | 0,48 $\pm$ 0,14<br>(7)<br>(0,36-0,74)  | 295 $\pm$ 79,56<br>(7)<br>(198,8-399,5)   |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 17,53 $\pm$ 9,31<br>(6)<br>(11,8-36,2) | 1,37 $\pm$ 0,51<br>(5)<br>(0,71-2,07)  | 10,68 $\pm$ 1,86<br>(6)<br>(7-12,3)    | 1,22 $\pm$ 0,68<br>(5)<br>(0,41-2,3)   | 250,5 $\pm$ 80,46<br>(4)<br>(170-361,6)   |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 8,9 $\pm$ 7,92<br>(11)<br>(0,62-26,9)  | 1,41 $\pm$ 0,48<br>(11)<br>(0,81-2,23) | 10,19 $\pm$ 3,46<br>(11)<br>(5,6-17)   | 0,9 $\pm$ 0,34<br>(11)<br>(0,42-1,6)   | 226,32 $\pm$ 63,4<br>(8)<br>(151,4-348,1) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 5,43 $\pm$ 2,87<br>(10)<br>(0,85-9,01) | 1,35 $\pm$ 0,4<br>(10)<br>(0,75-2)     | 9,84 $\pm$ 2,55<br>(10)<br>(5,4-13,4)  | 1,025 $\pm$ 0,31<br>(10)<br>(0,54-1,6) | 106,2 $\pm$ 40,78<br>(8)<br>(56,4-186,6)  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,34 $\pm$ 2,36<br>(10)<br>(1,34-8,45) | 1,28 $\pm$ 0,2<br>(10)<br>(1-1,7)      | 10,43 $\pm$ 2,64<br>(10)<br>(7,98-17)  | 1,28 $\pm$ 0,31<br>(10)<br>(0,95-1,83) | 116,7 $\pm$ 58,87<br>(7)<br>(52,7-234,1)  |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,75 $\pm$ 1,75<br>(9)<br>(1,3-6,86)   | 1,39 $\pm$ 0,24<br>(9)<br>(1,02-1,9)   | 10,47 $\pm$ 2,65<br>(9)<br>(5,35-15,7) | 1,58 $\pm$ 0,34<br>(9)<br>(1,18-2,08)  | 78,29 $\pm$ 51,8<br>(9)<br>(36,5-204,7)   |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,95 $\pm$ 0,39<br>(3)<br>(1,5-2,24)   | 1,33 $\pm$ 0,11<br>(3)<br>(1,2-1,4)    | 9,73 $\pm$ 1,76<br>(3)<br>(7,69-10,8)  | 1,47 $\pm$ 0,31<br>(3)<br>(1,11-1,7)   | 41,1 $\pm$ 5,79<br>(2)<br>(37-45,2)       |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,25 $\pm$ 1,85<br>(7)<br>(0,95-6,21)  | 1,55 $\pm$ 0,39<br>(7)<br>(1,2-2,2)    | 11,88 $\pm$ 2,49<br>(7)<br>(9,2-16,7)  | 1,91 $\pm$ 0,67<br>(7)<br>(0,98-3,2)   | 48,7 $\pm$ 16,37<br>(7)<br>(22,6-72,8)    |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,58 $\pm$ 1,95<br>(2)<br>(1,2-3,97)   | 1,45 $\pm$ 0,35<br>(2)<br>(1,2-1,7)    | 8,5 $\pm$ 1,69<br>(2)<br>(7,3-9,7)     | 1,75 $\pm$ 0,35<br>(2)<br>(1,5-2)      | 30,7 $\pm$ 0,28<br>(2)<br>(30,5-30,9)     |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,1 $\pm$ 1,95<br>(8)<br>(0,76-5,93)   | 1,26 $\pm$ 0,16<br>(8)<br>(1-1,6)      | 8,67 $\pm$ 0,54<br>(8)<br>(7,5-9,1)    | 1,77 $\pm$ 0,21<br>(8)<br>(1,5-2,1)    | 31,78 $\pm$ 5,18<br>(8)<br>(24,62-41,2)   |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,31 $\pm$ 1,15<br>(2)<br>(1,5-3,13)   | 1,35 $\pm$ 0,21<br>(2)<br>(1,2-1,5)    | 11,55 $\pm$ 0,21<br>(2)<br>(11,4-11,7) | 1,8 $\pm$ 0<br>(2)<br>(1,8-1,8)        | 29,95 $\pm$ 6,57<br>(2)<br>(25,3-34,6)    |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,83 $\pm$ 0,54<br>(2)<br>(1,45-2,22)  | 1,7 $\pm$ 0,14<br>(2)<br>(1,6-1,8)     | 8,05 $\pm$ 0,49<br>(2)<br>(7,7-8,4)    | 1,8 $\pm$ 0<br>(2)<br>(1,8-1,8)        | 33,4<br>(1)                               |

**Figura 6.** Relación entre la función tiroidea y la edad gestacional de los recién nacidos prematuros patológicos.





### **3.3. INCIDENCIA DE HIPOTIROXINEMIA EN LOS RECIÉN NACIDOS**

#### **PREMATUROS PATOLÓGICOS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL.**

Hemos definido la hipotiroxinemia cuando los valores de T4L son inferiores al rango de los valores de los recién nacidos prematuros sanos de similar edad gestacional.

De acuerdo con los valores de T4L hemos distribuido los pacientes en dos grupos (estudio longitudinal):

Grupo A: recién nacidos prematuros con normotiroxinemia en todas las determinaciones (n: 44 ).

Grupo B: recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia en alguna determinación (n:34).

En la Tabla 19 se representa el número y el porcentaje de pacientes de cada edad gestacional que en algún momento de la evolución han presentado hipotiroxinemia (Grupo B) y el número de pacientes que no han tenido hipotiroxinemia (Grupo A).

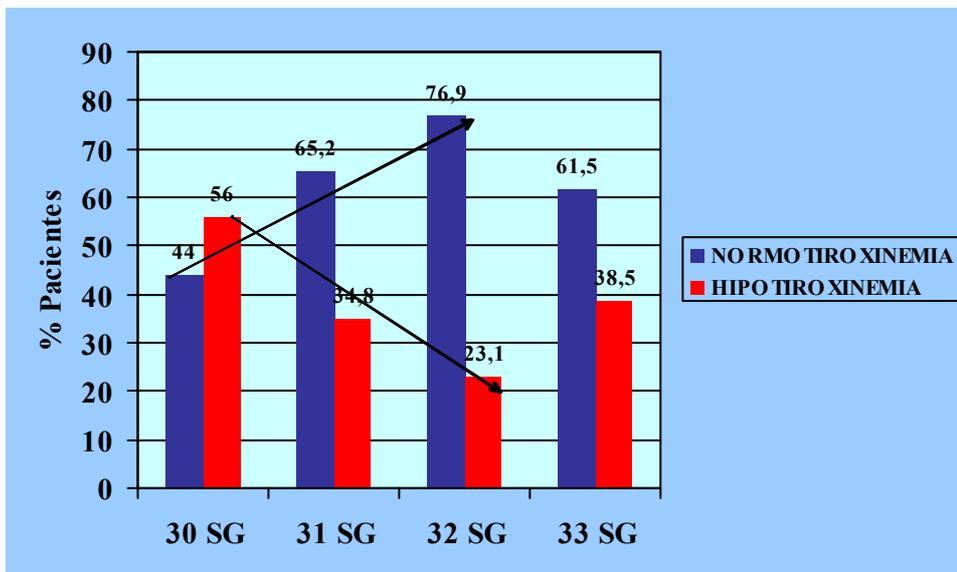
Nuestros datos muestran que en cualquier edad gestacional existe un grupo de recién nacidos con hipotiroxinemia. Entre las semanas 30 y 33 de gestación existe un porcentaje importante de pacientes que presenta hipotiroxinemia (23-56%) pero al mismo tiempo existe un porcentaje mayor (excepto para la semana 30) de pacientes que, siendo también patológicos, tienen los valores de T4L en el rango de la normalidad de los recién nacidos prematuros sanos de similar edad gestacional. El 100% de los pacientes de 34, 35 y 36 semanas de gestación presentan hipotiroxinemia en algún momento de su evolución.

En la Figura 7 se representan gráficamente estos datos.

**Tabla 19.** Incidencia de hipotiroxinemia en función de la edad gestacional en los recién nacidos prematuros patológicos.

| EG n           | GRUPO A                  | GRUPO B                  |
|----------------|--------------------------|--------------------------|
|                | NORMOTIROXINEMIA<br>n:44 | HIPOTIROXINEMIA<br>n :34 |
| <b>30 (25)</b> | 11 (44%)                 | 14 (56%)                 |
| <b>31 (23)</b> | 15 (65,2%)               | 8 (34,8%)                |
| <b>32 (13)</b> | 10 (76,9%)               | 3 (23,1%)                |
| <b>33 (13)</b> | 8 (61,5%)                | 5 (38,5%)                |
| <b>34 (1)</b>  | 0                        | 1 (100%)                 |
| <b>35 (1)</b>  | 0                        | 1 (100%)                 |
| <b>36 (2)</b>  | 0                        | 2 (100%)                 |

**Figura 7.** Porcentaje de niños con hipotiroxinemia y normotiroxinemia en función de la edad gestacional.



### 3.4. INCIDENCIA DE HIPOTIROXINEMIA EN LOS RECIÉN NACIDOS

#### PREMATUROS PATOLÓGICOS EN CADA UNO DE LOS TIEMPOS EN LOS QUE SE VALORÓ LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA

Realizamos un estudio transversal determinando en cada tiempo cuántos recién nacidos prematuros patológicos tenían normotiroxinemia y cuántos tenían hipotiroxinemia .

En función de los valores de T4L se distribuyeron los pacientes en dos grupos:

Grupo 1: recién nacidos prematuros con normotiroxinemia.

Grupo 2: recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia.

En la Tabla 20 se presentan los valores de T4L, TSH y rT3 de cada grupo, el número de casos y el porcentaje que representan del total para cada uno de los tiempos estudiados , hasta los cuatro meses de edad.

**Tabla 20.** Valores de T4L, TSH y rT3 en los Grupos 1 y 2 ( media y desviación estándar)

| TIEMPO | GRUPO 1<br>NORMOTIROXINEMIA |                |                 |                |               | GRUPO 2<br>HIPOTIROXINEMIA |                |                 |                |               |
|--------|-----------------------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|----------------------------|----------------|-----------------|----------------|---------------|
|        | N                           | T4L<br>(ng/dl) | TSH<br>(μIU/ml) | rT3<br>(ng/dl) | %del<br>total | N                          | T4L<br>(ng/dl) | TSH<br>(μIU/ml) | rT3<br>(ng/dl) | %del<br>total |
| CORDÓN | 19                          | 1,03±0,27      | 8,10±3,23       | 294±59         | 100           | 0                          |                |                 |                | 0             |
| 1H     | 34                          | 1,22±0,31      | 20,49±17,4      | 217±72,5       | 97,1          | 1                          | 0,58           | 17              | 254            | 2,9           |
| 24H    | 31                          | 1,61±0,27      | 9,8±7,1         | 221±92         | 51,7          | 29                         | 0,95±0,16      | 5,58±5,69       | 199±68         | 48,3          |
| 1SEM   | 58                          | 1,38±0,32      | 6,53±4,8        | 112±35         | 87,9          | 8                          | 0,66±0,21      | 8,85±11,94      | 168±130        | 12,1          |
| 3SEM   | 62                          | 1,26±0,23      | 4,87±3,10       | 88±38          | 96,9          | 2                          | 0,80±0,03      | 3,94±2,46       | 79±7           | 3,1           |
| 2MESES | 45                          | 1,34±0,19      | 3,82±1,93       | 75±34          | 100           | 0                          |                |                 |                | 0             |
| 4MESES | 24                          | 1,35±0,21      | 3,72±1,94       | 48±16          | 100           | 0                          |                |                 |                | 0             |

El 0% tienen hipotiroxinemia en sangre de cordón.

El 2,9% tienen hipotiroxinemia a la hora de vida (n:1)

El 48,3% tienen hipotiroxinemia a las 24 horas de vida (n:29)

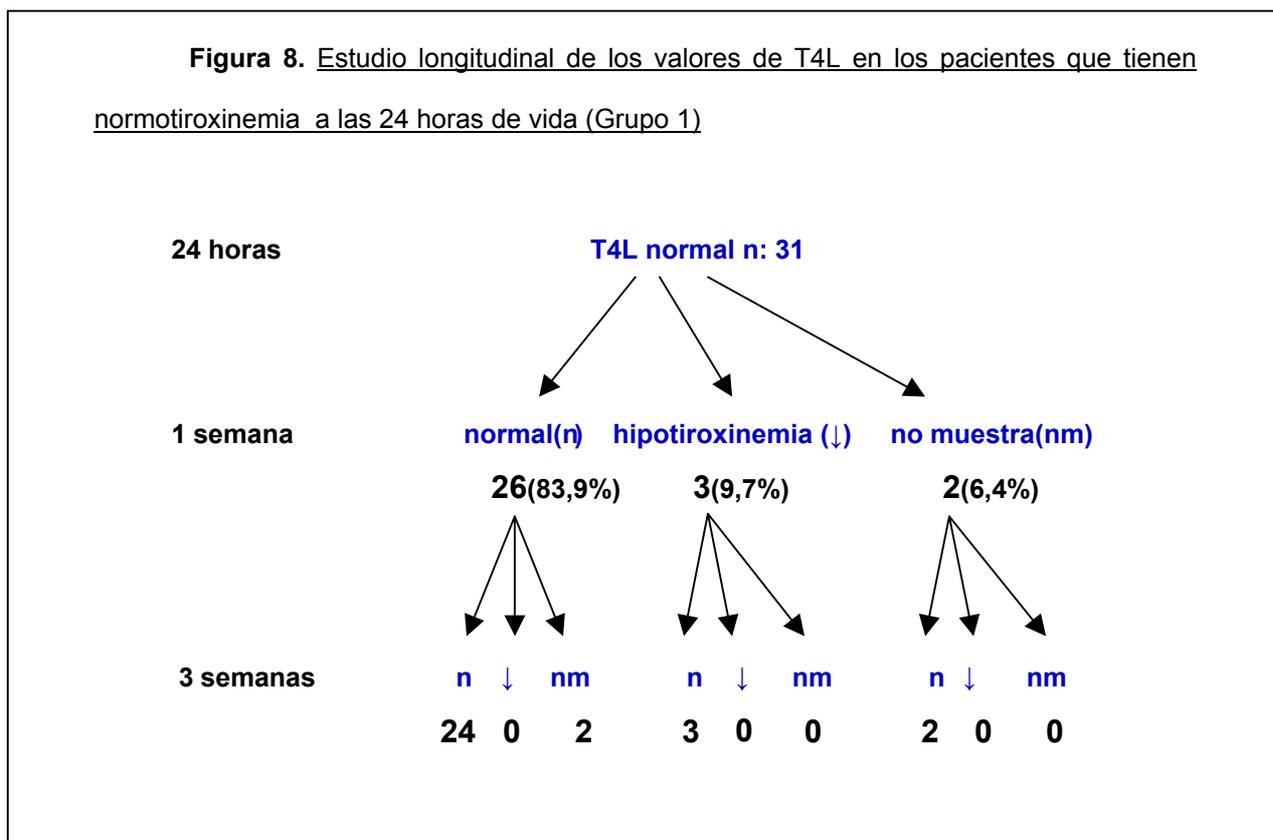
El 12,1% tienen hipotiroxinemia a la semana de vida (n:8)

El 3,1% tienen hipotiroxinemia a las 3 semanas de vida(n:2)

Ninguno tiene hipotiroxinemia en los controles posteriores.

### 3.5. EVOLUCIÓN LONGITUDINAL DE LOS VALORES DE T4L EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS

En la Figura 8 se representa la evolución de los valores de T4L en 31 recién nacidos prematuros patológicos que tenían valores de T4L dentro del rango de los recién nacidos prematuros sanos a las 24 horas, y que fueron seguidos longitudinalmente durante la primera y tercera semanas de edad.



De los 31 niños que tenían normotiroxinemia a las 24 horas de vida, a la semana de vida 26 niños (83,9%) seguían presentando valores de T4L dentro del rango normal, pero 3 (9,7%) pacientes tenían hipotiroxinemia y en 2 (6,4%) pacientes no se pudo obtener muestra.

De los 26 niños que tenían valores de T4L dentro del rango normal a la semana de vida, ninguno presentaba hipotiroxinemia a las tres semanas de vida. De los 3 niños que tenían hipotiroxinemia, ninguno presentaba hipotiroxinemia a las tres semanas de vida.

En resumen, nuestros datos muestran que los valores de T4L normales a las 24 horas de vida, no presuponen valores de T4L normal a la semana de vida en todos los niños, aunque si a las tres semanas de vida. Los valores normales de T4L a las 24 horas de vida no excluyen hipofunción tiroidea posterior.

### **3.6. TIPO DE HIPOTIROXINEMIA**

En la Tabla 21 se expresan el número de pacientes que presentan hipotiroxinemia central o periférica en cada tiempo y el porcentaje que representan del total para cada uno de los tiempos estudiados .

Hemos considerado que la hipofunción tiroidea es central cuando los valores de T4L son inferiores al valor mínimo del rango de los recién nacidos prematuros sanos y los valores de TSH son inferiores al valor máximo del rango de los recién nacidos prematuros sanos.

Hemos considerado que la hipofunción tiroidea es periférica cuando los valores de T4L son inferiores al valor mínimo del rango de los recién nacidos prematuros sanos y los valores de TSH son superiores al valor máximo del rango de los recién nacidos prematuros sanos.

**Tabla 21.** Número de pacientes con hipotiroxinemia central y periférica.

|                  | <b>CENTRAL</b> | <b>PERIFÉRICA</b> |
|------------------|----------------|-------------------|
| <b>1 HORA</b>    | 1 (100%)       | 0                 |
| <b>24 HORAS</b>  | 28 (96,5%)     | 1*(3,5%)          |
| <b>1 SEMANA</b>  | 5 (62,5%)      | 3** (37,5%)       |
| <b>3 SEMANAS</b> | 2 (100%)       | 0                 |

(\*) sobrecarga yodada

(\*\*) uno de los tres pacientes , sobrecarga yodada

Nuestros datos muestran que la hipotiroxinemia es de origen central en la inmensa mayoría de los casos (90%). Dos de los cuatro pacientes que presentaban hipofunción tiroidea de origen periférico, habían recibido una sobrecarga yodada.

### 3.7. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRENATALES EN LOS VALORES DE

#### TSH Y T4L

En la Tabla 22 se presenta la influencia de diversos factores prenatales sobre los valores de TSH y T4L en sangre de cordón, a la hora y a las 24 horas de vida.

SI: grupo que presenta la variable ; NO: grupo que no presenta la variable;

n: número de pacientes; p: nivel de significación estadística.

En negrita están subrayados los factores que influyen de forma estadísticamente significativa.

**Tabla 22.** Relación entre las variables prenatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos prematuros patológicos. Se representan los valores medios.

|                               | Tiempo   | TSH      |           |              | T4L      |          |              |
|-------------------------------|----------|----------|-----------|--------------|----------|----------|--------------|
|                               |          | SI (n: ) | NO (n: )  | p            | SI (n: ) | NO (n: ) | p            |
| <b>Diabetes gestacional</b>   | Cordón   | 5,67(5)  | 9,13(12)  | <b>0,049</b> | 0,80(5)  | 1,05(12) | <b>0,037</b> |
|                               | 1 hora   | 25,1(5)  | 20,6(34)  | 0,586        | 0,95(4)  | 1,21(30) | 0,126        |
|                               | 24 horas | 8,56(8)  | 7,46(53)  | 0,455        | 1,26(8)  | 1,28(50) | 0,849        |
| <b>Eclampsia preeclampsia</b> | Cordón   | 8,77(4)  | 7,90(13)  | 0,666        | 1,11(4)  | 0,93(13) | 0,185        |
|                               | 1 hora   | 23,6(6)  | 20,75(33) | 0,707        | 1,19(6)  | 1,17(28) | 0,913        |
|                               | 24 horas | 9,09(8)  | 7,38(53)  | 0,701        | 1,19(7)  | 1,29(51) | 0,536        |
| <b>Tocolisis prenatal</b>     | Cordón   | 7,99(9)  | 8,87(5)   | 0,681        | 0,95(9)  | 1,0(5)   | 0,735        |
|                               | 1 hora   | 22,5(21) | 17,6(15)  | 0,391        | 1,25(18) | 1,06(13) | 0,111        |
|                               | 24 horas | 8,23(24) | 6,07(34)  | <b>0,021</b> | 1,41(24) | 1,16(31) | <b>0,021</b> |
| <b>Esteroides</b>             | Cordón   | 7,65(16) | 15,5(1)   | <b>0,018</b> | 0,98(16) | 0,96(1)  | 0,935        |
|                               | 1 hora   | 21,3(35) | 19,7(4)   | 0,862        | 1,18(31) | 1,12(3)  | 0,743        |
|                               | 24 horas | 7,88(50) | 6,32(11)  | 0,209        | 1,33(47) | 1,08(11) | 0,060        |
| <b>RCIU</b>                   | Cordón   | 10,5(2)  | 7,79(15)  | 0,297        | 0,92(2)  | 0,98(15) | 0,732        |
|                               | 1 hora   | 23,2(8)  | 20,6(31)  | 0,698        | 1,02(7)  | 1,22(27) | 0,132        |
|                               | 24 horas | 6,65(8)  | 7,74(53)  | 0,326        | 1,22(7)  | 1,29(51) | 0,667        |
| <b>Corioamnionitis</b>        | Cordón   | 8,66(1)  | 8,07(16)  | 0,873        | 1,0(1)   | 0,97(16) | 0,927        |
|                               | 1 hora   | 21,5(8)  | 21,0(31)  | 0,943        | 1,22(7)  | 1,16(27) | 0,672        |
|                               | 24 horas | 9,10(10) | 7,31(51)  | 0,212        | 1,27(9)  | 1,28(49) | 0,963        |
| <b>RPM&gt;24 horas</b>        | Cordón   | 6,29(4)  | 9,05(10)  | 0,211        | 0,74(4)  | 1,07(10) | <b>0,017</b> |
|                               | 1 hora   | 30,9(10) | 17,0(26)  | <b>0,021</b> | 1,26(9)  | 1,12(22) | 0,372        |
|                               | 24 horas | 12,5(10) | 6,56(49)  | <b>0,019</b> | 1,51(10) | 1,24(46) | 0,059        |
| <b>Gestación múltiple</b>     | Cordón   | 7,06(7)  | 8,84(10)  | 0,297        | 0,97(7)  | 0,98(10) | 0,914        |
|                               | 1 hora   | 18,8(19) | 23,3(20)  | 0,412        | 1,21(16) | 1,14(18) | 0,513        |
|                               | 24 horas | 7,22(26) | 7,88(35)  | 0,615        | 1,38(26) | 1,20(32) | 0,078        |

La eclampsia-preeclampsia materna, el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), la corioamnionitis materna y la gestación múltiple, son variables que no afectan los parámetros estudiados de función tiroidea (TSH y T4L).

