

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-
TIROIDEA EN 117 RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO DE MENOS DE TREINTA
SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL**

MARÍA CLEMENTE LEÓN

Barcelona, 2003

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

**ESTUDIO DE LA FUNCIÓN
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA
EN 117 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
DE MENOS DE TREINTA SEMANAS DE
EDAD GESTACIONAL**

Tesis doctoral presentada por:

MARÍA CLEMENTE LEÓN

para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirigida por los Doctores:

Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano

Dra. Neus Potau Vilalta

Barcelona, 2003

Don Antonio Carrascosa Lezcano, Profesor titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universitat Autònoma de Barcelona, Jefe del servicio de Pediatría del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón de Barcelona y

Doña Neus Potau Vilalta, Jefe del Laboratorio Hormonal del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebrón de Barcelona

CERTIFICAN

Que María Clemente León, Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universidad de Valencia ha realizado bajo nuestra dirección la presente Tesis Doctoral, titulada *“Función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en 117 recién nacidos pretérmino de menos de treinta semanas de edad gestacional”*. El mencionado trabajo se encuentra en condiciones de ser presentado como Tesis para otorgar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Barcelona, 28 de Abril del 2003

Fdo. **Antonio Carrascosa Lezcano**

Fdo. **Neus Potau Vilalta**

AGRADECIMIENTOS

Al **Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**, Jefe del Servicio de Pediatría del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, director de esta tesis, por la confianza depositada en mí, por darme la oportunidad de formar parte de su grupo, por su amistad. Quiero agradecerle su extraordinario apoyo y consejo en la elaboración de esta tesis.

A la **Dra. Neus Potau Vilalta**, jefa del Laboratorio Hormonal del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, directora de esta tesis, quien ha realizado todos los ensayos hormonales de este estudio.

Al **Dr. Miquel Gussinyer**, Jefe Clínico del servicio de Pediatría del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por todo lo que me ha enseñado y por lo que todavía me tiene que enseñar. Por su estímulo constante. Quiero agradecerle su amistad e incondicional apoyo.

Al **Dr. Jordi Almar**, Jefe Clínico del Servicio de Neonatología del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su ayuda en la recogida de muestras y en el control clínico de los recién nacidos. Por su carácter afable que ha hecho más fácil el trabajo.

Al **Dr. Diego Yeste**, médico adjunto del Servicio de pediatría del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su colaboración y ayuda durante estos años.

Al equipo de enfermería de la Unidad de Neonatología y del Laboratorio Hormonal del hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, por su imprescindible colaboración en la extracción y procesamiento de las muestras.

A Josep Picas, mi compañero, que también ha formado parte de este trabajo, por su extraordinaria capacidad de trabajo, su minuciosidad, su dedicación y por todo su apoyo y cariño.

A Norma Irene, Sandra Gussinyer, Susana Sadino, Sandra Betancour y Alejandra Copil por hacer más agradable el trabajo, por las comidas y los cafés, por los nervios compartidos y por los buenos momentos. A Lali Armengol y Mila Losada por el espacio compartido.

A los residentes de Pediatría, por los buenos y malos ratos que hemos pasado juntos.

A los familiares de los recién nacidos que permitieron que sus hijos formaran parte del estudio y que acudieron a los controles clínicos posteriores.

Quiero expresar mi agradecimiento a todos los compañeros que de uno u otro modo han contribuido a la realización de este trabajo.

A Josep

A mis padres Carmen y Miguel

A mis hermanos Miguel y Jordi

A Miguel Clemente, Angeles Moreno, Maximino León,

María Aparicio y Juan Bautista Aparicio.

Por su cariño, por lo que me enseñaron y por su entrañable recuerdo.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Páginas

I. INTRODUCCIÓN	1
II. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO	
-HIPOFISARIO-TIROIDEA (HHT).....	7
1. <u>FISIOLOGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO (HHT)</u>	
1.1. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	9
1.2. TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	11
1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS.....	14
1.4. REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN HHT.....	15
2. <u>DESARROLLO ANATÓMICO Y FUNCIONAL DEL EJE HHT EN EL</u>	
<u>FETO Y EL RECIÉN NACIDO</u>	
2.1. FETO.....	18
2.1.1. Glándula tiroidea.....	18
2.1.2. Hipotálamo-hipófisis.....	20
2.1.3. Hormonas tiroideas en la circulación fetal.....	21
2.1.4. Metabolismo de las hormonas tiroideas en el feto.....	25
2.2. FUNCIÓN PLACENTARIA.....	27
2.3. RECIÉN NACIDO A TÉRMINO.....	29
3. <u>FUNCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL FETO Y EN EL</u>	
<u>RECIÉN NACIDO</u>	
3.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....	32
3.2. PULMÓN.....	34
3.3. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO.....	34
3.4. OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS.....	34

4. <u>FUNCIÓN HHT EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO (RNPT)</u>	35
4.1. ESTUDIOS PREVIOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN RNPT.....	39
4.2. POSIBLES IMPLICACIONES DE LA HIPOTIROXINEMIA DEL RNPT.....	45
4.3. TRATAMIENTO DE LA HIPOTIROXINEMIA DE LA PREMATURIDAD...	50
III. OBJETIVOS	55
IV. PACIENTES Y MÉTODOS	59
1. <u>DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO</u>	61
2. <u>PACIENTES</u>	
2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	61
2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	61
2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN EDAD	
GESTACIONAL Y SEXO.....	62
2.4. DATOS ANTOPOMÉTRICOS.....	63
2.5. FACTORES PRENATALES.....	63
2.6. TIPO DE PARTO.....	64
2.7. CATEGORIZACIÓN POR PATOLOGÍAS.....	64
2.8. CATEGORIZACIÓN POR AGENTES TERAPÉUTICOS	66
2.9. VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS	
AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.....	66
2.10. VALORACIÓN DE LA INFLUNCIA DE FACTORES	
PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.....	69
3. <u>MÉTODOS</u>	
3.1. OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUÍNEAS.....	71
3.2. TIEMPOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA.....	71
3.3. TÉCNICAS DE ANÁLISIS HORMONAL.....	72