Los prematuros de madres con diabetes gestacional tienen los valores de TSH y de T4L de sangre de cordón inferiores a los hijos de madres sin diabetes gestacional con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). Posteriormente no hay diferencias estadísticamente significativas .

A las 24 horas de vida, los prematuros de madres que han recibido tratamiento tocolítico tienen los valores de TSH y de T4L superiores a los hijos de las madres no tratadas con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ).

El valor de TSH en sangre de cordón de los prematuros que han recibido tratamiento prenatal con esteroides es inferior, pero como sólo hay un niño en el grupo de los que no han recibido tratamiento , los resultados obtenidos no se pueden analizar. Posteriormente no hay diferencias estadísticamente significativas .

El valor de T4L en sangre de cordón de los niños con rotura prematura de membranas superior a 24 horas (RPM >24h) es inferior al valor de los niños sin RPM >24 h, con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ). En cambio a la hora y a las 24 horas de vida, los valores de TSH y de T4L son superiores en el grupo con RPM >24h con diferencias estadísticamente significativas para la TSH ( $p \leq 0,05$ ).

### 3.8. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PERINATALES EN LOS VALORES DE

#### TSH Y T4L

En la Tabla 23 se presenta la influencia de diversos factores perinatales sobre los valores de TSH y T4L .

**Tabla 23.** Relación entre las variables perinatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos prematuros patológicos. Se representan los valores medios.

|                                       | Tiempo    | TSH       |           |              | T4L      |          |              |
|---------------------------------------|-----------|-----------|-----------|--------------|----------|----------|--------------|
|                                       |           | SI (n: )  | NO (n: )  | p            | SI (n: ) | NO(n: )  | p            |
| <b>Peso nacimiento<br/>≤1500 g</b>    | Cordón    | 8,01(8)   | 8,19(9)   | 0,916        | 0,921(8) | 1,03(9)  | 0,339        |
|                                       | 1 hora    | 24,2(20)  | 17,9(19)  | 0,250        | 1,07(16) | 1,27(18) | 0,061        |
|                                       | 24 horas  | 6,99(29)  | 8,16(32)  | 0,453        | 1,21(26) | 1,33(32) | 0,249        |
| <b>Sexo<br/>SI: niña<br/>NO: niño</b> | Cordón    | 6,42(8)   | 9,61(9)   | <b>0,046</b> | 1,0(8)   | 0,95(9)  | 0,682        |
|                                       | 1 hora    | 17,0(20)  | 25,5(19)  | 0,118        | 1,08(17) | 1,27(17) | 0,66         |
|                                       | 24 horas  | 7,83(32)  | 7,34(29)  | 0,279        | 1,31(30) | 1,25(28) | 0,538        |
| <b>Cesárea</b>                        | Cordón    | 8,33(14)  | 7,09(3)   | 0,577        | 0,98(14) | 0,97(3)  | 0,965        |
|                                       | 1 hora    | 21,6(31)  | 19,4(8)   | 0,748        | 1,16(27) | 1,23(7)  | 0,586        |
|                                       | 24 horas  | 7,64(45)  | 7,49(16)  | 0,948        | 1,28(41) | 1,28(17) | 0,989        |
| <b>APGAR 5<br/>minutos &lt;7</b>      | Cordón    | 5,32(1)   | 8,28(16)  | 0,408        | 0,97(16) | 1,10(1)  | 0,597        |
|                                       | 1 hora    | 23,0(7)   | 21,5(30)  | 0,830        | 1,01(4)  | 1,18(28) | 0,239        |
|                                       | 24 horas  | 5,52(10)  | 7,96(50)  | 0,362        | 0,96(10) | 1,33(47) | <b>0,004</b> |
| <b>Catéter<br/>umbilical</b>          | Cordón    | 8,36(8)   | 7,89(9)   | 0,786        | 0,953(8) | 1,0(9)   | 0,681        |
|                                       | 1 hora    | 18,0(19)  | 24,1(20)  | 0,264        | 1,11(17) | 1,24(17) | 0,250        |
|                                       | 24 horas  | 6,98(32)  | 8,29(29)  | 0,302        | 1,13(31) | 1,45(27) | <b>0,002</b> |
| <b>Fototerapia</b>                    | 1 semana  | 7,11(45)  | 5,41(22)  | 0,382        | 1,20(45) | 1,49(19) | <b>0,005</b> |
|                                       | 3 semanas | 4,80(48)  | 4,85(14)  | 0,963        | 1,26(48) | 1,18(13) | 0,303        |
| <b>Nutrición<br/>parenteral</b>       | 1 semana  | 6,71(60)  | 5,24(7)   | 0,539        | 1,23(57) | 1,68(7)  | <b>0,004</b> |
|                                       | 3 semanas | 5,00(58)  | 2,06(4)   | 0,069        | 1,22(57) | 1,55(4)  | <b>0,006</b> |
| <b>Yodo</b>                           | Cordón    | 7,53(15)  | 10,24(4)  | 0,140        | 1,02(15) | 1,06(4)  | 0,792        |
|                                       | 1 hora    | 26,07(17) | 17,05(23) | 0,093        | 1,11(14) | 1,26(21) | 0,193        |
|                                       | 24 horas  | 10,75(19) | 6,38(44)  | <b>0,013</b> | 1,34(19) | 1,27(41) | 0,525        |

El peso de nacimiento y el tipo de parto, son variables que no influyen en los valores de TSH y de T4L.

El valor de TSH de sangre de cordón en los niños es superior que en las niñas con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,05$ ), pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L .

A las 24 horas de vida , los valores de T4L y de TSH de los niños con Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos son inferiores a los de los niños con Apgar superior o igual a 7 puntos , con diferencias estadísticamente significativas para la T4L ( $p \leq 0,01$ ). En sangre de cordón y a la hora de vida no hay diferencias estadísticamente significativas .

Los valores de T4L y de TSH a las 24 horas en los niños con catéter umbilical son inferiores a los de los niños no cateterizados con diferencias estadísticamente significativas para la T4L ( $p \leq 0,01$ ).

El valor de T4L a la semana de vida en los niños con fototerapia es inferior al de los niños sin fototerapia, con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ) . A las tres semanas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas .

Los valores de T4L a la semana y a las tres semanas de vida son inferiores en los niños con nutrición parenteral con diferencias estadísticamente significativas ( $p \leq 0,01$ ).

Los valores de TSH a la hora y a las 24 horas de vida, son superiores en el grupo que ha recibido yodo, con diferencias estadísticamente significativas a las 24 horas ( $p \leq 0,05$ ), pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L .

### **3.9. INFLUENCIA DEL PESO DE NACIMIENTO EN LOS VALORES DE T4L DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

Para analizar la influencia del peso en la función HHT de los recién nacidos prematuros con patología hemos distribuido los pacientes en dos grupos según los valores de T4L (estudio longitudinal) .

Grupo A: recién nacidos prematuros con normotiroxinemia en todas las determinaciones (n: 44 ).

Grupo B: recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia en alguna determinación (n:34).

En la Tabla 24 se presenta el número de pacientes con un peso al nacer comprendido entre -1DS y -2DS , el número de pacientes con un peso al nacer inferior a -2DS y el número total de pacientes con el peso al nacer por debajo de -1DS. Entre paréntesis se representa el porcentaje en relación al número total de niños de cada grupo.

Un 20,6 % (7/34) de los niños con hipotiroxinemia en alguna determinación presentan un peso por debajo de -1DS, frente a un 9% (4/44) del grupo con normotiroxinemia en todos los controles y al 15,4% (12/78) del grupo global de recién nacidos prematuros con patología . Los dos niños con un peso inferior a -2DS, han presentado hipotiroxinemia en algún control.

**Tabla 24.** Recién nacidos prematuros del Grupo A , del Grupo B y del Grupo A+B con bajo peso.( DS= Desviación Estándar ) .

| <b>PESO NACIMIENTO</b> | <b>RNPT <math>\geq</math>30 SG PATOLÓGICOS<br/>n=78 (A+B)</b> | <b>GRUPO A<br/>NORMOTIROXINEMIA<br/>n=44</b> | <b>GRUPO B<br/>HIPOTIROXINEMIA<br/>n=34</b> |
|------------------------|---|--|---|
| <b>-1DS a -2DS</b>     | 10 (12,82%)   | 4(9%)  | 6 (17,64%)                                  |
| <b>-2DS</b>            | 2 (2,6%)  | 0  | 2 (5,9%)                                    |
| <b>TOTAL</b>           | 12 (15,4%)  | 4 (9%)                                       | 7 (20,6%)                                   |

En la Tabla 25 se presenta el número de niños de cada grupo y del total con un peso comprendido entre 501-1000 gramos, 1001-1500 gramos y superior a 1500 gramos. Entre paréntesis se representa el porcentaje de niños de cada grupo en relación a los niños del grupo global (A+B).

El 63,6% (7/11) de los niños con un peso comprendido entre 501 y 1000 gramos tienen hipofunción tiroidea frente al 37,9% (11/29) del grupo de 1001-1500 gramos y el 42,1% (16/38) de los niños con peso superior a 1500 gramos.

**Tabla 25.** Peso de nacimiento en los recién nacidos prematuros patológicos (Grupo A, Grupo B y Grupo A+B)

|   | PESO NACIMIENTO |            |            |
|---|-----------------|------------|------------|
|   | 501-1000g       | 1001-1500g | >1500g     |
| <b>RNPT<math>\geq</math>30SG<br/>PATOLÓGICOS n=78<br/>(GRUPO A+B)</b> | 11 (100%)       | 29 (100%)  | 38 (100%)  |
| <b>GRUPO A<br/>NORMOTIROXINEMIA<br/>n=44</b>                          | 4(36,4%)        | 18 (62,1%) | 22 (57,9%) |
| <b>GRUPO B<br/>HIPOTIROXINEMIA<br/>n=34</b>                           | 7 (63,6%)       | 11 (37,9%) | 16 (42,1%) |

Nuestros datos muestran que hay más niños con hipotiroxinemia en el grupo con un peso inferior a 1 DS y en el grupo con un peso inferior a 1000 gramos.

### **3.10. INFLUENCIA DEL TIPO DE PATOLOGÍA EN LOS VALORES DE T4L**

En el apartado de “pacientes” (páginas 72-75) se presentan las patologías que hemos analizado, los criterios de gravedad y un score que hemos aplicado a cada paciente para cuantificar la patología.

Hemos sumado el total de patologías que presenta cada paciente y las hemos dividido por el número de niños de cada uno de los grupos estudiados. Los 44 niños del Grupo A (pacientes con normotiroxinemia en todos los controles) presentan un total de 72 patologías: **1,63 patologías por niño**. Los 34 niños del Grupo B (pacientes con hipotiroxinemia en algún control) presentan un total de 79 patologías : **2,32 patologías por niño**. Los pacientes con hipotiroxinemia presentan más patología (2,32 patologías por niño) que los pacientes con normotiroxinemia (1,63 patologías por niño).

Al valorar el score de cada niño (puntuación máxima 19), la puntuación mínima de nuestros pacientes ha sido de 1 y la máxima de 14. Hemos calculado en cada grupo cuántos niños presentan una puntuación  $\leq 7$  y cuántos una puntuación  $> 7$ .

Grupo A (normotiroxinemia ):  $\leq 7$  puntos: 43 (97,7%)

$> 7$  puntos: 1 (2,3%)

Grupo B (hipotiroxinemia):  $\leq 7$  puntos: 21 (61,8%)

$>7$  puntos: 13 (38,2%)

En el grupo con hipotiroxinemia hay más niños con  $> 7$  puntos ( 38,2%) que en el grupo con normotiroxinemia (2,3%). Son , por tanto, más patológicos.

En el grupo con normotiroxinemia (Grupo A) el 29,16% de las patologías son graves.

En el grupo con hipotiroxinemia (Grupo B) el 49,36% de las patologías son graves.

Por tanto, vemos que los pacientes con hipotiroxinemia tienen patología más grave que los pacientes con normotiroxinemia . La hipotiroxinemia se correlaciona con la severidad de la patología.

En la Tabla 26 se presenta el tipo de patología de cada grupo. El porcentaje representa la proporción en relación al total de esa patología en los 2 grupos.

**Tabla 26.** Patología neonatal en el Grupo A y en el Grupo B.

| <b>PATOLOGÍA</b>      | <b>GRUPO A<br/>NORMOTIROXINEMIA<br/>PATOLOGÍAS: 72</b> | <b>GRUPO B<br/>HIPOTIROXINEMIA<br/>PATOLOGÍAS: 79</b> | <b>GRUPO A+B<br/>TOTAL<br/>PATOLOGÍAS:151</b> |
|-----------------------|--|---|---|
| <b>RESPIRATORIA</b>   | 35 (50,72 %)   | 34 (49,27 %)  | 69  |
| <b>NEUROLÓGICA</b>    | 19 (45,23%)  | 23 ( 54,76 %)   | 42  |
| <b>INFECCIOSA</b>     | 8 ( 50 %)  | 8 ( 50 %)   | 16  |
| <b>CARDIOVASCULAR</b> | 1 ( 10 %)  | 9 ( 90 %)   | 10  |
| <b>OTROS</b>          | 9 ( 64,3%)   | 5 (35,7% )  | 14  |

Tras realizar el análisis estadístico , vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a la prevalencia de patología respiratoria , neurológica o infecciosa. En cambio, vemos que el 90% de los pacientes con patología cardíaca presentan hipotiroxinemia ( $p \leq 0,05$ ).

### **3.11. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR Y VALORES DE T4L**

En la Tabla 27 (página 152), se ve la evolución de los valores de T4L durante las tres primeras semanas de vida en los pacientes con patología cardiovascular. También se recoge si el tipo de hipotiroxinemia fue central o periférica, así como la asociación con otras patologías y tratamiento concomitante con dopamina e indometacina.

- Nueve de diez pacientes presentan valores de T4L baja a las 24 horas de vida, normalizándose en todos, menos en dos , a la semana de vida. A las tres semanas de vida los valores son normales en todos los pacientes. El paciente nº diez es el único que tiene una función HHT normal. Este paciente presentaba una comunicación interventricular pequeña sin repercusiones funcionales.

-En todos los casos el tipo de hipotiroxinemia fue de origen central, excepto en los casos cinco y ocho, que a la semana de vida fue periférica. Estos pacientes habían recibido una sobrecarga yodada.

-Todos los pacientes con persistencia del conducto arterioso (PCA) tiene hipotiroxinemia.

-El 50% de los niños habían recibido tratamiento con dopamina .

-El 60% de los niños habían recibido tratamiento con indometacina.

-Los niños con patología cardiovascular presentan 2,1 patologías por niño, por tanto son más patológicos que los niños del Grupo A (normotiroxinemia) que tienen 1,63 patologías por niño, pero menos que los del Grupo B (hipotiroxinemia) que tienen 2,32 patologías por niño.

-En la Tabla 28 se presenta el número de pacientes de cada edad gestacional en el grupo con patología cardiovascular , en el grupo global con hipotiroxinemia (grupo B) y en el grupo con normotiroxinemia (Grupo A) así como el porcentaje que representan del total de cada grupo.

**Tabla 28.** Edad gestacional de los recién nacidos prematuros con patología cardiovascular y del grupo global de recién nacidos con hipotiroxinemia.

| <b>EDAD GESTACIONAL<br/>SG</b> | <b>CARDIÓPATAS<br/>n=10</b> | <b>GRUPO B<br/>HIPOTIROXINEMIA<br/>n=34</b> | <b>GRUPO A<br/>NORMOTIROXINEMIA<br/>n=44</b> |
|--------------------------------|-----------------------------|---|--|
| 30                             | 4 (40%)                     | 14 (41,2%)                                  | 11 (25%)                                     |
| 31                             | 2 (20%)                     | 8 (23,5%)                                   | 15 (34%)                                     |
| 32                             | 1 (10%)                     | 3 (8,9%)                                    | 10 (22,8%)                                   |
| 33                             | 2 (20%)                     | 5 (14,7%)                                   | 8 (18,2%)                                    |
| >33                            | 1 (10%)                     | 4 (11,7%)                                   | 0 (0%)                                       |

La edad gestacional de los prematuros con patología cardiovascular es similar a la del grupo global con hipotiroxinemia .

- Hay un niño (10%) con un peso comprendido entre 501 y 1000 gramos , cinco niños (50%) con un peso comprendido entre 1001 y 1500 gramos y cuatro niños (40%) con un peso superior a 1500 gramos. Todos los pacientes menos el nº cinco tienen un peso superior a 1000 gramos.

-En la Tabla 29 se presenta el tipo, número y porcentaje de patología neonatal que presentan los prematuros con patología cardiovascular y los prematuros del grupo global con hipotiroxinemia (Grupo B).

**Tabla 29.** Patología neonatal en los niños con patología cardiovascular y en el Grupo B (hipotiroxinemia).

| <b>PATOLOGÍA</b>    | <b>CARDIÓPATAS<br/>n=10</b> | <b>GRUPO B<br/>HIPOTIROXINEMIA n=34</b> |
|---------------------|-----------------------------|---|
| <b>RESPIRATORIA</b> | 9 (90 %)                    | 34 (100%)                               |
| <b>NEUROLÓGICA</b>  | 6 (60%)                     | 23 (67%)                                |
| <b>INFECCIOSA</b>   | 2 (20%)                     | 8 (23%)                                 |
| <b>OTROS</b>        | 2(20%)                      | 5 (14,7%)                               |

Nuestros datos muestran que el porcentaje de patología neonatal de los dos grupos es similar.

**Tabla 27** . Pacientes con patología cardiovascular : edad gestacional (EG), evolución de los valores de T4L, tipo de hipotiroxinemia, patologías asociadas y tratamiento con dopamina e indometacina.

|                           | EG | CORDON     | 1H         | 24H    | 1S         | 3S         | PERIFERICO CENTRAL                  | OTRAS PATOLOGIAS         | DPM                      | Indometacina |
|---------------------------|----|------------|------------|--------|------------|------------|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------|
| <b>N: 1</b><br>PCA        | 32 | No muestra | No muestra | ↓      | Normal     | Normal     | Central                             | EMH<br>HIC<br>ECN        | SI<br>1-7días            | SI           |
| <b>N: 2</b><br>PCA        | 33 | Normal     | Normal     | ↓      | Normal     | Normal     | Central                             | EMH<br>EEG<br>patológico | SI<br>0-5días            | SI           |
| <b>N: 3</b><br>PCA<br>IM  | 31 | No muestra | No muestra | ↓      | Normal     | No muestra | Central                             | EMH<br>Sepsis<br>HIC     | SI<br>24horas<br>-5 días | NO           |
| <b>N: 4</b><br>TPS<br>IC  | 30 | No muestra | No muestra | ↓      | No muestra | Normal     | Central                             | SFA<br>EMH               | NO                       | NO           |
| <b>N: 5</b><br>PCA<br>ERP | 31 | No muestra | No muestra | ↓      | ↓          | Normal     | 24h :Central<br>1sem:Perifé<br>rica | SFA<br>EMH<br>HIC        | SI<br>Horas-<br>10 días  | SI           |
| <b>N: 6</b><br>PCA        | 36 | No muestra | Normal     | ↓      | Normal     | No muestra | Central                             | EMH                      | NO                       | NO           |
| <b>N: 7</b><br>PCA        | 30 | No muestra | No muestra | ↓      | Normal     | No muestra | Central                             | EMH                      | NO                       | SI           |
| <b>N: 8</b><br>PCA        | 30 | No muestra | Normal     | ↓      | ↓          | Normal     | 24h:Central<br>1sem:Perifé<br>rica  | EMH                      | NO                       | SI           |
| <b>N: 9</b><br>PCA<br>ERP | 30 | No muestra | No muestra | ↓      | No muestra | Normal     | Central                             | EMH<br>DBP               | NO                       | SI           |
| <b>N: 10</b><br>CIV       | 33 | Normal     | No muestra | Normal | Normal     | Normal     | FUNCIÓN<br>TIROIDEA<br>NORMAL       | SFA<br>Sepsis<br>ECN     | SI<br>13-17<br>días      | NO           |

PCA:persistencia del conducto arterioso; IM:insuficiencia mitral; TPS: taquicardia paroxística supraventricular; IC:insuficiencia cardiaca; ERP:estenosis de ramas pulmonares; CIV:comunicación interventricular; EMH: enfermedad de la membrana hialina; HIC:hemorragia intracraneal; ECN:enterocolitis necrotizante; EEG:electroencefalograma; SFA:sufrimiento fetal agudo; DBP:displasia broncopulmonar.

### **3.12. INFLUENCIA DE LA TERAPIA CON DOPAMINA EN LOS VALORES DE T4L**

En la Tabla 30 se especifican los valores de T4L (normal o inferior al mínimo del rango de los recién nacidos prematuros sanos) en el grupo de pacientes que han recibido tratamiento con dopamina durante las tres primeras semanas de vida, y la edad gestacional.