3.4. VALORES DE REFERENCIA. GRUPO CONTROL.....	75
4. <u>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</u>	
4.1. VARIABLES.....	79
4.2. COMPARACIONES ENTRE GRUPOS.....	79
V. RESULTADOS.....	81
1. <u>FUNCIÓN HHT EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL</u>	83
1.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS POR SEMANAS DE GESTACIÓN (SG).....	84
1.1.1. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 29 SG.....	84
1.1.2. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 28 SG.....	86
1.1.3. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 27 SG.....	88
1.1.4. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 26 SG.....	90
1.1.5. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 25 SG.....	92
1.1.6. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 24 SG.....	94
1.2. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE T4 LIBRE, TSH Y rT3 EN CADA TIEMPO SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL.....	96
1.3. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN CADA TIEMPO EN LOS DOS GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL VALORADOS: 27-29 Y 24-26 SG.....	107
1.3.1. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 27-29 SG.....	107
1.3.2. Valores de hormonas tiroideas en RNPT de 24-26 SG.....	111
1.3.3. Comparación de los valores de hormonas tiroideas entre los dos grupos de edad gestacional.....	114
2. <u>COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RNPT DE 27-29 Y DE 24-26 SG CON LOS RNPT DEL GRUPO CONTROL</u>	120

2.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 27-29 Y 24-26 SG.....	120
2.1.1. Comparación de los valores de T4L, TSH y rT3 entre el grupo control y los RNPT de 27-29 semanas de edad gestacional.....	120
2.1.2. Comparación de los valores de T4L, TSH y rT3 entre el grupo control y los RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional.....	126
2.1.3. Comparación de los valores de T3 entre el grupo control y los RNPT de 24 a 29 semanas de edad gestacional	132
2.1.4. Evolución de los cocientes T4/rT3 y T4L/TSH en el grupo control y en los RNPT de 27-29 y 24-26 SG.....	133
2.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS RNPT EN GRUPOS: NORMOTIROXINÉMICOS E HIPOTIROXINÉMICOS.....	141
2.3. CLASIFICACIÓN DE LA HIPOTIROXINEMIA.....	145
2.4. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT NORMOTIROXINÉMICOS EN CADA TIEMPO.....	149
2.5. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE T4 LIBRE ENTRE - 2 DS Y +2 DS DE LA MEDIA DEL GRUPO CONTROL, EN CADA TIEMPO EVALUADO.....	157
 3. <u>INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES</u> <u>TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DEL RNPT</u>	
3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT SANOS.....	160
3.2. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT CON PATOLOGÍA.....	164
3.2.1. Influencia de la patología y de los agentes terapéuticos en los RNPT de 27-29 SG.....	166
3.2.2. Influencia de la patología y de los agentes terapéuticos en los RNPT de 24-26 SG.....	174
3.3. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT FALLECIDOS....	182

3.4. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE FACTORES MATERNOS Y PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.....	185
VI. DISCUSIÓN.....	189
1. <u>VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL.....</u>	194
2. <u>COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RNPT DE 27-29 SG Y 24-26 SG CON LOS RNPT DEL GRUPO CONTROL</u>	
2.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 27-29 Y 24-26 SG.....	199
2.2. ESTUDIO DE LA HIPOTIROXINEMIA.....	204
2.3. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT NORMOTIROXINÉMICOS.....	206
2.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE T4L ENTRE -2 DS Y +2 DS DE LA MEDIA DEL GRUPO CONTROL.....	207
3. <u>INFLUENCIA DE LAPATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN DEL EJE HHT</u>	
3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT SANOS.....	209
3.2. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT CON PATOLOGÍA.....	211
3.3. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES MATERNOS Y PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA.....	223
VII. CONCLUSIONES.....	227
VIII. APÉNDICE.....	233
IX. BIBLIOGRAFÍA.....	239

ABREVIATURAS

AMP _C	AMP cíclico
DIT.....	diyodotirosina
DRG.....	distres respiratorio grave
DS.....	desviación estándar
ECN.....	enterocolitis necrotizante
EPCP.....	enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad
FSH.....	hormona estimulante del folículo
GH.....	hormona de crecimiento
GRH.....	hormona liberadora de GH
HCG.....	hormona gonadotrofina coriónica
HHT.....	hipotálamo-hipofisario-tiroidal (eje)
HT.....	hormonas tiroideas
HIV.....	hemorragia intraventricular
LH.....	hormona lútea
MIT.....	monoyodotirosina
PCA.....	persistencia del conducto arterioso
RN.....	recién nacido
RNAT.....	recién nacido a término
RNPT.....	recién nacido pretérmino
RIA.....	radioinmunoensayo
rT3.....	triyodotironina inversa
SG.....	semanas de gestación
SNC.....	sistema nervioso central
T2.....	diyodotironina

T3.....triyodotironina
T4.....tetrayodotironina
T4L.....tetrayodotironina libre
TBG.....globulina ligadora de hormonas tiroideas
TBPA.....prealbúmina ligadora de hormonas tiroideas
TRH.....hormona liberadora de tiotropina
TSH.....hormona estimulante del tiroides

I. INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas intervienen en la regulación de numerosos procesos metabólicos, desempeñando un importante papel durante el desarrollo embrionario, fetal y postnatal.

El aumento en los últimos años de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) ha motivado el interés por el estudio de la función tiroidea en esta población y a investigar las posibles implicaciones de la prematuridad en la adaptación a la vida extrauterina de un sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo todavía no completamente maduro.

La maduración del sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo se produce progresivamente durante el desarrollo embrionario y fetal, no siendo funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación^{1,2,3,4}.

El desarrollo anatómico y la embriogénesis del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se producen a lo largo del primer trimestre de la gestación. Durante este tiempo el feto es totalmente dependiente del paso trasplacentario de hormonas tiroideas maternas. El tiroides fetal es capaz de concentrar yodo y sintetizar yodotironina a partir de los 70 días de gestación.