**Tabla 30.** Valores de T4L de los pacientes que están en tratamiento con dopamina.

|                  | <b>DOPAMINA</b>         |                   |                        |                                     |
|------------------|-------------------------|-------------------|------------------------|-------------------------------------|
|                  | <b>NORMOTIROXINEMIA</b> |                   | <b>HIPOTIROXINEMIA</b> |                                     |
|                  | <b>T4L NORMAL</b>       | <b>EG(n)</b>      | <b>T4L ↓</b>           | <b>EG(n)</b>                        |
| <b>24 H n=8</b>  | 0 (0%)                  |                   | 8 (100%)               | 30(1),31(2),32(1),33(2),35(1),36(1) |
| <b>1 SEM n=6</b> | 3 (50%)                 | 31(1),32(1),33(1) | 3 (50%)                | 30(1),31(1),32(1)                   |
| <b>3 SEM n=2</b> | 2 (100%)                | 30(1),32(1)       | 0 (0%)                 |                                     |

La infusión de dopamina condiciona hipotiroxinemia en el 100% de los casos a las 24 horas de vida independientemente de la edad gestacional. A la semana de vida se observa hipotiroxinemia en el 50% de los casos, también independientemente de la edad gestacional. A las tres semanas de vida no hay hipotiroxinemia en los niños tratados.



## **VI. DISCUSIÓN**



La diferenciación cerebral en el ser humano ocurre en su mayor parte después del nacimiento, fundamentalmente en los primeros seis meses, completándose durante los dos primeros años de vida <sup>53</sup>. Es imprescindible para el desarrollo cerebral normal mantener la función tiroidea adecuada durante este período de tiempo, originándose, en caso contrario, daños irreversibles.

Hemos visto cómo se desarrolla el eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo (HHT) en el feto y conocemos también la función tiroidea en los recién nacidos a término normales. Sin embargo no es bien conocido cómo se adapta el recién nacido prematuro a la vida extrauterina. Sabemos que existe una inmadurez HHT en relación a la edad gestacional, pero desconocemos si estos niños son capaces de producir suficiente TSH para estimular el tiroides y producir suficiente hormona tiroidea en esta fase del desarrollo en que las necesidades están aumentadas, en relación al período fetal. Tampoco conocemos cómo madura el sistema de las desyodasas en los recién nacidos prematuros y el sistema de proteínas de transporte, en especial la TBG. A estos interrogantes hay que añadir el efecto en la función tiroidea de las enfermedades concomitantes y los problemas asociados al exceso y defecto del aporte de yodo. Los datos de la literatura no son concluyentes. Se desconoce si la hipotiroxinemia transitoria que pueden presentar estos niños influye en su desarrollo neurológico <sup>58,59,153,189,195-197,219-227,230-232,244</sup> y si puede empeorar la morbilidad neonatal <sup>11,12,54,56,137,143,153,156-158,166,174-176,181-186,188-191,194,</sup> . Tampoco existe acuerdo sobre si estos niños podrían beneficiarse de un tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas <sup>11, 15, 24,49,55, 59-62,135,142,150,158,195,198,233, 234, 236-245, 249-251</sup> .

En este trabajo hemos estudiado de manera secuencial el desarrollo de la función tiroidea en los recién nacidos prematuros de 30 a 36 semanas de gestación. Hemos elaborado unas tablas con los valores hormonales de referencia de nuestra población y analizado cuáles son los factores de riesgo de presentar hipotiroxinemia postnatal . Establecemos unas recomendaciones de monitorización de la función HHT. En discordancia con trabajos recientes <sup>11, 59-63</sup> en los que se ha tratado a todos los recién nacidos prematuros con hormonas tiroideas (o placebo, según el estudio) , sin resultados concluyentes, nuestros datos sugieren la necesidad de valorar individualmente la función tiroidea de los recién

nacidos con factores de riesgo y tratar sólo a los prematuros con hipotiroxinemia, ya que no todos la presentan.

## **1. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN.**

Para poder estudiar la función HHT de los recién nacidos prematuros, hemos realizado una tabla con los valores de referencia de los recién nacidos a término sanos . Dicha tabla se ha confeccionado con los datos hormonales de los recién nacidos a término sanos previamente publicados en la literatura y con nuestros propios datos hormonales de 22 recién nacidos a término sanos a las 24-48 horas de vida.

En la Tabla 1(página 85) se presentan los valores hormonales de los recién nacidos a término sanos de nuestro hospital.

En la Tabla 1 del Apéndice (páginas 195-198) se recogen los valores de referencia de las hormonas tiroideas de los recién nacidos a término sanos obtenidos de la literatura . Se han seleccionado los datos proporcionados por autores de relevancia y los que tienen los tiempos parecidos a los nuestros . Trabajos de otros autores avalan estos resultados seleccionados , tal como puede observarse en la Tabla 1 del Apéndice. Los valores de referencia de hormonas tiroideas publicados por el Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica ( SEEP) <sup>33,172</sup> son parecidos a los utilizados por nosotros , pero no los hemos seleccionado para la tabla de referencia porque los tiempos son más amplios que los de nuestro estudio (sangre de cordón n=19; 4-30 días n=35; 1-6 meses n=17).

En la Tabla 2 ( página 87) se recogen los valores de la función HHT (TSH, T4L, T4 total, T3 total y rT3 ) obtenidos a partir de los datos de la literatura, incluyéndose también nuestros propios datos a las 24 horas de vida. En esta tabla observamos que tras el nacimiento tiene lugar una liberación aguda de TSH, alcanzando el pico máximo a la hora de vida. Después los niveles descienden paulatinamente a lo largo de las primeras semanas de vida. Este aumento de TSH estimula la liberación de T4, T4L y T3 , aumentando las concentraciones séricas de dichas hormonas, que alcanzan un pico sobre las 24 horas de

vida. Posteriormente los niveles descienden durante el primer mes de vida. Los valores de rT3, en cambio, son más elevados en sangre de cordón umbilical, disminuyendo progresivamente.

Parece existir relación entre el grado de hipotiroxinemia que pueden presentar los prematuros y la presencia de enfermedad neonatal. Por este motivo se han distribuido los 153 recién nacidos prematuros en dos grupos en función de si son sanos o patológicos, de acuerdo con los criterios descritos en el apartado de pacientes y métodos (página 72) : a) 75 recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación son sanos; b) 78 recién nacidos prematuros de 30-36 semanas de gestación son patológicos.

Hemos evaluado de forma longitudinal los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación en sangre de cordón umbilical y desde la hora de vida hasta los dos años de edad. También hemos estudiado la función HHT materna en el momento del parto . En la Tabla 3 (página 89) se presentan los valores de función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación reflejando la media , la desviación estándar (DS), el número de pacientes (n:), y el rango (valor mínimo y valor máximo) en los diferentes tiempos evaluados. Observamos que los prematuros presentan tras el nacimiento cambios adaptativos en el eje HHT similares a los de los recién nacidos a término, pero de menor magnitud.

### **1.1. NORMALIZACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS .**

La mayoría de nuestros conocimientos de la tiroxinemia en el período neonatal se basan en la medida de los valores de T4 total. Los valores de T4 , sin embargo, están influidos por la concentración de sus proteínas de transporte: la TBG, albúmina y pre-albúmina. Como la concentración de estas proteínas puede ser muy variable en el período neonatal, sobre todo en los recién nacidos prematuros, los valores de T4 total pueden no reflejar la concentración de la forma metabólicamente activa de la tiroxina, la T4L. En

diversos trabajos se ha visto que la concentración de la TBG aumenta progresivamente con la edad gestacional y con el peso <sup>15, 35, 200</sup>. En otros trabajos no se observa dicha correlación <sup>158, 163, 167, 169, 317</sup>. Algunos autores postulan que en los recién nacidos prematuros patológicos puede darse una situación análoga a la del síndrome de enfermedad eutiroidea del adulto. Se cree que puede existir un inhibidor de la unión de la T4 a la TBG producido durante la enfermedad, cuya naturaleza es desconocida, aunque se piensa que podría tratarse de ácidos grasos libres <sup>44, 151</sup>. En lo que si que existe acuerdo es en que en los prematuros (sobre todo en los enfermos) puede haber una disminución en la concentración de T4 y T3 totales con T4L y TSH normales, siendo esto debido a una disminución en la concentración de TBG y no a la existencia de una disfunción pituitaria-tiroidea <sup>11,15, 56, 156, 157,185</sup>. Por esta razón se han elegido los valores de T4L y de TSH para estudiar la función HHT. Hemos definido normotiroxinemia cuando los valores de T4L están dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término sanos o en el intervalo de -2DS y + 2DS, si no disponemos del rango. Hemos definido hipotiroxinemia cuando los valores de T4L son inferiores al rango de los valores de los recién nacidos a término sanos o inferiores a -2DS. La hipotiroxinemia es central cuando los valores de TSH son inferiores al valor máximo del rango de referencia, y periférica cuando los valores de TSH son superiores al valor máximo del rango de referencia.

Según el tipo de ensayo, la determinación de T4L puede verse influenciada por las variaciones en la concentración de las proteínas séricas y en la proteína de unión a la T4 <sup>13,28,156,179,318-330</sup>. Hemos determinado la T4L con la técnica de inmunoquimioluminiscencia mediante la cual no influyen las variaciones en la concentración de proteínas séricas y cuyos resultados tienen muy buena correlación con los obtenidos con la técnica de diálisis de equilibrio, tal como se ha expuesto en el apartado de pacientes y métodos (página 66 y 67). Hemos tomado como valores de T4L de referencia de la literatura los datos hormonales publicados por Nelson <sup>29</sup>, Fisher <sup>26,27</sup> y Delange <sup>39</sup> determinados con la técnica de diálisis de equilibrio, por ser las series más extensas y más documentadas.

Hemos evaluado la edad postnatal en la que los recién nacidos prematuros sanos alcanzan valores de función HHT similares a los de los recién nacidos a término sanos. Para ello hemos comparado los valores de función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación con los de la población control de recién nacidos a término sanos tal como queda recogido en la Tabla 4 (páginas 90 y 91). En la Figura 2 (páginas 92 y 93), se muestra la evolución en el tiempo de los valores de TSH, T4L, T4, T3 y rT3 en el prematuro y en la madre en el momento del parto en relación a la función HHT de los recién nacidos a término sanos.

Observamos que todos los prematuros tienen los valores de T4L dentro del rango de los recién nacidos a término sanos a las 24 horas de vida postnatal y en los controles posteriores .

Todos los prematuros tienen los valores de TSH dentro del rango de los recién nacidos a término sanos a las 24 horas de vida, aunque la media de los valores de TSH de los recién nacidos prematuros es inferior al valor de los recién nacidos a término . En los controles posteriores sólo hay un niño con el valor de TSH bajo a la semana de vida pero con el resto de función tiroidea normal. A partir de las tres semanas de vida la media de los valores de TSH de los prematuros es superior a la de los recién nacidos a término. Este aumento de TSH no se traduce en un aumento de los valores de T4L ni de T4 , pero si de los valores de T3, con niveles superiores a los de los recién nacidos a término a partir de los dos meses de edad. Este aumento de los valores de TSH y de T3 ha sido observado por otros autores <sup>11</sup> y refleja , probablemente, una respuesta hipofisaria en esta fase del desarrollo en que las necesidades están aumentadas. El aumento de los niveles de T3 también puede ser el resultado de un aumento en la disponibilidad de la desyodasa tipo I (que convierte T4 en T3), además del aumento del sustrato, que es la T4.

Hasta los dos meses de edad los valores de T3 y T4 totales son inferiores en los prematuros que en los niños a término con diferencias estadísticamente significativas. Dado que todos los pacientes tienen los valores de T4L dentro del rango de la normalidad, estas diferencias pueden ser atribuidas a una disminución en la concentración de la proteína de

transporte y no a una disfunción pituitario tiroidea. A partir de las tres semanas de vida ya no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T3 y T4 de los recién nacidos prematuros y de los recién nacidos a término sanos.

Los valores de rT3 son superiores durante las primeras 24 horas de vida en los recién nacidos prematuros aunque después disminuyen, siendo similares en ambas poblaciones a partir de la primera semana de vida. Probablemente es debido a que durante el tercer trimestre de gestación los niveles de rT3 son altos y los de T3 bajos como consecuencia de que la acción de la desyodasa tipo I aumenta sólo en las últimas semanas de gestación y durante la vida postnatal. En los recién nacidos prematuros hay una inmadurez del sistema de desyodasa del anillo beta con un claro predominio de la desyodación de T4 hacia rT3. Por eso encontramos niveles altos de rT3 que inmediatamente descienden a los niveles de los recién nacidos a término por acción de la desyodasa tipo I. La rápida disminución de los niveles de rT3 que tienen lugar durante la primera semana de vida también es debida a una disminución en la disponibilidad del sustrato (T4) y a la desaparición postnatal de la desyodasa tipo III de origen placentario <sup>11</sup>.

Nuestros datos muestran que los recién nacidos prematuros sanos de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas, presentan a las 24 horas de vida valores similares de hormonas tiroideas a los que presentan los recién nacidos a término sanos, y los mantienen posteriormente. Estos datos indican que el sistema HHT es capaz de proveer las necesidades postnatales a pesar de un cierto grado de inmadurez funcional, que estos recién nacidos no constituyen un grupo de riesgo, y que la determinación del valor de TSH en el período neonatal para detectar el hipotiroidismo congénito es válida en estos niños prematuros de forma similar a como ocurre con los recién nacidos a término.

Los datos hormonales obtenidos del estudio de la función HHT de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación mostrados en la Tabla 3 (página 89) serán los valores de referencia propios para poder valorar la función tiroidea de nuestra población de recién nacidos prematuros desde la sangre de cordón hasta los dos años de edad.

## FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA

Los valores de TSH , T4 y T3 de las madres de los recién nacidos prematuros sanos en el momento del parto son normales o elevados al igual que sucede en las madres gestantes de los recién nacidos a término sanos <sup>7,8,48</sup>, pero dentro de los límites de normalidad si los comparamos con los valores hormonales de los adultos sanos . En cambio la media de los valores de T4L es inferior en las madres de los recién nacidos prematuros sanos en relación a los datos de referencia , pero normal si la comparamos con los valores de T4L de los adultos sanos. Algunos autores han observado que los valores de T4L de las mujeres embarazadas al final de la gestación pueden ser inferiores a los valores de las madres no gestantes <sup>111,112</sup>, aunque normalmente permanecen en el mismo rango de las mujeres no embarazadas.

### **1. 2. RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA Y LA EDAD GESTACIONAL EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS.**

Hemos estudiado si en el grupo de los recién nacidos prematuros sanos hay diferencias en la función HHT en relación a la edad gestacional, es decir, si los niños más inmaduros tienen niveles inferiores de hormonas tiroideas que los más maduros.

En las Tablas 5-10 (páginas 104-109) ,se recogen los valores de la función HHT desde la 30 hasta la 35 semana de gestación. En las Tablas 2-6 del Apéndice (páginas 199-208) se presenta la evolución de los valores de cada hormona en función de la edad gestacional en los prematuros sanos y los datos de función tiroidea de los prematuros patológicos y de los recién nacidos a término sanos. En la Figura 3 (páginas 110 y 111) se representan las medias de los valores hormonales de los recién nacidos prematuros para cada edad gestacional, y los valores hormonales de los recién nacidos a término sanos.

Nuestros datos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L y rT3 en función de la edad gestacional a partir de las 24 horas de vida. Los valores de T4 total aumentan con la edad gestacional hasta la semana de vida . A partir de las tres semanas de vida ya no hay diferencias estadísticamente significativas. Los

valores de T3 aumentan con la edad gestacional hasta las tres semanas de vida. En los tiempos posteriores ya no hay diferencias estadísticamente significativas. Dado que los valores de T4L son normales a las 24 horas de vida y no varían con la edad gestacional, las diferencias observadas en los valores de la T4 y la T3 totales pueden reflejar que los valores de TBG aumentan progresivamente con la edad gestacional.

Los valores de rT3 son altos durante el tercer trimestre de gestación por un predominio de la actividad de la enzima desyodasa tipo III y disminuyen a medida que avanza la gestación<sup>317</sup>. La desyodasa tipo I aumenta sólo durante las últimas semanas de gestación y durante la vida postnatal. Por ello sería de esperar que los valores de rT3 fueran superiores en los niños más inmaduros. Sin embargo en nuestro grupo de recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación no observamos diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad gestacional desde las 24 horas de vida, aunque los valores de rT3 son superiores en los recién nacidos prematuros sanos que en los recién nacidos a término durante las primeras horas de vida postnatal. Estos datos indican que tras el parto tienen lugar un aumento de la desyodasa tipo I y una disminución de la desyodasa tipo III, de forma similar a como ocurre en los recién nacidos a término sanos, en todas las edades gestacionales estudiadas.

### **1.3. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRENATALES EN LA FUNCIÓN HHT DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS**

En la Tabla 11 (página 112) se analiza la influencia de las variables prenatales (factores maternos, fetales y placentarios) en los valores de TSH y de T4L de los recién nacidos prematuros sanos en sangre de cordón, a la hora de vida y a las 24 horas de vida.

#### **a)-Diabetes gestacional**

No se observan diferencias estadísticamente significativas.

#### **b)-Eclampsia y pre-eclampsia materna**

Se cree que en los recién nacidos prematuros de mujeres con eclampsia y pre-eclampsia la transferencia placentaria de T4 está afectada por la insuficiencia placentaria y que esto puede conducir a una hipotiroxinemia más pronunciada en estos niños, sobre todo

en sangre de cordón. No parece que haya diferencias significativas en los valores de T3 según los trabajos publicados <sup>8, 94</sup>.

En el grupo de recién nacidos prematuros sanos de edad gestacional comprendida entre 30 y 35 semanas no encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en función de la existencia o no de eclampsia o pre-eclampsia materna, e incluso observamos valores de T4L superiores en el grupo de hijos de madres afectas, con diferencias significativas a las 24 horas .

c)-Requerimiento de tratamiento tocolítico (β2-simpaticomiméticos)

Los valores de T4L de sangre de cordón son superiores en los hijos de madres que han recibido tratamiento tocolítico, pero no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH ni en los demás tiempos.

d)- Tratamiento prenatal con betametasona

El efecto del tratamiento prenatal con glucocorticoides solos o combinados con hormonas tiroideas para disminuir la severidad de la enfermedad pulmonar en los prematuros es aceptado por todos <sup>331-334</sup>. Sin embargo existe información limitada en relación a los efectos sobre el resto del organismo. Estudios realizados en animales <sup>335</sup> han mostrado que el tratamiento prenatal con betametasona provoca un aumento de tensión arterial, de la reabsorción de sodio y del filtrado renal glomerular. Otros autores, en cambio, no observan que el tratamiento con betametasona altere la función pulmonar, cardiovascular, renal o endocrina <sup>336</sup>. En los estudios realizados en humanos también hay resultados discordantes. Hay trabajos en los que se observa que el tratamiento prenatal con betametasona se asocia a bajas concentraciones de T4L <sup>184</sup> y otros en cambio en los que no <sup>176</sup>.

En nuestros pacientes se ha utilizado betametasona para la maduración pulmonar. Esta no se asocia a TRH ya que, de acuerdo con las recomendaciones actuales, el añadir TRH al tratamiento corticoide no reduce el riesgo de enfermedad neonatal respiratoria e incluso puede ser perjudicial <sup>11, 46, 337-340</sup>.

La media de los valores de TSH a la hora de vida de los niños que no han sido madurados es superior, pero a las 24 horas de vida ya no hay diferencias estadísticamente

significativas. Los valores de T4L tienden a ser superiores en el grupo tratado en todos los tiempos, aunque las diferencias no son significativas.

No observamos efecto supresor del tratamiento prenatal con corticoides sobre la función HHT en los prematuros de 30-35 semanas de gestación sanos.

e)- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)

En el grupo de los prematuros sanos no hay ningún niño con un peso inferior a -2DS, pero si que hay niños con el diagnóstico ecográfico prenatal de RCIU, que no se confirmó tras el parto . Aunque el valor de T4L medio a las 24 horas de vida es inferior en los prematuros con diagnóstico prenatal de RCIU , los 3 niños tiene el valor de T4L dentro del rango de los recién nacidos a término.

f)-Corioamnionitis

El valor de TSH a las 24 horas es inferior en los niños de madres con corioamnionitis pero no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4L.

g)-Rotura prematura de membranas(RPM)

Los niños con RPM superior a 24 horas reciben más yodo en sala de partos que los niños sin RPM, por lo que sería de esperar un valor de TSH superior. La media de los valores de TSH del grupo con RPM es inferior a la hora de vida pero a las 24 horas ya no hay diferencias estadísticamente significativas. Los valores de T4L , en cambio, son superiores en el grupo con RPM con diferencias estadísticamente significativas a las 24 horas.

No observamos supresión de la función HHT en los niños afectos de RPM .

h)- Gestación simple o múltiple

No se observan diferencias estadísticamente significativas en relación a si la gestación es simple o múltiple.

En resumen, podemos concluir que la función HHT en los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación sanos no está influida significativamente por factores prenatales. Mas estudios son necesarios para confirmar o descartar si los factores prenatales influyen en la función HHT de los recién nacidos prematuros.

#### **1.4. INFLUENCIA DEL TIPO DE PARTO EN LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS.**

En los partos por cesárea o por vía vaginal el aporte de yodo que recibe el niño es diferente (generalmente superior en las cesáreas) y es también diferente el estrés al que está sometido el recién nacido. Dado que ambos factores influyen en la función tiroidea, hemos analizado si existen diferencias estadísticamente significativas en función de la vía de parto.

La mayoría de los autores no observan diferencias en los niveles de hormonas tiroideas en función de la vía de parto <sup>12, 278, 273</sup> aunque en algún trabajo se ha visto que los valores de T4L son inferiores en los niños nacidos por cesárea <sup>184</sup> y en otros estudios se han obtenido valores inferiores de T4, T3 y TSH en los partos vaginales <sup>341</sup>.

Tal como queda reflejado en los gráficos de la Figura 4 de la página 114, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en función de si el parto es por cesárea o vía vaginal.

#### **1.5. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PERINATALES EN LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS.**

En la Tabla 12 de la página 115 vemos la relación entre las variables perinatales y los valores de TSH y de T4L de los recién nacidos prematuros sanos.