A partir del segundo trimestre ya se detectan en plasma hormonas tiroideas de síntesis fetal, aumentando progresivamente estos niveles hasta el final de la gestación. Con el parto prematuro queda interrumpida esta maduración intraútero. Es por lo tanto interesante el estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en esta población, dadas las posibles implicaciones de su inmadurez para un recién nacido que debe adaptarse a la vida extrauterina y completar el desarrollo de sus diferentes órganos y sistemas.

Estudios previos de la función tiroidea en RNPT ^{5,6,7,8} han puesto de manifiesto que el RNPT presenta desde el momento del nacimiento hasta varias semanas después (4-6 semanas) niveles de hormonas tiroideas inferiores a la de los recién nacidos a término (RNAT). A este fenómeno se le conoce como hipotiroxinemia transitoria del RNPT.

Es actualmente motivo de controversia si la hipotiroxinemia transitoria es un mecanismo de adaptación a la vida extrauterina y a la patología frecuente en esta población, o si por el contrario es una situación de verdadero hipotiroidismo, que por lo tanto sería subsidiaria de tratamiento sustitutivo.

En cuanto a las posibles repercusiones de la hipotiroxinemia tanto a corto como a largo plazo, diversos trabajos correlacionan la hipotiroxinemia neonatal severa con una mayor morbilidad y con mayor disfunción psicomotriz.

En relación a la posible correlación entre la hipotiroxinemia neonatal y la disfunción en el desarrollo psicomotor, es difícil establecer si se trata de una simple asociación o si la hipotiroxinemia puede contribuir a las secuelas neurológicas de estos pacientes⁹. Aunque los estudios publicados ^{10,11} tienen en cuenta una serie de factores de confusión posibles, tanto perinatales como postnatales, pueden existir otros factores de confusión no identificados. Por todo ello se han realizado diversos estudios en los que se evalúa y compara el desarrollo psicomotor de RNPT tratados y no tratados con hormonas tiroideas. Sin embargo todos estos estudios incluyen a los pacientes en el grupo placebo o de tratamiento sin tener en cuenta la función tiroidea previa del RNPT, por lo que pueden ser tratados pacientes con normofunción.

Otro problema que plantea el estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en esta población de RNPT, es la necesidad de definir grupos control de pacientes exentos de patología. No queda claramente establecido por debajo de que niveles plasmáticos de hormonas tiroideas debe considerarse una función tiroidea insuficiente para el desarrollo normal del RNPT. Además, estos posibles puntos de corte pueden no tener los mismos valores a lo largo de las primeras semanas de vida, ya que en los RNAT se observan variaciones en los niveles de hormonas tiroideas, con un máximo durante las primeras horas de vida y una disminución progresiva hasta alcanzar a lo largo de los primeros seis meses de vida los valores propios de la infancia.

Por otra parte, no todos los recién nacidos pretérmino han de presentar una función tiroidea similar, dado que esta puede verse modificada por múltiples factores (grados diferentes de inmadurez, agentes terapéuticos, procesos patológicos y sobrecarga/déficit de yodo, entre otros).

En un trabajo previo de nuestro grupo¹², en el que se evaluó longitudinalmente la función tiroidea de RNPT de 30-35 semanas de gestación, observamos que:

- Los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación presentan valores de hormonas tiroideas similares a los de los RNAT sanos a partir de las 24 horas de vida.
- En los RNPT de 30-35 semanas de gestación con patología se distinguen dos grupos de pacientes: unos con una función normal y otros con hipotiroxinemia, normalizándose todos ellos a partir de las tres semanas de vida.

Existen pocos datos de estudios longitudinales de la función tiroidea en el gran prematuro. Los estudios realizados recogen un número pequeño de RNPT de menos de 30 semanas y sólo realizan un seguimiento durante las primeras semanas de vida. Sólo dos estudios ^{8,13} recogen un número importante (100 y 128) de recién nacidos de menos de treinta semanas, pero el tiempo de seguimiento es corto (8 semanas y 14 días).

Con estos antecedentes el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la función tiroidea de forma longitudinal en un grupo de RNPT más inmaduros, de 24-29 semanas de gestación (ambas inclusive) y relacionarla con el grado de inmadurez y la presencia de patología.

Con este trabajo queremos contribuir al conocimiento de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en el gran inmaduro y de las posibles implicaciones de una hipofunción para el posterior desarrollo del recién nacido. Quisiéramos contribuir también a clarificar si existen o no determinados grupos de riesgo dentro de esta población.

II. BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN
HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA

1. FISIOLOGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO

1.1. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas se sintetizan en la glándula tiroides.

APORTE DE YODO

Para la síntesis de hormonas tiroideas es necesario un adecuado aporte de yodo exógeno, que se obtiene a partir de los alimentos y del agua. El contenido de yodo en el agua varía ampliamente en función de la localización geográfica: en las zonas no bociógenas es de 2-15 $\mu\text{g/l}$ y en las zonas bociógenas de 0,1-2 $\mu\text{g/l}$ ¹⁴.

El tiroides fetal depende de la transferencia de yodo materno a través del yodo plasmático materno y mediante la desyodación placentaria de T4.

En los recién nacidos y lactantes la ingesta de yodo depende del contenido de yodo la leche materna o de las fórmulas artificiales. En las zonas con cretinismo endémico el contenido de yodo de la leche materna puede ser inferior a 1,5 $\mu\text{g/dl}$, mientras que en zonas no bociógenas el contenido medio es de 7-9 $\mu\text{g/dl}$ (según estudios europeos^{15,16}) y de 14-18 $\mu\text{g/dl}$ (en estudios americanos¹⁷). La mayoría de las fórmulas artificiales contienen menos yodo que la leche materna^{15,18}, pero no se han encontrado diferencias en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas en los RNPT alimentados con lactancia materna o con fórmula artificial¹⁶. Estudios recientes no muestran que el aumento de la suplementación con yodo de las fórmulas para recién nacidos pretérmino (RNPT) tenga efecto en los niveles de hormonas tiroideas en el periodo neonatal¹⁹.