##### **a)- Peso de nacimiento**

No se observan diferencias estadísticamente significativas en la función HHT de los recién nacidos prematuros con un peso inferior o igual a 1500 gramos y los de un peso superior.

##### **b)- Sexo**

Los valores de TSH tienden a ser superiores en las niñas que en los niños pero sin diferencias significativas. En cambio los valores de T4L de los niños son superiores con

diferencias estadísticamente significativas en sangre de cordón y a la hora de vida , pero no a las 24 horas.

El sexo, por tanto , no influye en la función tiroidea a las 24 horas de vida, tal como ha sido observado por otros autores <sup>33</sup>.

c)- Fototerapia

Aproximadamente el 60% de los recién nacidos a término y el 80% de los recién nacidos prematuros presentan una hiperbilirrubinemia sérica no conjugada (indirecta) superior a 2mg/100ml durante la primera semana de vida. La concentración aumenta por lo general en los recién nacidos a término hasta un máximo de 6-8 mg/100ml a los tres días de vida y luego disminuye. Un aumento hasta 12 mg/100ml está en el rango fisiológico. En los prematuros, el máximo puede ser 10-12mg/100ml entre el cuarto y el séptimo día de vida, aumentando posiblemente a más de 15 mg/100ml sin anomalía específica alguna del metabolismo de la bilirrubina. Esta ictericia se denomina hiperbilirrubinemia fisiológica y se cree que es consecuencia del aumento de la producción de bilirrubina por la destrucción de los hematíes fetales, y de la limitación transitoria de la conjugación hepática y excreción de la misma. Se establece el diagnóstico de ictericia fisiológica tras descartar otras causas de ictericia basándonos en la historia y en los datos de laboratorio. Se considera ictericia patológica: a)-aquella que aparece durante las primeras 24 horas de vida, b)-cuando la bilirrubina sérica aumenta a un ritmo superior a 5mg/dl/24 horas, c)-cuando la bilirrubina supera los 14 mg/dl, d)-cuando el nivel de bilirrubina directa es superior a 1mg/dl en cualquier momento.

Los niños afectados de hipotiroidismo congénito frecuentemente presentan hiperbilirrubinemia reflejando una inmadurez hepática.

Tras estudiar el efecto de la fototerapia que reciben los prematuros afectados de hiperbilirrubinemia neonatal fisiológica en la función tiroidea, no encontramos variación en los niveles de TSH . Los valores de T4L tienden a ser superiores en los niños sin fototerapia con diferencias estadísticamente significativas a la semana de vida, pero dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término sanos.

Otros autores que no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la función tiroidea de los recién nacidos durante la exposición a la fototerapia y el grupo control <sup>342</sup>.

e)- Nutrición parenteral

Los niños con nutrición parenteral tienen los valores de TSH y de T4L inferiores que los niños con alimentación enteral exclusiva con diferencias estadísticamente significativas a la semana de vida, pero no a las tres semanas de vida. En otros trabajos no se observan estas diferencias <sup>343</sup>.

Los prematuros con la pauta de alimentación del inmaduro que reciben nutrición parenteral, reciben menor aporte de yodo total que los niños con alimentación enteral exclusiva (ver más adelante, en la página 170). Esto podría explicar los datos obtenidos.

El aporte de selenio con la alimentación también puede influir en la función tiroidea dado que las desyodasas son selenoproteínas que contienen selenocisteína, aminoácido que parece esencial en el proceso de desyodación. Nosotros no hemos determinado el nivel de selenio sérico pero en un trabajo reciente <sup>344</sup> no se ha visto que influya en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros.

f)- Yodo

En la pauta de alimentación del inmaduro de nuestro hospital utilizada en los recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 34 semanas de gestación y/o un peso de nacimiento inferior a 1500 gramos, se inicia la dieta con nutrición parenteral exclusiva, aumentando progresivamente el aporte vía oral (leche materna o fórmula artificial), y disminuyendo el aporte de la nutrición parenteral, hasta alcanzar a los 11 días de vida una nutrición enteral exclusiva. Si el paciente no puede ingerir por vía oral, se pasa a la pauta de alimentación parenteral exclusiva.

Los recién nacidos prematuros de edad gestacional superior o igual a 34 semanas de gestación y/o un peso de nacimiento igual o superior a 1500 gramos, inician la alimentación enteral las primeras 24 horas de vida, aumentando progresivamente el aporte hasta alcanzar a la semana de vida un volumen de 175ml/Kg/día.

En las Tablas 7-10 del Apéndice (páginas 209 y 210) se recoge la ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral exclusiva, con la pauta del inmaduro (parenteral-oral) y con alimentación enteral exclusiva, durante los primeros 11 días de vida.

Tras los estudios de Ares<sup>300</sup> sabemos que el aporte de yodo de la lactancia materna de las mujeres de Madrid es de  $10,9 \pm 1,0$   $\mu\text{g/dl}$ . Durante el período de nuestro estudio las fórmulas utilizadas para los recién nacidos prematuros han sido Pre-Adapta® y Alprem®. El contenido de yodo de dichas fórmulas ha ido variando a lo largo del estudio (Tablas 7-10 del Apéndice; páginas 209 y 210) :

a) Pre-Adapta® : 8,8-10  $\mu\text{g}$  de yodo/dl ;

b) Alprem®: 7-15  $\mu\text{g}$  de yodo/dl;

Actualmente se recomienda que las fórmulas para niños prematuros contengan al menos 20  $\mu\text{g}$  de yodo/dl<sup>302</sup>.

El aporte estimado de yodo de los recién nacidos prematuros de nuestro estudio, fue de: a) nutrición parenteral exclusiva: 0,2  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/a días alternos ;

b) pauta del inmaduro:- Pre-Adapta®:- del día 1 al día 11  $\rightarrow$ 0,2-(15,4-17,5)  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

- a partir del día 11  $\rightarrow$ 15,4-17,5  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

- Alprem®:- del día 1 al día 11  $\rightarrow$ 0,2-(12,25-26,25)  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

- a partir del día 11  $\rightarrow$  12,25-26,25  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

c) nutrición enteral exclusiva: del día 1 al día 7  $\rightarrow$  Pre-Adapta® (4,22-4,8)-(14,96-17)  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

Alprem® (3,36-7,2)-(11,9-25,5)  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

a partir del día 7  $\rightarrow$  Pre-Adapta® :14,96-17  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

Alprem® : 11,9-25,5  $\mu\text{g}$  de yodo/Kg/día

Este aporte de yodo es inferior al recomendado por el ICCIDD (superior a 30µg de yodo/Kg/día para los recién nacidos prematuros) . Sin embargo, el aporte de yodo ha sido similar para los recién nacidos prematuros que han presentado normotiroxinemia y los que han presentado hipotiroxinemia. Además, en el grupo de pacientes con hipotiroxinemia, el 90% presentan una hipofunción tiroidea de origen central. En los pacientes con hipofunción tiroidea de origen periférico, el 50% había recibido una sobrecarga yodada . Estos datos sugieren que no se puede involucrar una carencia de yodo en el origen de la hipotiroxinemia, ya que en este caso la hipotiroxinemia tendría que ser de origen periférico.

Datos publicados recientemente vienen a cuestionar las recomendaciones de la suplementación con yodo en las fórmulas para los recién nacidos prematuros , ya que dicha suplementación no parece tener efecto en los niveles de hormonas tiroideas<sup>99,141, 301, 302, 309</sup> . Nuestros datos sugieren que el aporte de yodo no es un factor importante, y no es la causa de la hipotiroxinemia de nuestros pacientes.

Hasta el 1 de Julio de 1997 el agente antiséptico tópico utilizado de rutina fue la povidona yodada al 10% (Betadine®) para todos los procedimientos, tanto en el área obstétrica como en la sala de neonatos. La cantidad de povidona yodada en 1 ml de Betadine® es de 100 mg. En cualquier aplicación de povidona yodada se emplea un volumen superior a 1 ml. A partir de esta fecha se sustituyó el yodo por la clorhexidina para las curas tópicas del cordón umbilical y para los procedimientos invasivos que se practican a estos niños. Actualmente en la sala de neonatos se utiliza clorhexidina gluconato al 5% en etanol al 70% para las curas cuando la piel está intacta y clorhexidina acuosa cuando la piel está lesionada, ya que la presentación en etanol es neurotóxica. Tan sólo se utiliza povidona yodada al 10% como antiséptico para realizar las punciones lumbares (una sola aplicación y muy escasa cantidad). En obstetricia si que se sigue utilizando la povidona yodada como desinfectante en las mujeres embarazadas.

No fue posible conocer la cantidad de yodo exacto recibido por cada niño ya que la mayoría de los pacientes recibieron múltiples aplicaciones diarias. La exposición de yodo consistió en una solución antiséptica de povidona yodada al 10% utilizada en todos los procedimientos asépticos. Son ejemplos de estos procedimientos la punción venosa, la

punción lumbar y la colocación de vías arteriales y venosas. La piel se trató sólo en la localización del procedimiento. Las soluciones se dejaron sobre la piel y se eliminaron durante el baño rutinario diario. El valor de TSH es superior en el grupo que ha recibido yodo a la hora de vida pero posteriormente no existen diferencias estadísticamente significativas en función de la utilización de yodo o clorhexidina como antiséptico en las curas umbilicales y en los diversos procedimientos que se realizan en estos niños.

En resumen, nuestros datos sugieren que de los factores perinatales analizados, la fototerapia, la nutrición parenteral y la utilización de yodo como antiséptico en las curas umbilicales y en los diversos procedimientos que se realizan en estos niños, influyen en la función HHT de los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación, aunque todos los niños tienen la función tiroidea normal a las 24 horas de vida.

Son necesarios más estudios para valorar la influencia de dichos factores perinatales en la función HHT de los recién nacidos prematuros.

## **2. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS DE 30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN**

Hemos evaluado de forma longitudinal los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación en sangre de cordón y desde la hora de vida hasta los dos años de edad. Hemos estudiado la función HHT materna en el momento del parto.

Se ha considerado recién nacido prematuro patológico aquél que presenta alguna de las patologías descritas en el apartado de pacientes y métodos (página 72).

En la Tabla 13 (página 118) se presentan los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros patológicos de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas (media, desviación estándar, número de pacientes y rango).

En el análisis realizado en 75 recién nacidos prematuros sanos de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas se ha visto que estos niños presentan normotiroxinemia desde las 24 horas de vida y que la mantienen posteriormente. Utilizamos los datos obtenidos (medias, DS y rangos ) como grupo control para estudiar la función tiroidea en los recién nacidos prematuros patológicos de edades gestacionales comprendidas entre 30 y 36 semanas .

## **2.1. NORMALIZACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

Hemos realizado un análisis longitudinal comparando en cada tiempo los valores de función HHT de los recién nacidos prematuros patológicos, con los valores de los recién nacidos prematuros sanos .Estos datos quedan recogidos en la Tabla 14 (páginas 119 y 120). En la Figura 5 (páginas 121 y 122) se representan los valores de la función HHT de ambos grupos en los tiempos estudiados.

Nuestros datos muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L, T4, T3 y rT3 de la madre y de sangre de cordón entre los recién nacidos prematuros patológicos y los sanos. A la hora de vida y a las 24 horas, los valores de TSH, T4L, T4 y T3 de los prematuros patológicos son inferiores a los valores de los prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas .No hay diferencias significativas entre los valores de rT3 de ambos grupos . A la semana y a las tres semanas de vida los valores TSH son superiores en los prematuros patológicos y los valores de T4 y T3 inferiores en relación a los prematuros sanos, con diferencias estadísticamente significativas. En estos tiempos no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4L y de rT3 de los prematuros sanos y de los prematuros patológicos. A los dos y cuatro meses de vida , los valores de T4 y T3 de los prematuros patológicos siguen siendo inferiores a los valores de los prematuros sanos pero no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L y rT3. Las medias de los valores de rT3 tienden a ser superiores en los prematuros sanos que en los patológicos sin diferencias estadísticamente significativas en ningún tiempo , aunque el máximo del rango

es superior en los prematuros patológicos que en los sanos desde las 24 horas de vida hasta los cuatro meses de edad.

En resumen, estos datos indican que durante la primera semana de vida, coincidiendo con el período de máxima intensidad de la patología, los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación presentan globalmente valores de TSH, T4L, T4 y T3 inferiores a los valores de los prematuros sanos, con valores de rT3 media similares. A partir de la primera semana de vida, aumentan los valores de TSH en los prematuros patológicos, siendo éstos superiores a los valores de los prematuros sanos. Esto se traduce en un aumento de los valores de T4L, aunque a los dos meses de vida todavía hay prematuros patológicos con hipotiroxinemia. Los valores de T4 y T3 no alcanzan valores similares a los de los prematuros sanos hasta los seis meses de edad.

Se han distribuido los pacientes en dos grupos en función de si los valores de T4L son superiores o inferiores al valor mínimo del rango de los recién nacidos prematuros sanos. En la Tabla 20 (página 138) se presenta la media y la desviación estándar de los valores de T4L, TSH y rT3 de los dos grupos hasta los cuatro meses de edad. Ningún niño tiene hipotiroxinemia en sangre de cordón. Sólo un niño (2,9%) tiene hipotiroxinemia a la hora de vida. A las 24 horas de vida, en cambio, 29 niños (48,3%) de los prematuros patológicos tienen hipotiroxinemia, o sea, casi la mitad. A la semana de vida todavía hay ocho niños (12,1%) con hipotiroxinemia y a las tres semanas de vida hay dos niños (3,1%). A partir de los dos meses de vida ningún niño presenta hipotiroxinemia. El paciente que tiene hipotiroxinemia a la hora de vida también tiene hipotiroxinemia a las 24 horas.

A las 24 horas de vida el valor de TSH media de los prematuros con hipotiroxinemia es inferior al valor de TSH del grupo con normotiroxinemia con diferencias estadísticamente significativas. El valor de rT3 del grupo con hipotiroxinemia es también inferior pero las diferencias no son significativas. A la semana de vida, en cambio, los valores de TSH y de rT3 del grupo con hipotiroxinemia son superiores, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. A las tres semanas sólo hay dos niños en el grupo con hipotiroxinemia, por lo que no son comparables ambos grupos.

Nuestros datos muestran que los recién nacidos prematuros patológicos pueden presentar hipotiroxinemia en el curso de los dos primeros meses de vida. Todos los niños tienen la función tiroidea normal a los dos meses y la mantienen posteriormente. Hemos observado un aumento de la media de los valores de TSH a la semana de vida en los pacientes con hipotiroxinemia. Este aumento de TSH podría ser el resultado de una regulación hipotálamo-hipofisaria más madura en un intento de aumentar los niveles de hormonas tiroideas. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores de rT3 de ambos grupos. En algunos trabajos se ha visto que existe correlación entre los niveles plasmáticos de rT3 en los recién nacidos prematuros y la enfermedad, debido a una disminución de la actividad de la desyodasa tipo I hepática<sup>45</sup>. En otros trabajos, en cambio, no se ha visto un incremento de los valores de rT3 en los niños enfermos en relación a los sanos. Se cree que esto es debido a que en los prematuros, la disminución del sustrato (T4) y la desaparición postnatal de la desyodasa tipo III (placentaria y fetal) probablemente causa la rápida disminución de rT3<sup>11</sup>. No está claro, por tanto, si la rT3 puede utilizarse como marcador de enfermedad no tiroidea en los recién nacidos prematuros<sup>345</sup>.

Una cuestión importante es conocer si una vez que un recién nacido prematuro patológico tiene valores de T4L dentro del rango de la normalidad a una edad determinada, mantendrá estos valores dentro de la normalidad en edades posteriores o no.

El seguimiento longitudinal de 31 pacientes (Figura 8 de la página 139) muestra que valores de T4L normales a las 24 horas y a la semana de vida postnatal, no excluyen valores disminuidos de T4L posterior. Por tanto, la normotiroxinemia a las 24 horas de vida, no excluye hipofunción tiroidea posterior. Los dos pacientes con hipotiroxinemia a las tres semanas de vida tienen la función tiroidea normal en el control de la semana de vida. Por tanto, la normotiroxinemia a la semana de vida, tampoco excluye hipofunción tiroidea posterior.

Hay dos pacientes que murieron durante el estudio. Una de ellos, de 36 semanas de gestación, murió el cuarto día de vida con hipotiroxinemia en el control de las 24 horas. El otro niño, de 33 semanas de gestación, murió el octavo día de vida con hipotiroxinemia a las 24 horas de vida, pero función tiroidea normal a la semana de vida.

Dado que los recién nacidos prematuros patológicos pueden presentar hipotiroxinemia hasta los dos meses de vida y que niños con normotiroxinemia a las 24 horas y a la semana de vida pueden presentar hipotiroxinemia posterior, recomendamos monitorizar la función HHT (valores de TSH y T4L) semanalmente durante los dos primeros meses de edad.

#### **FUNCIÓN TIROIDEA MATERNA**

El valor de T4 media de las madres de los recién nacidos prematuros patológicos es inferior al valor de las madres de los recién nacidos prematuros sanos con diferencias estadísticamente significativas , aunque todos los valores están dentro del rango de los recién nacidos prematuros patológicos. No hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L, T3 y rT3 de las madres de ambos grupos.

#### **2.2. TIPO DE HIPOTIROXINEMIA EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

Los datos de la Tabla 21 (página 140) muestran que la hipotiroxinemia es de origen central en la mayoría de los casos. Dos de los cuatro pacientes que presentaban hipotiroxinemia de origen periférico, habían recibido una sobrecarga yodada.

#### **2.3. RELACIÓN ENTRE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA Y LA EDAD GESTACIONAL EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

En las Tablas 15-18 (páginas 130-133) se presentan los valores de función HHT (TSH, T4L, T4, T3 y rT3) en los recién nacidos prematuros patológicos desde la semana 30 a la semana 33 de gestación. En el grupo de los recién nacidos prematuros patológicos se ha centrado la recogida de datos en los niños de 30-33 semanas de gestación por ser los más inmaduros, y por tanto los más susceptibles de presentar alteración de la función HHT. Estos datos también están representados en la Figura 6 (páginas 134 y 135), así como los valores de los recién nacidos prematuros sanos. Tal como se ha expuesto anteriormente,

nuestros datos muestran que a partir de las 24 horas de vida no hay diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH, T4L y rT3 en función de la edad gestacional, ni con los valores de los recién nacidos prematuros sanos. Los valores de T4 y de T3 son más bajos en los niños más inmaduros durante la primera semana de vida con valores inferiores a los de los prematuros sanos hasta el segundo mes de vida para la T4, y hasta el cuarto mes de vida para la T3.

Para analizar si existe relación entre la hipotiroxinemia de los recién nacidos prematuros patológicos y la edad gestacional, hemos dividido los pacientes en dos grupos (Tabla 19 y Figura 7 de la página 137). El grupo A (n=44) son los niños que tienen normotiroxinemia en todos los tiempos. El grupo B (n=34) son los niños que tienen hipotiroxinemia en algún control. Nuestros datos muestran que en cualquier edad gestacional hay un grupo de recién nacidos prematuros con hipotiroxinemia.

#### **2.4. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PRENATALES EN LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

En la Tabla 22 de la página 141 vemos la relación entre las variables prenatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos patológicos.

##### a)-Diabetes gestacional

Los valores de TSH y de T4L de los hijos de madres con diabetes gestacional son inferiores con diferencias estadísticamente significativas en sangre de cordón. Posteriormente no hay diferencias significativas.

##### b)-Eclampsia y pre-eclampsia materna

No hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

##### c)-Requerimiento de tratamiento tocolítico (β2-simpaticomiméticos)

Los valores de TSH y de T4L de los hijos de madres que han recibido tratamiento tocolítico son superiores a las 24 horas de vida.

d)- Tratamiento prenatal con betametasona

En sangre de cordón sólo hay un niño en el grupo de los niños no madurados con corticoides, por lo que no se pueden comparar ambos grupos. En los demás tiempos no se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

e)- Retraso de crecimiento intrauterino (RCIU)

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

f)-Corioamnionitis

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

g)-Rotura prematura de membranas(RPM)

En sangre de cordón, los valores de TSH y de T4L son inferiores en los niños con RPM superior a 24 horas. A la hora y a las 24 horas de vida, en cambio, los valores de TSH y la T4L son superiores en los niños con RPM.

No observamos supresión de la función HHT en los niños afectos de RPM, al igual que en los recién nacidos prematuros sanos.

h)- Gestación simple o múltiple

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

En resumen, los factores prenatales analizados no se asocian a hipofunción tiroidea en los recién nacidos prematuros de edades gestacionales comprendidas entre 30 y 36 semanas de gestación patológicos.

## **2.5. INFLUENCIA DE LOS FACTORES PERINATALES EN LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

En la Tabla 23 de la página 143 se presenta la relación entre las variables perinatales y los valores de TSH y T4L de los recién nacidos prematuros patológicos.

a)- Peso de nacimiento

No hay diferencias estadísticamente significativas entre los niños de peso inferior o igual a 1500 gramos y los de peso superior.

b)- Sexo

El valor de TSH de los niños en sangre de cordón es superior con diferencias estadísticamente significativas, pero no hay diferencias significativas en los demás tiempos.

c)- Cesárea

No hay diferencias estadísticamente significativas en la función HHT de los niños nacidos vía vaginal y por cesárea.

d)- Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos

A las 24 horas de vida, los niños que tienen un Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos tienen los valores medios de TSH y de T4L inferiores a los niños con Apgar superior, tal como ha sido observado por otros autores<sup>346</sup>.

e)- Catéter umbilical

A las 24 horas de vida, los niños con catéter umbilical tienen los valores medios de TSH y de T4L inferiores que los niños sin catéter.

f)- Fototerapia

Los niños con fototerapia tienen el valor medio de T4L a la semana de vida inferior al de los niños sin fototerapia, al igual que sucede en los prematuros sanos, pero dentro del rango de los recién nacidos prematuros sanos. Los valores de TSH, en cambio, son superiores en los niños con fototerapia, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Son necesarios más estudios para valorar la influencia de la fototerapia en la función tiroidea.

g)- Nutrición parenteral

En los niños con nutrición parenteral los valores de T4L a la semana y a las tres semanas son inferiores que los valores de T4L de los niños sin nutrición parenteral al igual que ocurre en los prematuros sanos. Los valores de TSH, en cambio, son superiores, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

En resumen, nuestros datos muestran que, de los factores perinatales estudiados, se asocian a hipofunción tiroidea: el Apgar a los 5 minutos inferior a 7, la cateterización

umbilical y la fototerapia. Mas estudios son necesarios para confirmar o descartar si los factores prenatales influyen en la función HHT de los recién nacidos prematuros.