Actualmente se recomienda un aporte de yodo de 30 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ en los RNPT y de 15 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ en los RNAT. Para los lactantes de 0 a los 6 meses de edad se recomienda un aporte de yodo de 110 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ y para los de 7-12 meses de 130 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ ^{15,20,21}.

El yodo alimentario se absorbe en la mucosa gástrica en forma de yoduro. El yoduro plasmático es captado por la glándula tiroidea y el resto de yoduro circulante es eliminado por orina. El yoduro liberado del metabolismo de las hormonas tiroideas en los diversos tejidos vuelve a la circulación sanguínea y puede ser reutilizado por la glándula tiroidea.

SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS

En la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la célula folicular se distinguen siete fases:

1. Captación del yodo: captación de yoduro contra gradiente electroquímico. Se trata de un mecanismo de transporte activo dependiente de ATP mediante proteína cotransportadora Na^+/I^- .
2. Síntesis de tiroglobulina.
3. Oxidación y organificación del yoduro: oxidación por las tioperoxidasas. Yodación de los restos tirosílicos de la tiroglobulina, dando lugar a la MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina).
4. Conjugación de las yodotirosinas para formar la tetrayodotironina (T4) y la triyodotironina (T3): el acoplamiento de dos residuos DIT dará lugar a la T4 y de un residuo DIT y un residuo MIT dará lugar a la T3.

5. Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide: las hormonas tiroideas se almacenan en el coloide formando parte de la tiroglobulina.
6. Endocitosis del coloide e hidrólisis de la tiroglobulina con liberación de MIT, DIT, T3 y de T4.
7. Deshalogenación de MIT y DIT con reciclaje intratiroideo de yodo.

1.2. TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas circulan en el plasma en su mayor parte ligadas a las proteínas de transporte, globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG), prealbúmina ligadora de hormona tiroidea (TBPA) y albúmina. Las proteínas transportadoras presentan una mayor afinidad por la T4 que por la T3, por lo que la proporción T4 libre/T4 total (alrededor del 0,05 %) es menor que la proporción T3 libre/T3 total (alrededor del 0,4 %)²². Aproximadamente el 70 % de la T4 circulante está unida a TBG. La TBPA transporta el 15-20 % de la T4 y la albúmina el 5-10 %.

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.

El 80% de la T3 circulante en el adulto y casi toda la rT3 se producen por generación periférica a partir de la T4. El 20 % restante de la T3 procede de la síntesis intratiroidea . En el recién nacido no está totalmente aclarada la contribución relativa de los tejidos periféricos y la glándula tiroidea a la producción total de T3⁵.

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

1. Desyodación progresiva
2. Reacciones de glucuronación y sulfatoconjugación
3. Desaminación y descarboxilación de la cadena lateral de alanina
4. Ruptura del puente de oxígeno

1. DESYODACIÓN DE YODOTIRONINAS

La vía principal de metabolización de las hormonas tiroideas es la desyodación. Esta vía es además importante porque permite la regulación de la bioactividad de las hormonas tiroideas²³.

Se conocen tres enzimas capaces de catalizar las reacciones de desyodación:

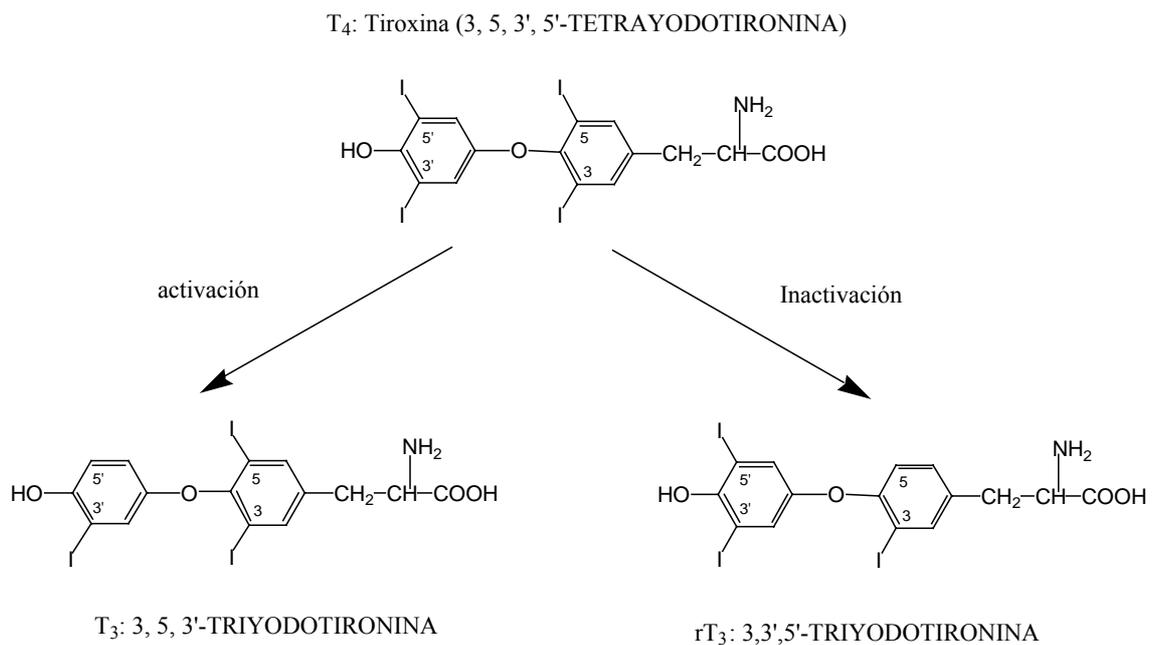
- 5'-yodotironina desyodasa tipo I: cataliza las desyodaciones de los anillos externo e interno de las yodotironinas. Se expresa en hígado, riñón, tiroides e hipófisis. Se atribuye a este enzima la generación en el hígado de la mayor parte de la T3 circulante.