## **2.6. RELACIÓN ENTRE LA HIPOTIROXINEMIA Y EL PESO DE NACIMIENTO EN LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS.**

No existe acuerdo en los trabajos de la literatura en relación a si existe relación entre el peso de nacimiento y la alteración de la función tiroidea. Varios autores defienden la teoría de que los niveles inferiores de T4 total en los prematuros de muy bajo peso se deben a una disminución transitoria de la concentración de TBG que al parecer refleja la morbilidad neonatal. Los valores de T4L, por tanto, no se correlacionarían con el peso según estos trabajos.

En la Tabla 24 (página 145) vemos que en los niños con un peso  $\leq 1500$  gramos, el valor de T4L media es inferior al valor de T4L de los niños de peso superior, pero sin diferencias estadísticamente significativas .

Hemos estudiado si hay diferencias en el peso entre los recién nacidos prematuros patológicos que tienen normotiroxinemia en todos los controles (grupo A) y los prematuros que tienen hipotiroxinemia en algún control (Grupo B). Nuestros datos muestran (Tablas 24 y 25 de las páginas 145 y 146) que en el grupo de niños con un peso inferior a 1DS o inferior a 1000 gramos , el porcentaje de niños con hipotiroxinemia es mayor que el porcentaje con normotiroxinemia. Los 2 niños con un peso inferior a 2 DS presentaban hipotiroxinemia.

## **2.7. PATOLOGÍA ASOCIADA.**

En la literatura hay trabajos en los que se observa una correlación entre la hipotiroxinemia y la patología asociada (sobre todo la respiratoria) y otros , en cambio, en los que no.

Los prematuros que tienen hipotiroxinemia en algún control (grupo B) tienen 2,32 patologías por niño .En cambio, los prematuros con normotiroxinemia en todos los controles (grupo A) tienen 1,63 patologías por niño. Sobre una puntuación mínima de 1 y máxima de

14 en función de si el niño presenta o no los datos clínicos presentados en el score de la página 65, nuestros datos muestran que un 38,2% de los niños con hipotiroxinemia tienen una puntuación superior a 7 frente al 2,3% del grupo con normotiroxinemia. Por tanto, los niños con hipotiroxinemia presentan más patología que los niños con normotiroxinemia.

En el grupo con normotiroxinemia, el 29,16% de las patologías son graves frente al 49,36% en el grupo con hipotiroxinemia. Estos datos muestran que la hipotiroxinemia se asocia con la severidad de la patología aunque no es exclusiva de los recién nacidos prematuros más graves.

Aunque en la literatura se ha descrito asociación entre la hipotiroxinemia y la patología respiratoria, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la frecuencia de patología respiratoria en los niños con normotiroxinemia o con hipotiroxinemia tal como queda reflejado en la Tabla 26 (página 148). Tampoco hay diferencias significativas entre los niños con hipotiroxinemia y con normotiroxinemia en cuanto a la prevalencia de patología neurológica o infecciosa. En cambio, la patología cardiovascular si que se asocia a hipotiroxinemia. El 90% de los niños con patología cardiovascular y el 100% de los niños con persistencia del conducto arterioso (PCA) tienen hipotiroxinemia (Tabla 27 de la página 152). Se desconoce el significado de esta observación. La hipotiroxinemia es central en la mayoría de los casos y no puede atribuirse al tratamiento con dopamina, al grado de inmadurez o a la patología asociada que presentan estos niños. En el trabajo de Van Wassenaer <sup>11</sup> se observan diferencias en la incidencia de persistencia del conducto arterioso en el grupo que recibe tratamiento con tiroxina en relación al grupo que recibe placebo, pero no estadísticamente significativas. En otros trabajos <sup>61, 62, 195</sup> no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de persistencia del conducto arterioso entre el grupo de recién nacidos prematuros que han recibido tratamiento con tiroxina y el grupo que ha recibido placebo.

El grupo de patologías englobadas bajo el epígrafe de "otros" es muy heterogéneo, por lo que aunque es mayor el porcentaje en el grupo con normotiroxinemia, no se pueden comparar estadísticamente ambos grupos.

## 2.8. INFLUENCIA DEL TRATAMIENTO CON DOPAMINA EN LOS VALORES DE T4L.

La dopamina, catecolamina natural con propiedades hipofisotropas, se utiliza como fármaco inotrópico en la unidad de cuidados intensivos neonatal. La dosis habitual es de 5µg/kg/min ev. Existen receptores funcionales de dopamina en el eje hipotálamo-pituitario que controlan la secreción de prolactina, hormona de crecimiento y TSH. El efecto supresor de la dopamina sobre la secreción hormonal de la glándula hipofisaria ha sido demostrado in vitro e in vivo. Se ha confirmado el efecto supresor de la dopamina sobre la secreción de TSH<sup>177,347-349</sup> con un efecto rebote tras la suspensión del tratamiento<sup>61</sup>. A las 24 horas, los valores de TSH y T4 son comparables a los valores medios antes de la supresión de la dopamina, pero la T3 puede seguir incrementada y la rT3 disminuida. Se cree que la liberación aumentada de TSH después de la supresión de la dopamina induce un incremento de T4 que es convertido en T3 ejerciendo una inhibición del feedback de la secreción de TSH<sup>350</sup>.

Es importante, por tanto, al valorar la función tiroidea, tener en cuenta los pacientes que están recibiendo tratamiento con dopamina, ya que ésta puede inhibir la TSH provocando una hipotiroxinemia de tipo central que puede agravar el hipotiroidismo transitorio que presentan muchos recién nacidos prematuros. En el llamado síndrome de enfermedad eutiroidea tiene lugar una disminución de los valores de T3, T4 y TSH en pacientes críticamente enfermos con enfermedades no tiroideas<sup>151,177</sup>. Se piensa que puede reflejar un mecanismo adaptativo, aunque también puede representar, al menos en parte, un hipotiroidismo yatrogénico, por acción de tratamientos como la dopamina y la dexametasona. Ninguno de nuestros pacientes recibió tratamiento con dexametasona.

Hemos estudiado el efecto del tratamiento con dopamina en la función HHT de los prematuros patológicos.

En la Tabla 30 (página 153) vemos que independientemente de la edad gestacional, la dopamina condiciona hipotiroxinemia al 100% de los pacientes a las 24 horas de vida, al 50% a la semana de vida y a ningún paciente a las tres semanas de vida. Estos datos muestran que hay un período crítico hasta las tres semanas de vida. El tratamiento con

dopamina es, por tanto, un factor de riesgo para presentar alteración de la función tiroidea durante las tres primeras semanas de vida.

### **3. RESUMEN**

Hemos estudiado la función tiroidea de los recién nacidos prematuros sanos de 30 a 35 semanas de gestación y hemos visto que todos los niños normalizan la función tiroidea a las 24 horas de vida en relación a un grupo de recién nacidos a término sanos de nuestro hospital y de los datos de la literatura, y que la mantienen posteriormente. No se observan diferencias significativas en función de la edad gestacional. La función tiroidea en los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación sanos no está influida por factores prenatales. De los factores perinatales analizados, la fototerapia y la nutrición parenteral influyen en la función HHT de los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas sanos, aunque todos los pacientes tienen la función tiroidea normal.

De este modo hemos podido establecer unos valores de normalidad de referencia de nuestra población (Tabla 3 de la página 89) con media, DS y rango, que hemos utilizado para valorar la función tiroidea de los recién nacidos prematuros patológicos de 30 a 36 semanas de gestación. Hemos realizado un seguimiento longitudinal prolongado de estos niños determinando a partir de qué semana de gestación y en qué condiciones clínicas la función tiroidea es ya similar al recién nacido prematuro sano. De esta manera podemos establecer para nuestra población los criterios de riesgo de presentar alteración de la función tiroidea.

Comparando el grupo de recién nacidos prematuros de edad gestacional igual o superior a 30 semanas patológicos, con el grupo de referencia de recién nacidos prematuros sanos de similar edad gestacional, hemos visto que los prematuros patológicos pueden presentar hipotiroxinemia en el curso de los dos primeros meses de vida. Los valores de T4L normal a las 24 horas y a la semana de vida postnatal, no excluyen hipotiroxinemia posterior, por lo que recomendamos monitorizar semanalmente la función tiroidea (TSH y T4L) hasta los dos meses de edad.

La función tiroidea en los recién nacidos prematuros de 30-35 semanas de gestación patológicos no está influida por factores prenatales. De los factores perinatales analizados, el Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos, la cateterización umbilical y la fototerapia, influyen en la función tiroidea con niveles de T4L inferiores.

Los prematuros patológicos con hipotiroxinemia presentan mayor número de patologías que los que tienen normotiroxinemia en todos los controles. La hipotiroxinemia también se relaciona con la severidad de la patología y con el grado de inmadurez (edad gestacional y peso de nacimiento). Esta hipotiroxinemia es de origen central en la inmensa mayoría de los casos. La patología cardíaca se asocia a hipotiroxinemia en el 90% de los casos y en el 100% de los casos de persistencia de conducto arterioso. En el resto de patologías no encontramos diferencias significativas entre el grupo que presenta hipotiroxinemia y los que tienen la función tiroidea normal.

No existe acuerdo en cuanto a si la hipotiroxinemia de la prematuridad influye en el desarrollo neurológico y en relación a si estos niños deberían ser o no tratados. Es posible que los trabajos en los que se realiza un seguimiento de desarrollo neurológico (con o sin terapia sustitutiva) no sean concluyentes por la necesidad de establecer cuáles son los criterios de riesgo de que un niño presente alteración de la función tiroidea, es decir, qué niños son los que hay que controlar, durante cuánto tiempo, y con qué valores hormonales nos hemos de plantear el tratamiento sustitutivo. El primer estudio importante en el que se ha valorado la función tiroidea y el efecto del tratamiento con tiroxina en recién nacidos prematuros en función de su edad gestacional y la presencia de enfermedad, es el del grupo de Van Wassenaer <sup>11</sup>. El problema del grupo tratado es que todos recibieron tratamiento tras una única determinación de T4L antes de las 24 horas de vida, independientemente del resultado. No hay en la literatura trabajos realizados en base a un grupo de referencia de la misma población estudiada. Probablemente por ello los resultados no sean concluyentes.

Dada la necesidad de unos niveles adecuados de hormonas tiroideas para la maduración funcional de algunos órganos como el pulmón, y para el desarrollo del sistema nervioso, varios grupos han planteado la posibilidad de realizar tratamiento sustitutivo con

tiroxina durante este período. Sin embargo, la hipotiroxinemia en estos pacientes con patología puede formar parte de un mecanismo adaptativo ante la enfermedad al limitar la biodisponibilidad tisular de T3. Nosotros proponemos que sean subsidiarios de tratamiento con tiroxina aquellos niños con hipotiroxinemia, es decir, aquellos niños con valores de T4L inferiores al rango de los valores de los recién nacidos prematuros sanos de similar edad gestacional, y/o TSH superior a 20  $\mu$ IU/ml.

Otros autores han establecido recomendaciones de seguimiento de la función tiroidea en los recién nacidos prematuros. Rooman<sup>142</sup> determina los valores de TSH y de T4L en los días uno y catorce en un total de 263 recién nacidos de edad gestacional comprendidas entre 26 y 41 semanas de gestación. Propone medir los valores de T4L y TSH en todos los prematuros con edad gestacional inferior a 33 semanas de gestación durante las dos primeras semanas de vida. Sin embargo no separa los niños en sanos o patológicos, ni realiza un seguimiento posterior del grupo estudiado. Adams<sup>351</sup> proporciona rangos de referencia de TSH y T4L en un total de 104 recién nacidos prematuros de 25 a 36 semanas de gestación durante la primera semana de vida. Realiza una sola determinación analítica en cada paciente (estudio transversal). Incluye en el grupo de prematuros sanos los que han requerido ventilación mecánica. Frank<sup>159</sup> realiza un estudio retrospectivo en el que analiza los valores de T4 y de TSH obtenidos en papel de filtro en el screening de hipotiroidismo neonatal, en un total de 9324 recién nacidos a término, 18.946 recién nacidos de bajo peso y 3450 recién nacidos de muy bajo peso. No determinan los valores de T4L. El objetivo es establecer los datos de "normalidad" del screening neonatal. El problema es que los datos se presentan en función del peso de nacimiento y de la edad del screening, y no de la existencia o no de patología perinatal o en relación a la edad gestacional. Observa que los niveles de tiroxina se relacionan con la edad gestacional y con el peso de nacimiento. Un 0,4% de los niños con un peso inferior a 1500 gramos presentan hipotiroidismo transitorio (valores de T4 bajos y de TSH altos) posiblemente debido a la exposición a antisépticos que contienen yodo. Propone realizar el screening a todos los niños con un peso inferior a 1500 gramos al final de la primera semana de vida y a las dos, cuatro y seis semanas de edad, para que el hipotiroidismo transitorio de comienzo tardío pueda ser diagnosticado. Recientemente Saslow<sup>352</sup> ha determinado unos rangos de

“normalidad” para recién nacidos prematuros, mostrando que los valores permanecen inferiores a los de los recién nacidos a término mientras el niño permanece enfermo. Ha determinado un total de 1144 muestras en 543 prematuros en los días 1,2,3-7,8-14,15-21,22-28, y 29-60. Tampoco separan a los niños sanos de los patológicos.

Podemos concluir que los recién nacidos prematuros sanos y sin patología intercurrente de edades gestacionales iguales o superiores a 30 semanas, dado que normalizan su función tiroidea a las 24 horas de vida, no constituyen un grupo de riesgo para desarrollar una alteración de la función tiroidea. En este grupo, por tanto, es válido el programa de screening de hipotiroidismo congénito basado en la determinación de TSH y no precisan más controles de función HHT.

Dicho programa no detecta los recién nacidos con hipotiroxinemia transitoria(TSH normal o baja)<sup>142, 159, 176, 184</sup>, ni con hipotiroidismo hipotalámico hipofisario<sup>18, 353</sup>. Por tanto, a los recién nacidos prematuros patológicos, que como hemos visto pueden presentar hipotiroxinemia de predominio central, sí que recomendamos monitorizar la función tiroidea realizando un control analítico con determinación de los valores de T4L y TSH, a las 24 horas y después semanalmente hasta los dos meses de edad, especialmente a los niños con patología cardiovascular. Asimismo, dada la gran sensibilidad del tiroides al aporte de yodo, deben evitarse tanto las sobrecargas yodadas, como la ingesta inadecuada de yodo.

## **VII. CONCLUSIONES**



- 1) Se presentan los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación .
- 2) Se presentan los valores de función HHT en los recién nacidos prematuros patológicos de 30-36 semanas de gestación.
- 3) Se presentan los valores de función HHT materna en el momento del parto.

### **RECIÉN NACIDOS PREMATUROS SANOS DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN**

- 4) La función HHT en los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación está en el rango de los recién nacidos a término sanos a las 24 horas de vida y se mantiene posteriormente.
- 5) No se observan diferencias estadísticamente significativas en función de la edad gestacional a partir de las 24 horas de vida.
- 6) No hay diferencias significativas en la función HHT en relación a la existencia o no de factores prenatales (factores maternos, fetales y placentarios).
- 7) No hay diferencias estadísticamente significativas en la función HHT en función del tipo de parto , cesárea o vaginal.
- 8) El peso de nacimiento no influye en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros sanos.

- 9) Los prematuros en tratamiento con terapia y nutrición parenteral, tienen valores medios de T4L inferiores a los recién nacidos a término, pero dentro del rango de normalidad .
- 10) No se observan diferencias en la función tiroidea en relación a la utilización de yodo o clorhexidina como antiséptico en las curas umbilicales y en los diversos procedimientos que se realizan en estos niños . El pico de TSH es superior a la hora de vida en el grupo que ha recibido yodo pero posteriormente los valores son similares.
- 11) En los niños recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación, el nacimiento es un potente estímulo para adaptar la función HHT a los requerimientos neonatales, tal como ocurre en los recién nacidos a término sanos. Estos niños no constituyen un grupo de riesgo de desarrollar hipotiroidismo . Por lo tanto, en estos pacientes es válido realizar el test de detección precoz como programa de screening de hipotiroidismo congénito y no precisan otros controles adicionales.

### **RECIÉN NACIDOS PREMATUROS PATOLÓGICOS DE 30-36 SEMANAS DE GESTACIÓN**

- 12) Los recién nacidos prematuros patológicos pueden presentar hipotiroxinemia en el curso de los dos primeros meses de vida.
- 13) Los valores de T4L normal a las 24 horas y a la semana de vida, no excluyen hipotiroxinemia en controles posteriores.
- 14) La hipotiroxinemia es de origen central en el 90% de los casos y periférica en el 10% de los casos. De este 10%, en la mitad es debida a sobrecarga de yodo y en la otra mitad es idiopática.

- 15) La hipotiroxinemia se correlaciona con el grado de inmadurez (peso de nacimiento y edad gestacional) .
- 16) La hipotiroxinemia no se correlaciona con la patología prenatal (factores maternos, fetales o placentarios).
- 17) No hay diferencias estadísticamente significativas en la función HHT en relación al tipo de parto, cesárea o vaginal.
- 18) El Apgar a los 5 minutos inferior a 7 puntos, la cateterización umbilical y la fototerapia se asocian a valores inferiores de T4L .
- 19) La hipotiroxinemia se correlaciona con la cantidad y severidad de la patología.
- 20) La patología cardíaca y la infusión de dopamina se asocia a hipotiroxinemia . No hay diferencias en cuanto a la patología respiratoria, neurológica o infecciosa entre los niños con normotiroxinemia o hipotiroxinemia.
- 21) A los recién nacidos prematuros patológicos recomendamos realizarles un control analítico con determinación de T4L y TSH a las 24 horas y después semanalmente hasta los dos meses de edad.
- 22) Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada recién nacido ya que sólo serán subsidiarios de tratamiento sustitutivo aquellos pacientes con hipotiroxinemia y/o TSH>20 µIU/ml.

**FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA MATERNA EN EL MOMENTO DEL PARTO**

23) Las madres de los recién nacidos prematuros sanos o enfermos tienen los valores de función HHT normales o elevados en relación a los adultos sanos, pero similares a las madres de gestaciones a término y de evolución normal.

## **VII- APÉNDICE**



APÉNDICE . Tabla 1 . DATOS DE REFERENCIA DE HORMONAS TIROIDEAS

|  | TSH $\mu$ IU/ml   | T4L ng/dl  | T4 $\mu$ g/dl   | T3 ng/ml  | rT3 ng/dl  | TBG mg/dl   | Tg ng/ml   |
|--|---|--|---|---|--|---|--|
| <b>12-20 SG</b>  | (1-8) (b)   | (0-3,8)(b)   | (0,4-4)(b)  | (0,32)(b)   |  | (0,2-2,3)(b)  |  |
| <b>21-30 SG</b>  | (1,9-8,8) (b)   | (0,38-0,93)(b)   | (2,7-7,8) (b)   | (0,06-0,48)(b)  |  | (0,8-3,3)(b)  | (6-230)(b)   |
| <b>31-40 SG</b>  | (3-12) (b)  | (0,93-1,7)(b)  | (5,4-14)(b)   | 0,13-0,97(b)  | (97,6-501) (b)   | (1,5-5)(b)  | (2-54)(b)  |
| <b>Cordón</b>  | 8,7 $\pm$ 4,33(0,21-17,19)(c)<br>7,6(4,7-18,7)(e)<br>11,4 $\pm$ 8,3 (g)<br>9,2 $\pm$ 4,8(h)<br>5 $\pm$ 0,7(i)<br>6,75 $\pm$ 3,6 (k)<br>5,5 $\pm$ 2,5(l)<br><b>10(1-20)(m)</b><br>9(<2,5-17,4)(n)<br>(1,82-30) (r) | 1,7(2,0-4,5) (a)<br>1,3 $\pm$ 0,27(0,77-1,83)(c)<br>1,85(1,3-2,3) (e)<br>1,01 $\pm$ 0,17(g)<br>1,05 $\pm$ 0,19(h)<br>2,9 $\pm$ 0,12(j)<br>1,85 $\pm$ 0,2 (l)<br><b>1,38 <math>\pm</math> 0,35(m)</b><br>(0,22-4,35)(r) | <b>10,8(6,6-15,0) (a,d,m)</b><br>8,1 $\pm$ 1,9(4,4-11,8) (c)<br>10,7(7,6-13,3)(e)<br>10,8 $\pm$ 2,0 (g)<br>11,5 $\pm$ 2,32(h)<br>10,8 $\pm$ 0,5(i)<br>11,9 $\pm$ 0,41(j)<br>13,9 $\pm$ 4,57(k)<br>11,9 $\pm$ 1,6(l)<br>10,2(7,4-13)(n)<br>8,2 $\pm$ 1,8(o)<br>(5,4-20,3)(r) | <b>0,5(0,14-0,86) (a,d,m)</b><br>0,67 $\pm$ 0,13(0,42-0,92)(c)<br>0,58(0,27-0,91)(e)<br>0,5 $\pm$ 0,14(g)<br>0,65 $\pm$ 0,19(h)<br>0,52 $\pm$ 0,06(i)<br>0,5 $\pm$ 0,04(j)<br>0,78 $\pm$ 0,32(k)<br>0,49 $\pm$ 0,06(l)<br>0,45(0,15-0,75) (n)<br>0,78(0,27-2,92)(r) | <b>224(100-501) (a,d,m)</b><br>311(134-384) (e)<br>45 $\pm$ 10,4(h)<br>169 $\pm$ 26(i) | 3,0(0,8-5,2)(a,m)<br>(2,2-4,2)(d)<br>3,2 $\pm$ 0,58(h)<br>5,4 $\pm$ 0,47(j)<br>5,6(n) | 24(2-54) (a,m)<br>53,6 $\pm$ 28(5,6-108,5)(c)                |
| <b>30 minutos</b>  | 58,52 $\pm$ 32,3(k)   |  | 15,21 $\pm$ 3,96(k)   | 1,54 $\pm$ 1,28(k)  |  |   |  |
| <b>2 horas</b>   | 34,62 $\pm$ 3,4(k)  |  | 16,12 $\pm$ 5,3(k)  | 2,63 $\pm$ 1,88(k)  |  |   |  |
| <b>24 horas</b>  | 21,2 $\pm$ 1,5(i)<br>24,61 $\pm$ 25,42(k)   |  | 14,87 $\pm$ 0,57(i)<br>16,55 $\pm$ 12,7(k)  | 1,3 $\pm$ 0,19(i)<br>2,44 $\pm$ 2,08(k)   | 162 $\pm$ 13,02(i)   |   |  |
| <b>1-3 días</b><br><b>1-4 días(b)</b><br><b>3 días (c)</b> | (1-39) (b,d)<br>6,54 $\pm$ 2,48 (1,68-11,4)(c)<br>4,3(1,4-16,2) (e)<br>14,5 $\pm$ 1,9(i)<br>7,86 $\pm$ 9,7 (k)<br>12(1-20)(m)<br>8(<2,5-13,3) (n)   | 4,2(a)<br>(2,2-5,3)(b,d,q)<br>2,89 $\pm$ 0,61 (1,69-4,09)(c)<br>3,1(1,5-3,5)(e)  | 16,5(11,0-22,0) (a)<br>16,5(11-21,5) (b,m)<br>14,9 $\pm$ 2,5(10-19,8) (c)<br>18,1(12,8-20,2)(e)<br>13,56 $\pm$ 0,48(i)<br>16,39 $\pm$ 10,26 (k)<br>17,2(11,8-22,6) (n)<br>19 $\pm$ 2,1(o)   | 2,20(1,10-3,30)(a)<br>(0,97-7,42)(b)<br>1,27 $\pm$ 0,34(0,6-1,94)(c)<br>1,44(0,95-2,03) (e)<br>0,84 $\pm$ 0,13(i)<br>1,81 $\pm$ 1,02(k)<br>4,2(1-7,4)(m)<br>1,24(0,32-2,16)(n)  | 165(49-281)(a)<br>273(159-531) (e)<br>136 $\pm$ 19(i)                                  | 3,0(0,8-5,2)(a,m)<br>(2,2-4,2)(b)<br>5(n)   | 45(2-110)<br>(a,b,m)<br>120,7 $\pm$ 52,5<br>(17,8-223,6) (c) |