La monodesyodación del anillo externo (fenólico) de la T4 produce T3. La monodesyodación del anillo interno (alanínico) de la T4 da lugar a la formación de rT3 (Figura 1). La rT3 presenta una afinidad por el receptor nuclear inferior a la T4 por lo que la formación de rT3 es una reacción de inactivación. Este enzima también cataliza la desyodación de sulfatoconjugados de T4, T3 y rT3⁵.

- 5'-yodotironina desyodasa tipo II: sólo actúa sobre el anillo externo (fenólico), y no sobre el interno. Se expresa en cerebro, hipófisis, tiroides, placenta, tejido graso pardo, corazón y músculo esquelético^{5,24}. Actúa sobre

la T4 y sobre la rT3 dando lugar a T3 y T2 respectivamente. Es responsable de la síntesis de hasta un 80 % de la T3 presente en el SNC²⁵.

Figura 1: Fórmulas químicas de las hormonas tiroideas, T4 (tiroxina) y T3 (triyodotironina) y de su metabolito inactivo rT3 (T3 inversa).



- 5'-yodotironina desyodasa tipo III: cataliza la desyodación del anillo interno de las yodotironinas. Se encuentra en cerebro, placenta y músculo esquelético. Transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2.

2. REACCIONES DE GLUCURONACIÓN Y SULFATOCONJUGACIÓN

La conjugación de anillo fenólico de las yodotironinas aumenta su solubilidad facilitando su eliminación urinaria y biliar²⁶.

1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas producen sus efectos biológicos fundamentalmente controlando la expresión de genes sensibles a ellas. La afinidad de la T4 por los receptores nucleares es muy baja. La T4 se convierte intracelularmente en T3 por monodesyodación (desyodasa tipo II). En la actualidad se admite que la T4 pueda considerarse como una prohormona, al menos para aquellos efectos que se derivan de su interacción con el receptor nuclear. Se desconoce si ocurre lo mismo para aquellos efectos que puedan derivarse de la unión a otros receptores^{14,60} (citoplasmáticos, de membrana, mitocondriales). Estos mecanismos de acción adicionales mediados por receptores no nucleares son motivo de investigación en la actualidad^{27,28,29}.

Mediante su unión al receptor nuclear, la T3 regula la expresión de una serie de genes que codifican para proteínas de funciones fisiológicas muy diversas: proteínas de mielina, proteínas implicadas en la adhesión y migración celular, proteínas de señalización, componentes del citoesqueleto, proteínas mitocondriales, factores de transcripción etc...¹⁴⁶.

Existen varias isoformas del receptor de T3, que son a su vez productos de dos genes denominados TR α y TR β localizados en distintos cromosomas. Existen al menos cuatro isoformas distintas, una de ellas producto del gen α (TR α 1) y las otras tres producto del gen β (TR β 1, TR β 2 y TR β 3). Se desconoce la función de la existencia de varias moléculas receptoras, el papel fisiológico de cada una de ellas y su contribución individual a los diversos efectos de las hormonas tiroideas; los trabajos realizados con animales modificados genéticamente están aportando información a este respecto¹⁴⁷.

1.4. REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA

La función de la glándula tiroides es controlada por mecanismos extrínsecos, principalmente la TSH, y por mecanismos intrínsecos (autorreguladores).

MECANISMOS EXTRÍNSECOS

La TSH es una glucoproteína segregada por las células tirotropas adenohipofisarias. Está compuesta por dos cadenas, α y β . La cadena alfa es idéntica a la de la LH, FSH y HCG. La cadena β es la reconocida por el receptor de membrana del tirocito. Ambas cadenas deben estar unidas para que la hormona tenga actividad biológica.

La TSH aumenta la captación de yoduro y la síntesis de tiroglobulina, su yodación y acoplamiento, la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su proteólisis. Una estimulación crónica por TSH aumenta la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio.

La producción de TSH por las células tirotropas adenohipofisarias está regulada por factores supresores y estimuladores.

Control supresor:

Ejercido por las hormonas tiroideas. Existe un mecanismo de retroalimentación negativo de asa corta, ejercido a través del receptor nuclear para la T3. La T3 intracelular procede fundamentalmente de la monodesyodación local de la T4 libre procedente del plasma. Por ello la producción de TSH está más relacionada con la T4 libre circulante que con la T3. La interacción de la T3 con su receptor nuclear TR β 2

inhibe la expresión del gen de la TSH. La T3 también es capaz de disminuir el número de receptores para la TRH de las células tirotropas.

Aunque la acción supresora de las hormonas tiroideas se ejerce mayoritariamente en las células tirotropas, la T3 también actúa en el núcleo de las células hipotalámicas productoras de TRH (hormona liberadora de tirotropina), mediante un mecanismo de retroalimentación de asa larga, inhibiendo su secreción.

Control estimulador

Ejercido por la TRH, que es un tripéptido modificado (piro-glu-his-pro-NH₂)²², producido por la neuronas hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular. Llega hasta la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario.

La TRH actúa sobre receptores de membrana, estimulando tanto la síntesis como la secreción de TSH. Se considera que la función de la TRH es fijar el punto de ajuste del mecanismo de retroalimentación negativo hipófiso-tiroideo³⁰.

Además de la TRH, otros factores hipotalámicos como la dopamina y la somatostatina pueden inhibir la secreción de TSH, pero sus efectos son de menor cuantía que el de la TRH. La noradrenalina y la serotonina también pueden inhibir la secreción de TSH. Los glucocorticoides también pueden afectar la secreción de TSH hipofisaria^{31,85}.

AUTORREGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroides es capaz de regular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormonas que sintetiza independientemente de la TSH. Si por una administración aguda de yodo las cantidades circulantes de este elemento se hacen 10-

100 veces superiores a las habituales, se reduce la formación de AMP_c en respuesta a la TSH, disminuyéndose la síntesis de hormonas tiroideas y permitiendo mantener constantes los depósitos de hormonas tiroideas en el tiroides. Este fenómeno se conoce como efecto Wolff-Chaikoff³². Este efecto generalmente es transitorio, porque la glándula tiroidea normal dispone de un mecanismo de escape de este efecto inhibitorio, consistente en la reducción del transporte activo de yodo a los pocos días de la sobrecarga yodada. De este modo, la concentración intratiroidea de yodo disminuye por debajo de la concentración inhibitoria y se alcanza una nueva situación de equilibrio, secretando la misma cantidad de hormonas que con anterioridad al bloqueo.

Gracias a estos mecanismos la glándula tiroidea, ante una sobrecarga yodada, evita primero el hipertiroidismo y posteriormente, por el mecanismo de escape, evita el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado.

En el feto y en los recién nacidos este mecanismo de escape no se encuentra completamente desarrollado³³, de modo que la exposición a un exceso de yodo intraútero o tras el nacimiento (exposición a antisépticos yodados) puede llevar a una situación de hipotiroidismo. El riesgo de bloqueo del tiroides del recién nacido por la sobrecarga yodada depende de la duración e intensidad de la misma, de la madurez del tiroides (mayor susceptibilidad en los RNPT) y de la presencia o no de un déficit nutricional de yodo materno.

La glándula tiroidea también es capaz de responder a una disminución del yoduro circulante independientemente de la TSH. Cuando disminuye el yoduro circulante, aumenta su captación por el tiroides, la relación T3 y T4 en la glándula y la vascularización tiroidea³.

2. DESARROLLO ANATÓMICO Y FUNCIONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

2.1. FETO

El desarrollo anatómico del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se produce durante el primer trimestre de la gestación. Posteriormente madura progresivamente y no empieza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación. Es el aporte materno el que permite al embrión y feto mantener niveles adecuados de hormonas tiroideas durante la primera mitad de la gestación y hasta la maduración completa del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo ^{1,3,34}. Este aporte materno no se ve interrumpido cuando la glándula fetal comienza a secretar hormonas, sino que contribuye al aporte total de T4 a los tejidos fetales.

2.1.1. GLÁNDULA TIROIDEA

El primordio de la glándula tiroidea puede identificarse en el embrión a los 16-17 días de gestación. Es de origen endodérmico y se forma a partir de un apéndice entre la primera y la segunda bolsas branquiales. Alrededor de la cuarta semana de gestación se produce una migración caudal siguiendo el conducto tirogloso. La forma bilobulada de la glándula tiroidea es apreciable a la 6ª semana de gestación. A los 40-50 días se rompe el pedúnculo de anclaje y alcanza su localización anatómica definitiva en la región anterior del cuello. La glándula aumenta de peso progresivamente hasta alcanzar unos 5 mg al final del primer trimestre. A partir de la 12ª semana empieza a aumentar de

peso aceleradamente, alcanzando unos 100-300 mg a las 20 semanas y unos 200-600 mg hacia las 24 semanas. En el recién nacido a término suele pesar entre 1 y 3 gramos.

Histológicamente pueden distinguirse tres fases en el desarrollo del tiroides:

- Etapa precoloidal: 6 -10 semanas.
- Inicio de la etapa coloidal: entre las 10-12 semanas. Las células foliculares tiroideas y la formación de coloide ya se aprecian histológicamente en la 10ª semana de gestación.
- Fase de crecimiento folicular: a partir de las 12 semanas se van formando folículos en toda la glándula. En el RNAT el tiroides contiene folículos bien formados y llenos de coloide.

Todas las fechas son meramente indicativas, apreciándose una gran variabilidad individual.

La tiroglobulina puede identificarse por inmunofluorescencia en la glándula tiroidea desde la 4ª semana de gestación, pero la tiroglobulina madura no se encuentra hasta después de la formación de los folículos y de la presencia en ellos de coloide, a lo largo de la segunda mitad del embarazo.

La captación de yodo por las células foliculares tiroideas, se inicia desde la 8ª-10ª semana, y es muy baja hasta la 18ª-22ª semana. A partir de la 18ª-22ª semana la captación de yoduro empieza a aumentar, produciéndose un incremento rápido a partir de la 23ª-24ª semana^{2,84}. Existe muy poca información de cómo es la captación de yodo entre las 24 semanas y el término. Los distintos estudios realizados demuestran una gran variabilidad individual y parece ser que la captación por gramo de tejido tiroideo es más

alta a la mitad de la gestación que a término, pero muy inferior a la captación durante los primeros días postnatales³.

La síntesis y secreción de T4 y en menor medida de T3 se produce a partir de la 12ª semana de gestación. Sin embargo es escasa la producción de hormonas tiroideas por el feto antes de las 18-20 semanas de gestación^{2,47,59}.

2.1.2. HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS

La hipófisis anterior deriva de una evaginación ectodérmica del techo de la orofaringe primitiva (bolsa de Rathke) que crece en sentido caudo-craneal. En la quinta semana de gestación la bolsa de Rathke contacta con un divertículo del tercer ventrículo cerebral, el proceso infundibular, que crece ventralmente y dará lugar a la neurohipófisis. En la 12ª semana la conexión bucal se oblitera por el hueso esfenoideal en desarrollo y la hipófisis queda parcialmente encapsulada en la cavidad ósea de la silla turca.

Los gránulos secretores aparecen en las células hipofisarias en diferenciación en la 10ª-12ª semana de gestación. La secreción de TSH por las células tirotropas hipofisarias se inicia a partir de la 12ª semana de gestación, pero las células tirotropas maduras, con su forma poliédrica característica, no se ven hasta la 28ª semana³.

El hipotálamo se forma a partir de la porción anterior del suelo del diencéfalo. Es reconocible histológicamente a los 35-40 días de gestación. Los núcleos hipotalámicos son reconocibles hacia los 80-100 días.³⁵

Las neuronas hipotalámicas inician la síntesis de TRH entre la 6ª y la 8ª semanas de gestación.