|  | TSH $\mu$ IU/ml   | T4L ng/dl  | T4 $\mu$ g/dl  | T3 ng/ml  | rT3 ng/dl   | TBG mg/dl   | Tg ng/ml  |
|--|---|--|--|---|---|---|---|
| <b>4-7días</b><br>5ºdía(h,e)<br>2-14días(r)  | 2(0,7-9,7)(e)<br>4,2 $\pm$ 3,1(h)<br>4,9 $\pm$ 1,3(i)<br><b>5,6(1-10)(m)</b><br>(1,04-7,63)(r)  | 2,7(2,2-3,4) (e)<br>1,77 $\pm$ 0,45(h)<br>2,23 $\pm$ 0,39(m)<br>(1,18-2,62)(r)                                     | <b>14,1(8,1-20,1) (d,m)</b><br>16,3(12,4-20,8) (e)<br>18,7 $\pm$ 3,1 (h)<br>15,43 $\pm$ 0,69(i)<br>15,9 $\pm$ 3(o)<br>(4,53-16,23)(r)  | <b>1,86(0,36-3,16) (d,m)</b><br>1,66(0,79-2,32)(e)<br>1,49 $\pm$ 0,39(h)<br>1,36 $\pm$ 0,19(i)<br>1,48(0,85-2,24)(r)  | <b>146(34-258) (d,m)</b><br>214(158-370) (e)<br>32 $\pm$ 9(h) | (2,2-4,2)(d)<br>3,0 $\pm$ 0,38(h)<br>2,8(0,6-5)(m)      | 42(2-106) (m)                                   |
| <b>1-4 sem</b><br>4-30días(c)<br>2-20sem(d)<br>7-13días(f)<br>14-29días (f*)<br>día 10(h)<br><b>2-4sem(m)</b><br>1-2sem(n)<br>2-4sem(n*) | (1,7-9,1) (b,d)<br>1,7 $\pm$ 0,9(0,45-3,48)(c)<br>4 $\pm$ 2,3(h)<br>3,13 $\pm$ 2,5 (k)<br><b>2,3(0,5-6,5) (m)</b><br>4(0,6-10)(n)<br>(0,83-7,53)(r) | 2(1,9-2,3)(a)<br><b>(0,9-2,3) (b,d,q)</b><br>1,83 $\pm$ 0,34(1,16-2,5) (c)<br>1,77 $\pm$ 0,38(h)<br>(1,07-2,95)(r) | <b>12,7(8,2-17,2) (a,b,m)</b><br>10,9 $\pm$ 1,8(7,4-14,4) (c)<br>13,3(7,3-21,9) (f)<br>11,5(6,6-20,2) (f*)<br>16,8 $\pm$ 2,71(h)<br>12,3 $\pm$ 5,74(k)<br>13,2(9,8-16,6) (n)<br>11(7-15)(n*)<br>12,2 $\pm$ 2(o)<br>(5,23-15,32)(r) | 1,7(1,17-2,63)(a)<br><b>2,25(1,05-3,45) (b,m)</b><br>1,47 $\pm$ 0,33(0,82-2,12)(c)<br>1,3(0,75-2,27) (f)<br>1,6(1,08-3,2)(f*)<br>2 $\pm$ 0,45(h)<br>2,41 $\pm$ 1,08 (k)<br>2,5(n)<br>1,6(1,6-2,4)(n*)<br>1,45(0,89-2,24)(r) | <b>90(26-290) (a,b,m)</b><br>110 $\pm$ 26(h)                  | 2,8(0,6-5,0)(a,m)<br>3,15 $\pm$ 0,42(h)                 | 55(9-101)(a)<br>55,8 $\pm$ 29,1(c)              |
| 1-6meses(c)<br><b>2-12mes (m)</b><br>1-4mes(n)<br>4-12m(n*)<br>5-24mes(q)<br>31-45días(r)  | (0,8-8,2) (b,d)<br>3,53 $\pm$ 2,7(0,83-8,80) (c)<br><b>2,3(0,5-6,5) (m)</b><br>2,1(0,6-6,3) (n*)<br>(0,98-5)(r)                                     | (0,77-1,78) (b,q)<br>1,54 $\pm$ 0,47(0,62-2,46)(c)<br>(1,21-1,71)(r)   | <b>11,1(5,9-16,3) (a,b,m)</b><br>9,8 $\pm$ 2,5(4,9-14,7) (c)<br>(7,2-15,7)(d)<br>10,3(7,2-14,4) (n)<br>11(7,8-16,5) (n*)<br>10,2 $\pm$ 1,9(o)<br>(5,71-12,94)(r)   | <b>1,75(1,05-2,45) (a,d,m)</b><br>(1,04-2,47)(b)<br>1,73 $\pm$ 0,31(1,12-2,34)(c)<br>1,63(1,17-2,09)(n)<br>1,76(1,10-2,8) (n*)<br>1,63(1,11-2,25)(r)  | <b>40(11-129) (a,b,m)</b><br>(10-35)(d)                       | 2,6(1,6-3,6) (a,b,m)<br>4,4(3,1-5,6)(n)                 | 26(5-45)(a)<br>37,1 $\pm$ 30 (6,2-95,9)(c)      |
| <b>1-5años</b><br>2-7a (q,d)<br>6m-4a (c)  | (0,7-5,7) (b,d)<br>2,36 $\pm$ 1,6(0,14-5,5)(c)<br><b>2(0,6-6,3) (m,n)</b>   | <b>(0,77-2) (b)</b><br>1,38 $\pm$ 0,25(0,89-1,87) (c)<br>(1-2,1)(d)(q)<br>1,14 $\pm$ 0,2(m)                        | 8,3(6,2-10,5)(a)<br><b>10,5(7,3-15) (b,m,n)</b><br>7,5 $\pm$ 1,4(4,8-10,2) (c)<br>(6-14,2)(d)  | 1,60(0,90-2,30)(a)<br>(1,04-2,67) (b)<br>1,4 $\pm$ 0,33(0,75-2,05)(c)<br>(0,94-2,69)(d)<br><b>1,68(1,05-2,69) (m,n)</b>   | <b>35(17-79)(a)</b><br>33(15-71) (b,m)<br>(10-35)(d)          | 2,1(1,4-2,8) (a,d,m,<br>(1,2-2,8)(b)<br>4,2(2,9-5,4)(n) | 35(2-65)<br>(a,b,m)<br>22,9 $\pm$ 13(5-48,4)(c) |

|                                | <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>                      | <b>T4L ng/dl</b>   | <b>T4 <math>\mu</math>g/dl</b>   | <b>T3 ng/ml</b>  | <b>rT3 ng/dl</b>  | <b>TBG mg/dl</b>                                       | <b>Tg ng/ml</b>                                    |
|--------------------------------|---|--|--|--|---|--|--|
| <b>16-20años</b><br>10-14 a(c) | (0,7-5,7)(b,d)<br>1,5(0,5-6)(m)                       | 1,4(0,8-2,3)(a)<br>(0,8-2) (b)<br>1,3 $\pm$ 0,28(0,75-1,85) (c)<br>(0,8-1,9) (q) | 7,2(5,1-9,7)(a)<br>8(4,2-11,8) (b,m)<br>7,1 $\pm$ 1,3(4,6-9,5)<br>(4,7-12,4)(d)              | 1,32(0,75-1,90)(a)<br>(0,78-2,08) (b)<br>1,33 $\pm$ 0,22(0,9-1,76)(c)<br>(0,80-2,13)(d)<br>1,30(0,80-2,1)(m) | 41(19-88)(a)<br>(25-78) (b)<br>(10-35)(d)<br>41(25-80)(m) | 2,1(1,4-2,8)(a,m)<br>(1,4-3)(b,d)                      | 18(2-36)<br>(a,b,m)<br>12,5 $\pm$ 7,3(0,3-26,8)(c) |
| <b>21-50años</b>               | (0,4-4,2)(b)<br>1,5(0,5-6)(m)<br>1,8(0,2-7,6) (n)     | 1,3(0,7-1,9)(a)<br>(0,9-2,5)(b,q)  | 7,1(4,7-9,4)(a)<br>7,3(4,3-12,5) (b,m)<br>8,4(4,3-12,5)(n)                                   | 1,23(0,70-1,76)(a)<br>(0,72-2)(b)<br>1,23(0,7-2,04) (m,n)  | 42(30-80)(a,m)<br>(30-78) (b)                             | 1,9(1,2-2,6) (a,m)<br>(1,7-3,6)(b)<br>3,5(2,1-5,5) (n) | 4(2-25) (a,b,m)                                    |
| <b>Madres</b>                  | 4,3 $\pm$ 0,4 (p)<br><b>2 <math>\pm</math> 1,3(l)</b> | 2,7 $\pm$ 0,15(j)<br><b>1,4 <math>\pm</math> 0,2(l)</b><br>2,3 $\pm$ 0,13(p)     | 13,59(f)<br>14,3 $\pm$ 0,66 (j)<br><b>12,8 <math>\pm</math> 1,4(l)</b><br>11,5 $\pm$ 0,56(p) | 1,73 $\pm$ 0,08 (j)<br><b>1,45 <math>\pm</math> 0,12(l)</b>  |   | 8,7 $\pm$ 0,58(j)<br>4,6 $\pm$ 1,4 (l)                 |  |

(a)-M. Vanderschueren-Lodeweyckx <sup>32</sup>. Pruebas de función tiroidea . En : Diagnóstico Endocrinológico Funcional en Niños y Adolescentes. Michael B. Ranke. 1993: 50-51.

(b)-Fisher DA <sup>27</sup>. Physiological variations in thyroidal hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clinical Chemistry 1996;42:135-139 .

(c)-Cortés\_Blanco A, Mayayo Dehesa E, Fernández Longás A, Labarta Aizpún J.I, Martínez-Lázaro R <sup>33</sup>. Valores de referencia de hormonas tiroideas, tirotrópina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. An Esp Pediatr 1999;51: 361-368.

(d)-Delbert A, Fisher MD <sup>26</sup>. Hipotiroidismo. Pediatrics in review 1994; 15:227-232 .

(e)-L'Allemand A <sup>133</sup>. Iodine induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone-iodine. J Pediatr. 1983;100:935-936 .

(f)-Jacobsen BB, Peiterson B, Andersen HJ, Hummer L <sup>34</sup>. Serum concentrations of thyroxine-binding globulin, prealbumin and albumin in healthy full term, small-for-gestational age and preterm newborn infants. Acta Paediatr Scand 1979;68:49-55.

- (f\*)-Jacobsen BB, Hummer L.<sup>35</sup> Changes in concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone binding proteins during early infancy. Studies in healthy fullterm, small-for-gestational age and preterm infants aged 7 to 240 days. Acta Paediatr Scand 1979;68:411- 8 .
- (g)-Klein RZ,Carlton EL,Faix JD et col<sup>44</sup>. Thyroid function in very low birth weight infants.Clin Endocrinol(Oxf) 1997,47:4,411-7.
- (h)-Franklin RC,Carpenter LM, O'Grady CM<sup>36</sup>. Neonatal thyroid function:influence of perinatal factors. Arch Dis Child 1985;60:141-144 .
- (i)-Pavelka S, Kopecky P, Bendlová B et col<sup>45</sup>. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. Pediatr Res 1997; 42:6,812-8 .
- (j)-Erenberg A, Phelps DL, Lam R, Fisher DA<sup>37</sup>. Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. Pediatrics 1974;53:211-16 (102).
- (k)-Perich Serras J<sup>38</sup>. Estudio de la función hipófiso-tiroidea durante el parto y el post-parto inmediato en la mujer sana y con patología obstétrica-gestacional y en el recién nacido sano y patológico en los primeros 20 días de vida. Tesis doctoral. Arch Ped 1981; 32:173-182.
- (l)-Czernichow P<sup>25</sup>. Thyrotropin and Thyroid Hormones. En: Pediatric Endocrinology. Second Edition. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects. 1993; 79-86 .
- (m)-Delange F<sup>39</sup>. Thyroid Hormones Biochemistry and Physiology.Hypothyroidism. En: Pediatric Endocrinology . Second and third Edition. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects. 1993;242-250 , 252-263 .
- (n)-Sobel EH, Saenger P<sup>316</sup>. Hypothyroidism in the Newborn. Pediatrics in review 1989;11:15-20 .
- (o)-Cuestas RA<sup>47</sup>. Thyroid function in healthy premature infants. J Pediatr 1978;92:963-7
- (p)-Fisher DA<sup>48</sup>. Thyroid function in the preterm fetus. Pediatrics 1970;46: 208-216 (122).
- (q)-Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI<sup>29</sup>. Age related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. J Pediatr 1993;123:899-905 .
- (r)- Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bernal L, Bregada C<sup>31</sup>. Valores de referencia de hormonas tiroideas. Act Ped esp 1997; 55: 199-203.

**Tabla 2.** Evolución de los valores de TSH en los recién nacidos prematuros sanos en función de la edad gestacional

| <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b> | <b>30-35 SG sanos</b> | <b>30 SG</b>      | <b>31 SG</b>      | <b>32 SG</b>      | <b>33 SG</b>      |
|----------------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| <b>MADRE</b>                     |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,06 $\pm$ 2,01       | 1,34              | 2,52 $\pm$ 1,007  | 2,5 $\pm$ 1,92    | 3,99 $\pm$ 3,06   |
| (n)                              | (34)                  | (1)               | (4)               | (7)               | (7)               |
| (rango)                          | (0,71-8,37)           | (1,34-1,34)       | (1,85-4,01)       | (0,71-5,28)       | (1,39-8,37)       |
| <b>SG CORDON</b>                 |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 6,63 $\pm$ 3,76       | 7,85 $\pm$ 3,83   | 4,11 $\pm$ 2,15   | 5,83 $\pm$ 1,76   | 4,63 $\pm$ 3,35   |
| (n)                              | (34)                  | (3)               | (8)               | (5)               | (5)               |
| (rango)                          | (1,5-16,5)            | (4,97-12,2)       | (1,5-8,01)        | (3,08-7,97)       | (1,63-10,4)       |
| <b>1H</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 40,49 $\pm$ 19,93     | 24,25 $\pm$ 14,05 | 31,39 $\pm$ 15,58 | 40,16 $\pm$ 20,81 | 38,65 $\pm$ 23,95 |
| (n)                              | (43)                  | (4)               | (10)              | (8)               | (8)               |
| (rango)                          | (4,8-74,6)            | (4,8-38,2)        | (14,3-54)         | (14,3-66,7)       | (5,7-69,5)        |
| <b>24H</b>                       |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 12,38 $\pm$ 6,13      | 6,95 $\pm$ 2,58   | 11,20 $\pm$ 6,73  | 12,55 $\pm$ 4,10  | 13,36 $\pm$ 6,49  |
| (n)                              | (66)                  | (6)               | (17)              | (11)              | (13)              |
| (rango)                          | (3,09-30,1)           | (3,57-10,8)       | (3,09-30,1)       | (5,83-20,1)       | (4,5-28,2)        |
| <b>1S</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 4,56 $\pm$ 2,41       | 4,98 $\pm$ 3,2    | 4,9 $\pm$ 2,35    | 3,63 $\pm$ 1,10   | 6,11 $\pm$ 2,29   |
| (n)                              | (64)                  | (8)               | (16)              | (8)               | (12)              |
| (rango)                          | (0,87-10,2)           | (1,44-9,37)       | (1,11-9,89)       | (2,72-6,05)       | (1,37-8,54)       |
| <b>3S</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,39 $\pm$ 1,73       | 3,74 $\pm$ 2,64   | 3,97 $\pm$ 1,59   | 3,12 $\pm$ 1,18   | 3,03 $\pm$ 1,24   |
| (n)                              | (59)                  | (6)               | (14)              | (11)              | (11)              |
| (rango)                          | (0,95-7,92)           | (1,11-7,92)       | (2,11-7,79)       | (1,78-5,03)       | (1,27-4,96)       |
| <b>2M</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,47 $\pm$ 1,44       | 3,01 $\pm$ 1,90   | 3,69 $\pm$ 1,17   | 3,43 $\pm$ 1,79   | 4,2 $\pm$ 1,52    |
| (n)                              | (52)                  | (6)               | (14)              | (7)               | (8)               |
| (rango)                          | (0,94-6,28)           | (0,94-6,08)       | (1,58-5,53)       | (1,53-6,28)       | (2,45-6,12)       |
| <b>4M</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,35 $\pm$ 1,36       | 1,31 $\pm$ 0,29   | 3,6 $\pm$ 1,03    | 2,7 $\pm$ 0,97    | 4,08 $\pm$ 1,85   |
| (n)                              | (37)                  | (3)               | (9)               | (4)               | (6)               |
| (rango)                          | (0,97-6,18)           | (0,97-1,5)        | (1,86-4,89)       | (1,5-3,59)        | (2,01-6,18)       |
| <b>6M</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,44 $\pm$ 2,41       | 5,52              | 2,28 $\pm$ 1,09   | 2,07 $\pm$ 0,86   | 4,91 $\pm$ 3,25   |
| (n)                              | (27)                  | (1)               | (4)               | (3)               | (6)               |
| (rango)                          | (0,34-10,6)           | (5,52-5,52)       | (1,14-3,74)       | (1,36-3,04)       | (1,1-10,6)        |
| <b>9M</b>                        |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,06 $\pm$ 0,99       |                   | 3,54 $\pm$ 1,6    | 2,85 $\pm$ 0,33   |                   |
| (n)                              | (9)                   | (0)               | (3)               | (2)               | (0)               |
| (rango)                          | (1,72-5,29)           |                   | (2,13-5,29)       | (2,61-3,09)       |                   |
| <b>12M</b>                       |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,0 $\pm$ 1,95        | 4,29              | 2,24 $\pm$ 0,72   | 2,56 $\pm$ 0,91   | 4,88 $\pm$ 4,3    |
| (n)                              | (28)                  | (1)               | (6)               | (4)               | (4)               |
| (rango)                          | (0,67-11,2)           | (4,29-4,29)       | (1,53-3,29)       | (1,46-3,69)       | (1,77-11,2)       |
| <b>18M</b>                       |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 3,39 $\pm$ 1,63       |                   | 4,01 $\pm$ 2,21   | 1,96              |                   |
| (n)                              | (6)                   | (0)               | (3)               | (1)               | (0)               |
| (rango)                          | (1,96-6,57)           |                   | (2,63-6,57)       | (1,96-1,96)       |                   |
| <b>24M</b>                       |                       |                   |                   |                   |                   |
| Media $\pm$ DS                   | 2,75 $\pm$ 1,22       | 4,37              | 3,27 $\pm$ 1,35   | 1,22              | 2,63 $\pm$ 0,65   |
| (n)                              | (17)                  | (1)               | (2)               | (1)               | (3)               |
| (rango)                          | (1,08-5,04)           | (4,37-4,37)       | (2,31-4,23)       | (1,22-1,22)       | (2,1-3,37)        |