El sistema porta hipotálamo-hipofisario inicia su desarrollo entre la 8ª y la 10ª semanas de gestación, pero su desarrollo no es completo hasta las 18-22 semanas, produciéndose entonces una maduración generalizada de todas las células secretoras de la adenohipófisis. No hay realmente pruebas directas de que sea necesaria la circulación porta adenohipofisaria para la secreción de TSH³, ya que con anterioridad a la diferenciación completa del sistema porta hipotálamo-hipofisario, la TRH podría difundirse desde el hipotálamo a los vasos que irrigan la hipófisis o podría llegarle por el líquido cefalorraquídeo.

La maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo¹ en la segunda mitad de la gestación se caracteriza por un equilibrio entre la mayor secreción de TRH hipotalámica, el incremento de la sensibilidad hipofisaria a la inhibición de la liberación de TSH por parte de la hormona tiroidea, y una mayor sensibilidad de las células foliculares tiroideas a la TSH.

Se desconoce el papel de la TRH extrahipotalámica (procedente del páncreas, placenta, tubo digestivo...), de la cual se advierten valores circulantes relativamente altos en el feto.

2.1.3. HORMONAS TIROIDEAS EN LA CIRCULACIÓN FETAL

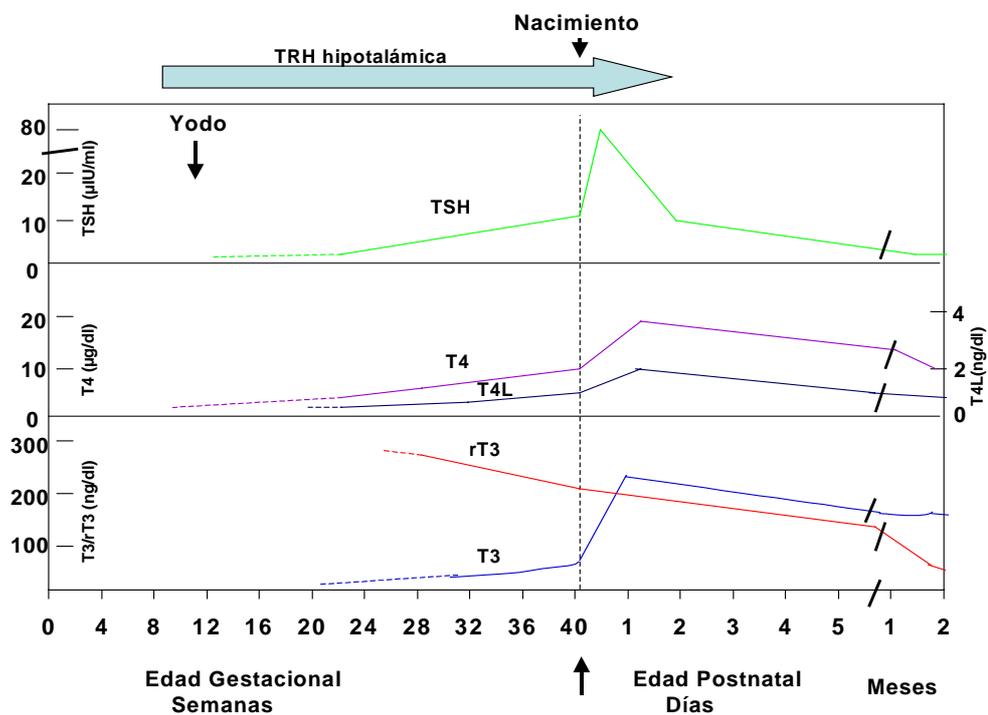
Como ya hemos referido, la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal se produce durante la segunda mitad de la gestación.

Se ha detectado la presencia de cantidades significativas de T4 y T4 libre en líquidos celómico y amniótico fetales en edades tan tempranas como las 5,6 semanas de

gestación^{36,42}, cuando el tiroides fetal todavía no es funcionante. Estas hormonas proceden de la circulación materna.

En la figura 2 se presentan los cambios en los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas a lo largo de la gestación y durante los primeros meses de vida.

Figura 2: Evolución de los niveles plasmáticos de TRH, TSH, T4, T4 libre, T3 y rT3 durante la vida fetal y los primeros meses de vida.



A partir de la 12ª semana de gestación se detecta T4 en plasma fetal. Los valores de T4 se elevan desde una media de 2 µg/dl a las 12 semanas de gestación hasta valores de 10 µg/dl a término^{2,37,38,39}. Los valores de T4 aumentan debido al incremento de la síntesis por parte de tiroides y al aumento progresivo en la síntesis de TBG por el hígado fetal.

Las concentraciones plasmáticas de TRH en el feto son relativamente altas debido a la producción extrahipotalámica de TRH y a la baja actividad degradante de TRH en suero¹⁵³.

Los valores de TSH aumentan progresivamente desde valores de aproximadamente 4 mUI/L a las 12 semanas de gestación hasta valores de 8-10 mUI/L a término.

El aumento de la síntesis de TSH por las células tirotropas hipofisarias y una mayor respuesta de las células foliculares del tiroides fetal a la TSH lleva a un aumento paralelo de los niveles plasmáticos de T4 libre. Los niveles plasmáticos de T4 libre en el feto aumentan progresivamente a lo largo de la gestación alcanzando valores máximos alrededor de las 36 semanas. Desde valores medios de 0,1 ng/dl a las 12 semanas de gestación hasta valores de 1,5 ng/dl a término^{2,37}.

Al mismo tiempo que aumentan los niveles de T4 libre y TSH, se incrementa de forma progresiva la razón de concentraciones T4L/TSH, lo cual sugiere maduración del sistema de control retroalimentario negativo hipotálamo-hipofisario en la secreción de TSH¹. Los fenómenos de maduración del sistema de control retroalimentario negativo por parte del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo son complejos y no están completamente dilucidados¹; quizá participen en ellos cambios en los receptores de T3 o de TRH hipofisarios, cambios en la actividad de la desyodasa tirotrópica tipo II o en el control de la biosíntesis de TSH mediada por el receptor de T3 nuclear.