| <b>TSH <math>\mu</math>IU/ml</b>                     | <b>34 SG</b>                             | <b>35 SG</b>                           | <b>30-36 SG PATOLÓGICOS</b>              | <b>RNAT SANOS</b>                        |
|--|--|--|--|--|
| <b>MADRE</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)     | 2,84 $\pm$ 1,66<br>(11)<br>(1,52-7,22)   | 4,04 $\pm$ 1,66<br>(4)<br>(1,9-5,36)   | 2,27 $\pm$ 2,19<br>(20)<br>(0,19-10,2)   | 2 $\pm$ 1,3                              |
| <b>SG CORDON</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango) | 10,1 $\pm$ 3,95<br>(10)<br>(4-16,5)      | 5,23 $\pm$ 1,31<br>(3)<br>(3,79-6,36)  | 8,1 $\pm$ 3,23<br>(19)<br>(4,06-15,5)    | 10<br>(1-20)                             |
| <b>1H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 55,39 $\pm$ 14,15<br>(11)<br>(36,4-74,6) | 45,2 $\pm$ 21,07<br>(2)<br>(30,3-60,1) | 20,88 $\pm$ 16,74<br>(40)<br>(1,57-67,1) | 34,62 $\pm$ 13,4<br>(32)                 |
| <b>24H</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 14,4 $\pm$ 7,51<br>(13)<br>(3,58-26,8)   | 14,35 $\pm$ 2,88<br>(6)<br>(10,4-18,9) | 7,70 $\pm$ 6,64<br>(63)<br>(0,54-29,9)   | 22,02 $\pm$ 13,28<br>(21)<br>(2,42-48,7) |
| <b>1S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,44 $\pm$ 1,34<br>(13)<br>(1,78-5,93)   | 3,78 $\pm$ 3,27<br>(7)<br>(0,87-10,2)  | 6,62 $\pm$ 5,9<br>(70)<br>(0,21-36,1)    | 5,6 $\pm$ 2,3<br>(1-10)                  |
| <b>3S</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,46 $\pm$ 1,39<br>(10)<br>(0,95-5,54)   | 4,23 $\pm$ 2,49<br>(7)<br>(1,39-7,4)   | 4,89 $\pm$ 3,11<br>(65)<br>(1,34-17,1)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>2M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 3,31 $\pm$ 1,27<br>(10)<br>(0,96-5,88)   | 2,88 $\pm$ 1,34<br>(7)<br>(1,35-5,44)  | 3,82 $\pm$ 1,93<br>(45)<br>(0,79-9,37)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>4M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,05 $\pm$ 1,24<br>(8)<br>(2,8-6,13)     | 2,86 $\pm$ 0,83<br>(7)<br>(2,02-4,4)   | 3,72 $\pm$ 1,94<br>(25)<br>(1,5-8,82)    | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>6M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 4,24 $\pm$ 2,62<br>(7)<br>(1,26-9,14)    | 2,15 $\pm$ 1,36<br>(6)<br>(0,34-3,57)  | 3,57 $\pm$ 2,55<br>(19)<br>(0,95-11,4)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>9M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,72<br>(1)<br>(1,72-1,72)               | 3,17 $\pm$ 0,19<br>(3)<br>(2,95-3,34)  | 3,82 $\pm$ 1,62<br>(13)<br>(1,2-7,46)    | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>12M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,81 $\pm$ 1,27<br>(7)<br>(0,67-4,64)    | 2,8 $\pm$ 1,53<br>(6)<br>(0,77-4,24)   | 3,35 $\pm$ 1,50<br>(22)<br>(0,76-5,93)   | 2,3<br>(0,5-6,5)                         |
| <b>18M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 3,19 $\pm$ 0,41<br>(2)<br>(2,9-3,49)     | (0)                                    | 3,49 $\pm$ 1,41<br>(6)<br>(1,5-5,79)     | 2<br>(0,6-6,3)                           |
| <b>24M</b><br>Media $\pm$ DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,61 $\pm$ 1,80<br>(5)<br>(1,08-5,04)    | 2,74 $\pm$ 0,81<br>(5)<br>(1,87-3,71)  | 2,44 $\pm$ 0,94<br>(7)<br>(1,01-3,72)    | 2<br>(0,6-6,3)                           |

**Tabla 3.** Evolución de los valores de T4L en los recién nacidos prematuros sanos en función de la edad gestacional.

| <b>T4L ng/dl</b> | <b>30-35 SG sanos</b> | <b>30 SG</b> | <b>31 SG</b> | <b>32 SG</b> | <b>33 SG</b> |
|------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>MADRE</b>     |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,06 ± 0,29           | 0,96         | 1,07 ± 0,21  | 1,44 ± 0,26  | 0,96 ± 0,14  |
| (n)              | (34)                  | (1)          | (4)          | (7)          | (7)          |
| (rango)          | (0,6-1,9)             | (0,96-0,96)  | (0,86-1,3)   | (0,98-1,9)   | (0,76-1,2)   |
| <b>SG CORDON</b> |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,08 ± 0,29           | 1,03 ± 0,057 | 1,09 ± 0,33  | 1,27 ± 0,40  | 1,10 ± 0,44  |
| (n)              | (35)                  | (3)          | (8)          | (5)          | (5)          |
| (rango)          | (0,54-1,9)            | (1-1,1)      | (0,74-1,8)   | (0,87-1,9)   | (0,75-1,8)   |
| <b>1H</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,41 ± 0,46           | 1,59 ± 0,28  | 1,49 ± 0,45  | 1,62 ± 0,59  | 0,99 ± 0,26  |
| (n)              | (41)                  | (4)          | (9)          | (7)          | (8)          |
| (rango)          | (0,59-2,5)            | (1,3-1,99)   | (0,82-2,14)  | (1,1-2,5)    | (0,69-1,4)   |
| <b>24H</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,88 ± 0,46           | 1,8 ± 0,61   | 1,84 ± 0,48  | 2,11 ± 0,60  | 1,83 ± 0,47  |
| (n)              | (60)                  | (5)          | (15)         | (9)          | (12)         |
| (rango)          | (1,3-3)               | (1,4-2,8)    | (1,3-2,9)    | (1,3-3)      | (1,3-2,75)   |
| <b>1S</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,39 ± 0,31           | 1,23 ± 0,36  | 1,3 ± 0,24   | 1,31 ± 0,23  | 1,41 ± 0,24  |
| (n)              | (64)                  | (7)          | (15)         | (8)          | (14)         |
| (rango)          | (0,9-2,2)             | (0,93-2)     | (0,94-1,7)   | (1-1,7)      | (0,9-1,82)   |
| <b>3S</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,27 ± 0,26           | 1,14 ± 0,15  | 1,35 ± 0,29  | 1,22 ± 0,22  | 1,25 ± 0,28  |
| (n)              | (59)                  | (7)          | (14)         | (11)         | (10)         |
| (rango)          | (0,91-1,8)            | (1-1,4)      | (0,92-1,8)   | (0,99-1,6)   | (0,91-1,6)   |
| <b>2M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,41 ± 0,23           | 1,46 ± 0,25  | 1,51 ± 0,24  | 1,35 ± 0,17  | 1,27 ± 0,19  |
| (n)              | (52)                  | (6)          | (14)         | (7)          | (8)          |
| (rango)          | (1-2)                 | (1,2-1,8)    | (1,2-2)      | (1,1-1,6)    | (1-1,6)      |
| <b>4M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,39 ± 0,28           | 1,46 ± 0,15  | 1,49 ± 0,22  | 1,45 ± 0,29  | 1,43 ± 0,33  |
| (n)              | (37)                  | (3)          | (9)          | (4)          | (6)          |
| (rango)          | (0,99-2,1)            | (1,3-1,6)    | (1,15-1,8)   | (1,3-1,9)    | (1,2-2,1)    |
| <b>6M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,55 ± 0,4            | 1,7          | 1,8 ± 0,081  | 1,43 ± 0,15  | 1,6 ± 0,6    |
| (n)              | (27)                  | (1)          | (4)          | (3)          | (6)          |
| (rango)          | (0,9-2,8)             | (1,7-1,7)    | (1,7-1,9)    | (1,3-1,6)    | (1,1-2,8)    |
| <b>9M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,53 ± 0,27           |              | 1,66 ± 0,20  | 1,7 ± 0,42   |              |
| (n)              | (9)                   | (0)          | (3)          | (2)          | (0)          |
| (rango)          | (1,1-2)               |              | (1,5-1,9)    | (1,4-2)      |              |
| <b>12M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,36 ± 0,29           | 1,4          | 1,34 ± 0,24  | 1,45 ± 0,36  | 1,27 ± 0,28  |
| (n)              | (28)                  | (1)          | (6)          | (4)          | (4)          |
| (rango)          | (0,86-2,3)            | (1,4-1,4)    | (0,89-1,6)   | (1-1,9)      | (1,1-1,7)    |
| <b>18M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,66 ± 0,11           |              | 1,65 ± 0,21  | 1,7          |              |
| (n)              | (5)                   | (0)          | (2)          | (1)          | (0)          |
| (rango)          | (1,5-1,8)             |              | (1,5-1,8)    | (1,7-1,7)    |              |
| <b>24M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 1,59 ± 0,27           | 2,3          | 1,6 ± 0,14   | 1,2          | 1,53 ± 0,152 |
| (n)              | (17)                  | (1)          | (2)          | (1)          | (3)          |
| (rango)          | (1,2-2,3)             | (2,3-2,3)    | (1,5-1,7)    | (1,2-1,2)    | (1,4-1,7)    |

| <b>T4L ng/dl</b>                                 | <b>34 SG</b>                      | <b>35 SG</b>                      | <b>30-36 SG<br/>PATOLÓGICOS</b>    | <b>RNAT SANOS</b>                |
|--|-----------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| <b>MADRE</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)     | 0,98 ± 0,29<br>(11)<br>(0,6-1,6)  | 0,84 ± 0,15<br>(4)<br>(0,62-0,94) | 1,04 ± 0,20<br>(20)<br>(0,69-1,5)  | 1,4 ± 0,2                        |
| <b>SG CORDON</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,01 ± 0,19<br>(11)<br>(0,54-1,3) | 0,97 ± 0,04<br>(3)<br>(0,93-1,0)  | 1,03 ± 0,27<br>(19)<br>(0,54-1,7)  | 1,38 ± 0,35<br>(7)               |
| <b>1H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,46 ± 0,47<br>(11)<br>(0,59-2,2) | 1,45 ± 0,35<br>(2)<br>(1,2-1,7)   | 1,20 ± 0,32<br>(35)<br>(0,58-2,07) |                                  |
| <b>24H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,89 ± 0,41<br>(13)<br>(1,3-2,6)  | 1,76 ± 0,10<br>(6)<br>(1,7-1,9)   | 1,29 ± 0,40<br>(60)<br>(0,53-2,23) | 2,01 ± 0,54<br>(20)<br>(1,3-3,6) |
| <b>1S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,47 ± 0,33<br>(13)<br>(1,1-2,1)  | 1,67 ± 0,43<br>(7)<br>(1,1-2,2)   | 1,29 ± 0,39<br>(66)<br>(0,18-2,15) | (43)<br>(0,9-2,3)                |
| <b>3S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,25 ± 0,26<br>(10)<br>(1-1,8)    | 1,38 ± 0,31<br>(7)<br>(1-1,8)     | 1,25 ± 0,24<br>(64)<br>(0,78-1,95) | (43)<br>(0,9-2,3)                |
| <b>2M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,44 ± 0,22<br>(10)<br>(1,2-1,8)  | 1,4 ± 0,27<br>(7)<br>(1-1,7)      | 1,34 ± 0,191<br>(45)<br>(1-1,9)    | (79)<br>(0,77-1,78)              |
| <b>4M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,39 ± 0,36<br>(8)<br>(0,99-2)    | 1,17 ± 0,17<br>(7)<br>(1-1,4)     | 1,35 ± 0,21<br>(24)<br>(0,98-1,8)  | (79)<br>(0,77-1,78)              |
| <b>6M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,55 ± 0,38<br>(7)<br>(1,2-2,2)   | 1,36 ± 0,42<br>(6)<br>(0,9-1,9)   | 1,51 ± 0,26<br>(18)<br>(1,2-2,2)   | (79)<br>(0,77-1,78)              |
| <b>9M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)           | 1,3 ± 0,2<br>(3)<br>(1,1-1,5)     | 1,29 ± 0,22<br>(13)<br>(1-1,8)     | (79)<br>(0,77-1,78)              |
| <b>12M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,35 ± 0,45<br>(7)<br>(0,86-2,3)  | 1,38 ± 0,09<br>(6)<br>(1,3-1,5)   | 1,32 ± 0,22<br>(22)<br>(1-1,8)     | (79)<br>(0,77-1,78)              |
| <b>18M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,65 ± 0,07<br>(2)<br>(1,6-1,7)   | (0)                               | 1,38 ± 0,23<br>(6)<br>(1-1,6)      | (86)<br>(0,77-2,0)               |
| <b>24M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,64 ± 0,32<br>(5)<br>(1,2-1,9)   | 1,52 ± 0,08<br>(5)<br>(1,4-1,6)   | 1,47 ± 0,24<br>(7)<br>(1,2-1,8)    | (86)<br>(0,77-2,0)               |

**Tabla 4.** Evolución de los valores de T4 en los recién nacidos prematuros sanos en función de la edad gestacional.

| <b>T4 µg/dl</b>  | <b>30-35 SG sanos</b> | <b>30 SG</b> | <b>31 SG</b> | <b>32 SG</b> | <b>33 SG</b> |
|------------------|-----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| <b>MADRE</b>     |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 13,35 ± 3,68          | 12,3         | 11,5 ± 2,29  | 15 ± 1,73    | 13,58 ± 5,91 |
| (n)              | (34)                  | (1)          | (4)          | (7)          | (7)          |
| (rango)          | (6,7-21,5)            | (12,3-12,3)  | (9,3-14,5)   | (12,7-16,5)  | (7,65-21,5)  |
| <b>SG CORDON</b> |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 9,92 ± 3,1            | 8,46 ± 1,42  | 8,8 ± 2,62   | 9,44 ± 1,98  | 10,93 ± 4,9  |
| (n)              | (37)                  | (3)          | (8)          | (5)          | (7)          |
| (rango)          | (4,1-16,7)            | (7,5-10,1)   | (4,8-13,2)   | (7,2-12,2)   | (4,73-16,5)  |
| <b>1H</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 11,33 ± 3,30          | 9,15 ± 1,34  | 11,38 ± 2,91 | 10,26 ± 2,18 | 10,39 ± 2,34 |
| (n)              | (44)                  | (4)          | (10)         | (9)          | (8)          |
| (rango)          | (6,1-20,9)            | (8-10,9)     | (7,6-16,3)   | (7,1-14,7)   | (6,76-14,1)  |
| <b>24H</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 15 ± 3,86             | 14,06 ± 2,63 | 14,3 ± 4,11  | 13,77 ± 2,76 | 14,55 ± 4,52 |
| (n)              | (65)                  | (6)          | (16)         | (11)         | (13)         |
| (rango)          | (9,52-24)             | (10,3-17,2)  | (10,3-24)    | (9,27-19,5)  | (9,52-23,8)  |
| <b>1S</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 12,62 ± 3,28          | 11,19 ± 3,28 | 11,41 ± 3,03 | 11,38 ± 1,60 | 12,45 ± 2,93 |
| (n)              | (66)                  | (8)          | (16)         | (8)          | (14)         |
| (rango)          | (7,1-22,3)            | (7,1-16,5)   | (7,55-17)    | (9,3-14,5)   | (8,3-18,1)   |
| <b>3S</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 10,42 ± 2,16          | 10,4 ± 2,72  | 10,6 ± 2,47  | 9,49 ± 1,36  | 10,46 ± 1,83 |
| (n)              | (59)                  | (7)          | (14)         | (11)         | (10)         |
| (rango)          | (7-16,2)              | (7,1-14,4)   | (7,4-15,7)   | (7,5-11,5)   | (7,2-12,8)   |
| <b>2M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 11,01 ± 2,21          | 11,41 ± 2,08 | 10,87 ± 2,05 | 10,35 ± 1,53 | 11,4 ± 2,8   |
| (n)              | (51)                  | (6)          | (13)         | (7)          | (8)          |
| (rango)          | (7,92-18,6)           | (9,3-13,8)   | (8-15)       | (8,1-12,6)   | (7,92-15,7)  |
| <b>4M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 11,27 ± 2,47          | 11,93 ± 0,75 | 11,57 ± 2,33 | 10,9 ± 1,12  | 10,55 ± 3,08 |
| (n)              | (38)                  | (3)          | (10)         | (4)          | (6)          |
| (rango)          | (7,72-17,8)           | (11,2-12,7)  | (7,72-14,2)  | (9,31-11,8)  | (7,85-16,2)  |
| <b>6M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 12,02 ± 2,12          | 14,3         | 11,92 ± 2,43 | 11,43 ± 1,48 | 13,1 ± 2,06  |
| (n)              | (27)                  | (1)          | (4)          | (3)          | (6)          |
| (rango)          | (8,5-16,9)            | (14,3-14,3)  | (8,8-14,1)   | (9,8-12,7)   | (10,7-16,9)  |
| <b>9M</b>        |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 11,45 ± 1,97          |              | 11,8 ± 3,7   | 11,55 ± 0,91 |              |
| (n)              | (9)                   | (0)          | (3)          | (2)          | (0)          |
| (rango)          | (8-15,4)              |              | (8-15,4)     | (10,9-12,2)  |              |
| <b>12M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 9,84 ± 2,24           | 16,3         | 9,03 ± 2,31  | 9,85 ± 0,80  | 11,05 ± 0,75 |
| (n)              | (28)                  | (1)          | (6)          | (4)          | (4)          |
| (rango)          | (5,9-16,3)            | (16,3-16,3)  | (5,9-11,8)   | (8,9-10,7)   | (10,3-11,8)  |
| <b>18M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 11,23 ± 1,27          |              | 10,66 ± 0,80 | 10,4         |              |
| (n)              | (6)                   | (0)          | (3)          | (1)          | (0)          |
| (rango)          | (9,9-13,5)            |              | (9,9-11,5)   | (10,4-10,4)  |              |
| <b>24M</b>       |                       |              |              |              |              |
| Media ± DS       | 10,26 ± 1,44          | 11,9         | 10,75 ± 1,62 | 8,9          | 10,76 ± 1,55 |
| (n)              | (17)                  | (1)          | (2)          | (1)          | (3)          |
| (rango)          | (8,1-12,3)            | (11,9-11,9)  | (9,6-11,9)   | (8,9-8,9)    | (9,2-12,3)   |

| <b>T4 µg/dl</b>                                  | <b>34 SG</b>                        | <b>35 SG</b>                       | <b>30-36 SG<br/>PATOLÓGICOS</b>    | <b>RNAT SANOS</b>                  |
|--|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| <b>MADRE</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)     | 13,6 ± 3,54<br>(11)<br>(6,7-18,5)   | 11,5 ± 3,12<br>(4)<br>(8,5-14,2)   | 11,74 ± 1,98<br>(20)<br>(8,3-14,6) | 12,8 ± 1,4                         |
| <b>SG CORDON</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 10,17 ± 3,0<br>(11)<br>(4,1-16,7)   | 11,86 ± 1,8<br>(3)<br>(9,8-13,1)   | 8,69 ± 3,034<br>(20)<br>(4,1-16)   | 10,8 ± 2,1<br>(2683)<br>(6,6-15,0) |
| <b>1H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 13,63 ± 3,64<br>(11)<br>(6,1-20,9)  | 16,2 ± 5,09<br>(2)<br>(12,6-19,8)  | 8,86 ± 2,39<br>(39)<br>(2,8-13,2)  | 16,12 ± 5,3<br>(32)                |
| <b>24H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 16,34 ± 3,03<br>(13)<br>(10,4-20,1) | 18,55 ± 4,56<br>(6)<br>(12,6-24)   | 9,17 ± 2,91<br>(63)<br>(2,9-17)    | 18,37 ± 4,11<br>(22)<br>(10,3-24)  |
| <b>1S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 14,93 ± 3,81<br>(13)<br>(8,7-22,3)  | 14,48 ± 2,45<br>(7)<br>(10,7-17,8) | 9,54 ± 2,63<br>(70)<br>(0,88-16,2) | 14,1 ± 3<br>(8,1-20,1)             |
| <b>3S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 10,82 ± 2,86<br>(10)<br>(7-16,2)    | 10,95 ± 1,44<br>(7)<br>(9,7-13,2)  | 9,62 ± 2,03<br>(66)<br>(6,08-17)   | 12,7 ± 2,25<br>(8,2-17,2)          |
| <b>2M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 11,52 ± 3,05<br>(10)<br>(8,3-18,6)  | 10,41 ± 1,19<br>(7)<br>(8,7-12,5)  | 9,65 ± 1,84<br>(44)<br>(5,35-15,7) | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           |
| <b>4M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 12,28 ± 3,44<br>(8)<br>(8,8-17,8)   | 10,21 ± 1,84<br>(7)<br>(8-13,9)    | 9,74 ± 1,47<br>(23)<br>(7,3-12,9)  | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           |
| <b>6M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 11,11 ± 1,77<br>(7)<br>(9,2-14,8)   | 11,98 ± 2,69<br>(6)<br>(8,5-15,2)  | 10,75 ± 2,41<br>(19)<br>(6,3-16,7) | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           |
| <b>9M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 10,8<br>(1)<br>(10,8-10,8)          | 11,26 ± 1,00<br>(3)<br>(10,5-12,4) | 8,89 ± 1,41<br>(13)<br>(7,3-10,8)  | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           |
| <b>12M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 8,71 ± 1,94<br>(7)<br>(6,7-11,5)    | 10,1 ± 2,07<br>(6)<br>(8-13)       | 8,73 ± 0,87<br>(22)<br>(7-10,3)    | 11,1 ± 2,6<br>(5,9-16,3)           |
| <b>18M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 12,5 ± 1,41<br>(2)<br>(11,5-13,5)   | (0)                                | 10,76 ± 1,10<br>(6)<br>(9-11,8)    | 10,5 ± 1,6<br>(7,3-15)             |
| <b>24M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 9,5 ± 1,29<br>(5)<br>(8,1-10,7)     | 10,48 ± 1,59<br>(5)<br>(8,1-11,9)  | 8,67 ± 0,53<br>(7)<br>(7,7-9,3)    | 10,5 ± 1,6<br>(7,3-15)             |

**Tabla 5.** Evolución de los valores de T3 en los recién nacidos prematuros sanos en función de la edad gestacional.

| <b>T3 ng/ml</b>              | <b>30-35 SG sanos</b>              | <b>30 SG</b>                       | <b>31 SG</b>                       | <b>32 SG</b>                      | <b>33 SG</b>                       |
|------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| <b>MADRE</b>                 |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,51 ± 0,78<br>(34)<br>(0,39-4,09) | 1,3<br>(1)<br>(1,3-1,3)            | 1,34 ± 0,58<br>(4)<br>(0,69-2,1)   | 1,49 ± 0,34<br>(7)<br>(1-2,1)     | 1,83 ± 1,624<br>(7)<br>(0,39-4,09) |
| <b>SG CORDON</b>             |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 0,79 ± 0,62<br>(37)<br>(0,35-2,61) | 0,38 ± 0,057<br>(3)<br>(0,35-0,45) | 0,83 ± 0,75<br>(8)<br>(0,35-2,5)   | 0,55 ± 0,25<br>(5)<br>(0,4-1)     | 1,37 ± 0,94<br>(7)<br>(0,36-2,61)  |
| <b>1H</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,37 ± 0,67<br>(41)<br>(0,44-3,9)  | 1,16 ± 0,17<br>(4)<br>(1-1,4)      | 1,29 ± 1,03<br>(9)<br>(0,44-3,9)   | 1,12 ± 0,32<br>(8)<br>(0,69-1,7)  | 0,98 ± 0,25<br>(7)<br>(0,7-1,4)    |
| <b>24H</b>                   |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,59 ± 0,51<br>(55)<br>(0,86-3,2)  | 1,22 ± 0,05<br>(4)<br>(1,2-1,3)    | 1,25 ± 0,32<br>(13)<br>(0,9-1,9)   | 1,5 ± 0,49<br>(8)<br>(0,92-2,3)   | 1,52 ± 0,42<br>(11)<br>(0,86-2,1)  |
| <b>1S</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,42 ± 0,40<br>(63)<br>(0,76-2,5)  | 1,19 ± 0,24<br>(8)<br>(0,79-1,5)   | 1,26 ± 0,33<br>(13)<br>(0,76-1,92) | 1,3 ± 0,31<br>(8)<br>(1-1,8)      | 1,33 ± 0,45<br>(14)<br>(0,76-2,5)  |
| <b>3S</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,52 ± 0,38<br>(60)<br>(1-2,8)     | 1,56 ± 0,48<br>(7)<br>(1-2,4)      | 1,39 ± 0,30<br>(14)<br>(1-1,9)     | 1,39 ± 0,38<br>(11)<br>(1-2,37)   | 1,36 ± 0,24<br>(11)<br>(1-1,81)    |
| <b>2M</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,78 ± 0,38<br>(51)<br>(0,91-2,4)  | 1,85 ± 0,12<br>(6)<br>(1,7-2)      | 1,65 ± 0,40<br>(13)<br>(1,19-2,3)  | 1,61 ± 0,45<br>(7)<br>(1,1-2,3)   | 1,74 ± 0,45<br>(8)<br>(0,91-2,3)   |
| <b>4M</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,94 ± 0,48<br>(38)<br>(1,11-3,2)  | 2,33 ± 0,35<br>(3)<br>(2-2,7)      | 1,95 ± 0,62<br>(10)<br>(1,29-3,2)  | 1,77 ± 0,33<br>(4)<br>(1,43-2,18) | 1,61 ± 0,40<br>(6)<br>(1,11-2,2)   |
| <b>6M</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,96 ± 0,47<br>(27)<br>(1,1-3,1)   | 2,1<br>(1)<br>(2,1-2,1)            | 1,75 ± 0,51<br>(4)<br>(1,2-2,4)    | 1,8 ± 0,43<br>(3)<br>(1,5-2,3)    | 2,26 ± 0,6<br>(6)<br>(1,6-3,1)     |
| <b>9M</b>                    |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,92 ± 0,23<br>(9)<br>(1,5-2,2)    | (0)                                | 2 ± 0<br>(3)<br>(2-2)              | 1,95 ± 0,35<br>(2)<br>(1,7-2,2)   | (0)                                |
| <b>12M</b>                   |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,88 ± 0,35<br>(28)<br>(1,3-2,7)   | 1,6<br>(1)<br>(1,6-1,6)            | 1,9 ± 0,50<br>(6)<br>(1,3-2,7)     | 2 ± 0,29<br>(4)<br>(1,7-2,3)      | 1,87 ± 0,25<br>(4)<br>(1,6-2,2)    |
| <b>18M</b>                   |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,85 ± 0,41<br>(6)<br>(1,5-2,5)    | (0)                                | 1,66 ± 0,28<br>(3)<br>(1,5-2)      | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)           | (0)                                |
| <b>24M</b>                   |                                    |                                    |                                    |                                   |                                    |
| Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 1,74 ± 0,3<br>(17)<br>(1,4-2,5)    | 1,6<br>(1)<br>(1,6-1,6)            | 1,8 ± 0,42<br>(2)<br>(1,5-2,1)     | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)           | 1,7 ± 0,26<br>(3)<br>(1,4-1,9)     |

| <b>T3 ng/ml</b>                                  | <b>34 SG</b>                      | <b>35 SG</b>                     | <b>30-36 SG<br/>PATOLÓGICOS</b>    | <b>RNAT SANOS</b>                 |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>MADRE</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)     | 1,55 ± 0,36<br>(11)<br>(1,1-2,2)  | 1,25 ± 0,17<br>(4)<br>(1,1-1,4)  | 1,53 ± 0,49<br>(20)<br>(0,87-2,83) | 1,45 ± 0,12                       |
| <b>SG CORDON</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 0,57 ± 0,20<br>(11)<br>(0,35-1)   | 0,94 ± 0,50<br>(3)<br>(0,52-1,5) | 0,62 ± 0,71<br>(20)<br>(0,35-3,64) | 0,5 ± 0,18<br><br>(0,14-0,86)     |
| <b>1H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,87 ± 0,57<br>(11)<br>(1-3,2)    | 1,8 ± 0,56<br>(2)<br>(1,4-2,2)   | 0,86 ± 0,40<br>(37)<br>(0,35-2,3)  | 2,63 ± 1,88<br>(32)               |
| <b>24H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,89 ± 0,54<br>(13)<br>(1,16-3,2) | 2,18 ± 0,39<br>(6)<br>(1,7-2,8)  | 0,82 ± 0,46<br>(61)<br>(0,35-2,99) | 2,27 ± 0,74<br>(22)<br>(1,11-3,8) |
| <b>1S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,73 ± 0,39<br>(13)<br>(1,14-2,4) | 1,68 ± 0,32<br>(7)<br>(1,3-2,3)  | 0,98 ± 0,31<br>(69)<br>(0,35-2)    | 1,86 ± 0,75<br><br>(0,36-3,16)    |
| <b>3S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,78 ± 0,48<br>(10)<br>(1,3-2,8)  | 1,8 ± 0,16<br>(7)<br>(1,57-2)    | 1,25 ± 0,39<br>(65)<br>(0,52-2,5)  | 2,25 ± 0,6<br><br>(1,05-3,45)     |
| <b>2M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,85 ± 0,33<br>(10)<br>(1,31-2,4) | 2,05 ± 0,28<br>(7)<br>(1,5-2,4)  | 1,45 ± 0,34<br>(45)<br>(0,79-2,11) | 1,75 ± 0,35<br><br>(1,05-2,45)    |
| <b>4M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 2,08 ± 0,41<br>(8)<br>(1,3-2,8)   | 2,0 ± 0,44<br>(7)<br>(1,3-2,59)  | 1,66 ± 0,39<br>(25)<br>(1,11-2,6)  | 1,75 ± 0,35<br><br>(1,05-2,45)    |
| <b>6M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,72 ± 0,42<br>(7)<br>(1,1-2,4)   | 2,15 ± 0,28<br>(6)<br>(1,8-2,6)  | 1,83 ± 0,44<br>(19)<br>(0,98-3,2)  | 1,75 ± 0,35<br><br>(1,05-2,45)    |
| <b>9M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 1,5<br>(1)<br>(1,5-1,5)           | 1,96 ± 0,25<br>(3)<br>(1,7-2,2)  | 1,75 ± 0,42<br>(13)<br>(1,1-2,5)   | 1,75 ± 0,35<br><br>(1,05-2,45)    |
| <b>12M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,71 ± 0,27<br>(7)<br>(1,4-2,1)   | 2,05 ± 0,34<br>(6)<br>(1,6-2,4)  | 1,81 ± 0,27<br>(22)<br>(1,4-2,4)   | 1,75 ± 0,35<br><br>(1,05-2,45)    |
| <b>18M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 2,3 ± 0,28<br>(2)<br>(2,1-2,5)    | (0)                              | 1,73 ± 0,17<br>(6)<br>(1,5-2)      | 1,68 ± 0,31<br><br>(1,05-2,69)    |
| <b>24M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 1,98 ± 0,38<br>(5)<br>(1,6-2,5)   | 1,58 ± 0,13<br>(5)<br>(1,4-1,7)  | 1,71 ± 0,2<br>(7)<br>(1,4-2)       | 1,68 ± 0,31<br><br>(1,05-2,69)    |

**Tabla 6.** Evolución de los valores de rT3 en los recién nacidos prematuros sanos en función de la edad gestacional.

| rT3 ng/dl        | 30-35 SG sanos | 30 SG         | 31 SG         | 32 SG           | 33 SG         |
|------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|---------------|
| <b>MADRE</b>     |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 46,63 ± 11,39  | 54,7          | 45,41 ± 20,14 | 44,67 ± 11,5    | 38,8 ± 9,01   |
| (n)              | (27)           | (1)           | (4)           | (4)             | (4)           |
| (rango)          | (25,9-74,4)    | (54,7-54,7)   | (30,4-74,4)   | (31,41-59,5)    | (25,9-46,9)   |
| <b>SG CORDON</b> |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 316,3 ± 99,39  | 273,4 ± 70,07 | 316,6 ± 132,5 | 305,01 ± 150,4  | 277,2 ± 35,73 |
| (n)              | (36)           | (4)           | (8)           | (5)             | (5)           |
| (rango)          | (173,4-627,8)  | (173,4-336,3) | (205,5-627,8) | (195-545,1)     | (237,2-323,4) |
| <b>1H</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 219,7 ± 83,2   | 161,85 ± 4,59 | 186,4 ± 53,53 | 163,22 ± 119,27 | 307,5 ± 27,61 |
| (n)              | (24)           | (2)           | (4)           | (5)             | (3)           |
| (rango)          | (76,1-362,8)   | (158,6-165,1) | (135,8-265,9) | (76,1-362,8)    | (286,8-338,9) |
| <b>24H</b>       |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 236,5 ± 62,59  | 216 ± 60,53   | 225,7 ± 54,7  | 211,96 ± 77,58  | 245,5 ± 70,75 |
| (n)              | (50)           | (5)           | (11)          | (7)             | (10)          |
| (rango)          | (93,8-359,2)   | (145-308,6)   | (143,3-303,8) | (93,8-315,3)    | (136,4-359,2) |
| <b>1S</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 127,77 ± 46,18 | 93,52 ± 21,2  | 122,8 ± 22,33 | 119,3 ± 30,58   | 114,4 ± 50,05 |
| (n)              | (48)           | (5)           | (8)           | (7)             | (10)          |
| (rango)          | (60,9-271,4)   | (60,9-114,3)  | (90,1-149,8)  | (78,14-161,9)   | (83,5-243,1)  |
| <b>3S</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 81,14 ± 31,62  | 69 ± 31,06    | 79,25 ± 14,29 | 73,36 ± 33,76   | 78,07 ± 29,25 |
| (n)              | (50)           | (5)           | (11)          | (9)             | (9)           |
| (rango)          | (38-193,6)     | (45,8-121,6)  | (62,2-109,2)  | (38-142,7)      | (40,3-134,7)  |
| <b>2M</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 62,41 ± 18,07  | 81,87 ± 6,83  | 58,41 ± 8,9   | 62,41 ± 18,77   | 73,21 ± 30,1  |
| (n)              | (40)           | (2)           | (8)           | (7)             | (6)           |
| (rango)          | (32,9-106,8)   | (77,04-86,7)  | (43-67)       | (44-92,4)       | (35,8-106,8)  |
| <b>4M</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 43,11 ± 11,56  | 40,06 ± 13,73 | 41,86 ± 13,27 | 43,73 ± 7,02    | 35,13 ± 6,44  |
| (n)              | (29)           | (3)           | (5)           | (3)             | (3)           |
| (rango)          | (24,2-65,1)    | (31,3-55,9)   | (24,2-56,22)  | (37,6-51,4)     | (27,69-38,9)  |
| <b>6M</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 42,08 ± 17,31  | 33,77         | 53,26 ± 15,74 | 28,22 ± 2,9     | 53,29 ± 28,0  |
| (n)              | (27)           | (1)           | (4)           | (3)             | (6)           |
| (rango)          | (25,4-101,6)   | (33,77-33,77) | (35,6-72,81)  | (25,57-31,4)    | (27,58-101,6) |
| <b>9M</b>        |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 34,32 ± 12,42  |               | 45,46 ± 15,26 | 34,7 ± 6,78     |               |
| (n)              | (9)            | (0)           | (3)           | (2)             | (0)           |
| (rango)          | (22,63-55,5)   |               | (27,9-55,5)   | (39,5-29,9)     |               |
| <b>12M</b>       |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 27,35 ± 7,06   | 34,99         | 30,53 ± 5,86  | 28,6 ± 6,17     | 31,35 ± 8,53  |
| (n)              | (28)           | (1)           | (6)           | (4)             | (4)           |
| (rango)          | (13,39-42,3)   | (34,99-34,99) | (25,63-39,5)  | (21,7-35,7)     | (21,59-42,3)  |
| <b>18M</b>       |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 27,59 ± 6,0    |               | 25,82 ± 7,74  | 35,2            |               |
| (n)              | (5)            | (0)           | (2)           | (1)             | (0)           |
| (rango)          | (20,35-35,2)   |               | (20,35-31,3)  | (35,2-35,2)     |               |
| <b>24M</b>       |                |               |               |                 |               |
| Media ± DS       | 30,89 ± 9,6    | 52,5          | 38,95 ± 3,32  | 34              | 24 ± 0,84     |
| (n)              | (15)           | (1)           | (2)           | (1)             | (2)           |
| (rango)          | (14-52,5)      | (52,5-52,5)   | (36,6-41,3)   | (34-34)         | (23,4-24,6)   |

| <b>rT3 ng/dl</b>                                 | <b>34 SG</b>                           | <b>35 SG</b>                           | <b>30-36 SG<br/>PATOLÓGICOS</b>         | <b>RNAT SANOS</b>    |
|--|--|--|---|----------------------|
| <b>MADRE</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)     | 50,83 ± 10,13<br>(10)<br>(36,1-248,3)  | 45,11 ± 5,08<br>(4)<br>(37,5-47,8)     | 47,1 ± 25,62<br>(14)<br>(25,9-118,2)    |                      |
| <b>SG CORDON</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango) | 346,8 ± 89,42<br>(11)<br>(198-489,2)   | 345,06 ± 45,71<br>(3)<br>(300,8-392,1) | 294,2 ± 59<br>(15)<br>(198,8-399,5)     | 224<br><br>(100-501) |
| <b>1H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 242,4 ± 64,4<br>(9)<br>(158,6-349,5)   | 284,3<br>(1)<br>(284,3-284,3)          | 189,7 ± 83,1<br>(19)<br>(60-361,6)      |                      |
| <b>24H</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 241,3 ± 58,86<br>(11)<br>(154,2-335,6) | 278,2 ± 49,97<br>(6)<br>(212,5-337,9)  | 210,3 ± 76,99<br>(38)<br>(105,1-473,2)  | 162 ± 13,02<br>(10)  |
| <b>1S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 147,65 ± 61,14<br>(12)<br>(79,1-271,4) | 155,2 ± 40,22<br>(6)<br>(111,8-222,5)  | 120,0 ± 57,63<br>(46)<br>(27,7-369,3)   | 146<br><br>(34-258)  |
| <b>3S</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 90,47 ± 45,63<br>(9)<br>(57,4-193,6)   | 94,7 ± 34,18<br>(7)<br>(43,97-149,3)   | 88,18 ± 37,95<br>(37)<br>(38,1-234,161) | 90<br><br>(26-290)   |
| <b>2M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 58,57 ± 15,71<br>(10)<br>(32,9-87,9)   | 57,64 ± 15,19<br>(7)<br>(36,7-73,54)   | 75,22 ± 34,73<br>(35)<br>(36,5-204,7)   | 40<br><br>(11-129)   |
| <b>4M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 49,25 ± 14,04<br>(8)<br>(31,23-65,1)   | 41,45 ± 9,59<br>(7)<br>(32,3-57,3)     | 48,25 ± 16,63<br>(15)<br>(25,1-86,1)    | 40<br><br>(11-129)   |
| <b>6M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 35,53 ± 10,01<br>(7)<br>(25,4-54,7)    | 39,38 ± 7,25<br>(6)<br>(26,9-47,3)     | 41,24 ± 13,35<br>(18)<br>(22,6-72,8)    | 40<br><br>(11-129)   |
| <b>9M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)        | 25,5<br>(1)<br>(25,5-25,5)             | 25,86 ± 5,41<br>(3)<br>(22,63-32,11)   | 32,41 ± 6,97<br>(12)<br>(20,8-41,7)     | 40<br><br>(11-129)   |
| <b>12M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 23,08 ± 8,32<br>(7)<br>(13,39-39,5)    | 24,36 ± 3,4<br>(6)<br>(21,69-30,6)     | 30,16 ± 5,81<br>(22)<br>(17,43-41,7)    | 40<br><br>(11-129)   |
| <b>18M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 25,5 ± 3,43<br>(2)<br>(23,12-27,98)    | (0)                                    | 25,12 ± 7,74<br>(6)<br>(13,43-34,6)     | 33<br><br>(15-71)    |
| <b>24M</b><br>Media ± DS<br>(n)<br>(rango)       | 29,86 ± 7,32<br>(5)<br>(22,9-40)       | 25,42 ± 8,93<br>(4)<br>(14-35,7)       | 18,04 ± 9,67<br>(5)<br>(9,07-33,4)      | 33<br><br>(15-71)    |

**Tabla 7:** Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral exclusiva. Datos expresados por Kg de peso y día.

| DÍA            | Volumen (ml) | µg Yodo               |
|----------------|--------------|-----------------------|
| 1              | 97           | 0,2                   |
| 2              | 125          | 0                     |
| 3              | 132          | 0,2                   |
| 4              | 140          | 0                     |
| 5 y siguientes | 165          | 0,2 (a días alternos) |

**Tabla 8:** Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral-oral (Pre-Adapta®: 8,8-10 µg/l/100ml). Datos expresados por Kg de peso y día.

| DÍA | PARENTERAL   |         | ORAL         |           | TOTAL   |            |
|-----|--------------|---------|--------------|-----------|---------|------------|
|     | Volumen (ml) | µg Yodo | Volumen (ml) | µg Yodo   | Volumen | µg Yodo    |
| 1   | 65           | 0,2     | 0            | 0         | 65      | 0,2        |
| 2   | 82           | 0       | 20           | 1,76-2    | 102     | 1,76-2     |
| 3   | 90           | 0,2     | 30           | 2,64-3    | 120     | 2,84-3,2   |
| 4   | 92           | 0       | 40           | 3,52-4    | 132     | 3,52-4     |
| 5   | 92           | 0,2     | 50           | 4,4-5     | 142     | 4,6-5,2    |
| 6   | 90           | 0       | 60           | 5,28-5    | 150     | 5,28-5     |
| 7   | 72           | 0,2     | 80           | 7,04-8    | 152     | 7,24-8,2   |
| 8   | 60           | 0       | 100          | 8,8-10    | 160     | 8,8-10     |
| 9   | 45           | 0,2     | 120          | 10,56-12  | 165     | 10,76-12,2 |
| 10  | 20           | 0       | 150          | 13,2-15   | 170     | 13,2-15    |
| 11  | 0            | 0       | 175          | 15,4-17,5 | 175     | 15,4-17,5  |

**Tabla 9:** Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral-oral (Alprem®: 7-15 µg/l/100ml). Datos expresados por Kg de peso y día.

| DÍA | PARENTERAL   |         | ORAL         |             | TOTAL   |             |
|-----|--------------|---------|--------------|-------------|---------|-------------|
|     | Volumen (ml) | µg Yodo | Volumen (ml) | µg Yodo     | Volumen | µg Yodo     |
| 1   | 65           | 0,2     | 0            | 0           | 65      | 0,2         |
| 2   | 82           | 0       | 20           | 1,4-3       | 102     | 1,4-3       |
| 3   | 90           | 0,2     | 30           | 2,1-4,5     | 120     | 2,3-4,7     |
| 4   | 92           | 0       | 40           | 2,8-6       | 132     | 2,8-6       |
| 5   | 92           | 0,2     | 50           | 3,5-7,5     | 142     | 3,7-7,7     |
| 6   | 90           | 0       | 60           | 4,2-9       | 150     | 4,2-9       |
| 7   | 72           | 0,2     | 80           | 5,6-12      | 152     | 5,8-12,2    |
| 8   | 60           | 0       | 100          | 7-15        | 160     | 7-15        |
| 9   | 45           | 0,2     | 120          | 8,4-18      | 165     | 8,6-18,2    |
| 10  | 20           | 0       | 150          | 10,5-22,5   | 170     | 10,5-22,2   |
| 11  | 0            | 0       | 175          | 12,25-26,25 | 175     | 12,25-26,25 |

**Tabla 10:** Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición enteral exclusiva. Datos expresados por Kg de peso y día.

| DÍA | Volumen (ml) | µg Yodo    |            |
|-----|--------------|------------|------------|
|     |              | Pre-Adapta | Alprem     |
| 1   | 48           | 4,22-4,8   | 3,36-7,2   |
| 2   | 72           | 6,34-7,2   | 5,04-10,8  |
| 3   | 96           | 8,45-9,6   | 6,72-14,4  |
| 4   | 120          | 10,56-12   | 8,4-18     |
| 5   | 144          | 12,67-14,4 | 10,08-21,6 |
| 6   | 168          | 14,78-16,8 | 11,76-25,2 |
| 7   | 170          | 14,96-17   | 11,9-25,5  |