El aumento de los valores de T3 plasmática a lo largo de la gestación es mucho menor que el aumento de T4. Esto puede ser debido en parte a la presencia de la desyodasa tipo III placentaria (y en menor medida hepática) y a la inmadurez de la

desyodasa tipo I hepática²³. A diferencia del adulto, en el feto la principal fuente de producción de T3 sérica es la del propio tiroides⁴⁰, aunque también parte de la T3 circulante procede de la conversión periférica de T4 por acción de las desyodasas. Los valores plasmáticos de T3 permanecen por debajo de los 0,15 ng/ml hasta las 30 semanas de gestación, alcanzando valores de 0,45 ng/ml a término⁴¹.

La T4 y T3 en sangre fetal están ligadas a las proteínas plasmáticas transportadoras TBG, TBPA y albúmina. La afinidad de estas proteínas transportadoras por las hormonas tiroideas son similares a las del adulto. La producción de estas proteínas por el hígado aumenta progresivamente durante el segundo trimestre de la gestación, contribuyendo al aumento de los valores totales de T3 y T4^{1,38}. Sin embargo el aumento en la producción de T4 rebasa relativamente la tasa de incremento de la TBG, permitiendo el aumento de las cifras plasmáticas de T4 libre. La producción de TBG por el hígado es estimulada por el estrógeno placentario.

Aunque las concentraciones de T4 en los líquidos celómico y amniótico durante el primer trimestre son muy bajas comparadas con las que circulan en sangre materna, las concentraciones de T4 libre en los fluidos fetales alcanzan niveles que son biológicamente relevantes en el adulto. Esto es debido a la diferencia cuantitativa y cualitativa en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas entre el plasma materno y los fluidos fetales⁴².

Los valores de rT3 aumentan progresivamente hasta la semana 28, momento en que alcanzan un pico máximo de unos 300 ng/dl, para disminuir progresivamente hasta el final de la gestación hasta valores próximos a 150 ng/dl¹¹⁰.

2.1.4. METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL FETO

El metabolismo de las hormonas tiroideas en el feto está en gran parte orientado a inactivar T4 (niveles bajos de T3, niveles elevados de rT3 y derivados sulfatados), posiblemente para evitar la termogénesis tisular y potenciar el estado anabólico del periodo de gran crecimiento que supone el tercer trimestre^{1,43}. Esto se consigue mediante la precoz activación de la desyodasa tipo III, la inactivación de la desyodasa tipo I y el aumento de la sulfatación de las hormonas tiroideas con respecto al recién nacido, convirtiéndolas en metabolitos inactivos.

Por tanto, el metabolismo fetal de las hormonas tiroideas se caracteriza por un predominio de la actividad enzimática desyodasa tipo III, especialmente en hígado, riñón y placenta, siendo responsable de los niveles circulantes elevados de rT3 en el feto⁴⁴.

La actividad desyodasa tipo II se detecta en el cerebro de fetos humanos obtenidos al final del primer trimestre y principios del segundo. La T3 presente en el cerebro procede fundamentalmente de la desyodación local de la T4 por esta desyodasa, y de esta manera se asegura la provisión de T3 necesaria para el desarrollo cerebral.

En situaciones de disminución del aporte de T4 aumenta la actividad desyodasa tipo II cerebral y disminuye la actividad desyodasa tipo III, permitiendo asegurar el aporte intracelular de T3 en situaciones de T4 plasmática disminuida. En caso de niveles plasmáticos elevados de T4 libre ocurre lo contrario (disminución de actividad desyodasa tipo II y aumento de actividad desyodasa tipo III)^{42,45}. Sin embargo esta regulación se produce más tarde en la gestación.

La actividad desyodasa tipo II en tejido adiposo marrón aumenta durante las últimas semanas de la gestación, potenciando la termogénesis inducida por catecolaminas para mantener la temperatura corporal durante el periodo neonatal.

Las actividad desyodasa tipo I aparece en el feto en el tercer trimestre^{1,3,34}. Como ya se ha referido, el aumento prenatal de los valores plasmáticos de T3 es debido en parte a la maduración progresiva de la desyodasa tipo I hepática a partir de las 30 semanas de gestación, aumentando la conversión hepática de T4 en T3, aunque las desyodasas de otras localizaciones (grasa parda, riñón) pueden también contribuir.

Las hormonas tiroideas T3 y T4 son también inactivadas mediante el enzima hepático sulfotransferasa, que da lugar a sus derivados sulfatados biológicamente inactivos^{42,46}. Las yodotironinas sulfatadas (T4S, T3S, rT3S y T2S) constituyen los principales metabolitos de las hormonas tiroideas en el feto^{47,59}. La sulfatación además acelera la desyodación⁴⁸. Las sulfotransferasas aparecen desde los inicios de la vida fetal^{34,49}.

Cada tejido, órgano o tipo celular dentro del mismo órgano tienen patrones temporales específicos de desarrollo, pudiendo variar los requerimientos de T3 en cada uno de ellos. Uno de los mecanismos mediante los cuales se controla la concentración intracelular de T3 simultánea en distintas estructuras cerebrales y en distintas etapas del desarrollo, es la producción de isoenzimas desyodasas (fundamentalmente tipo II y tipo III) programada ontogénicamente y posiblemente la producción de enzimas implicadas en la sulfoconjugación y desulfatación de las yodotironinas. Este fenómeno parece también producirse en otros tejidos. La programación a lo largo del desarrollo del patrón

de activación de las diferentes isoenzimas desyodasas permite que, aunque las concentraciones de T3 y T4 que llegan a los diferentes tejidos embrionarios sea la misma, la concentración intracelular de T3 sea diferente y adecuada a las necesidades de cada tipo celular en cada momento del desarrollo^{47,50,65}. También podría jugar un papel la regulación de la captación hormonal por parte de las células diana, pero esto es poco conocido^{3,65}.

En hígado, corazón y pulmón las concentraciones intracelulares de T3 son indetectables hasta la 18 semana de gestación^{51,42}. Estos tejidos dependen fundamentalmente de la T3 sistémica generada por la desyodasa tipo I.

2.2. FUNCIÓN PLACENTARIA

La placenta es un componente del entorno fetal que trasciende en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Presenta las siguientes características en relación a la función de dicho eje:

- Permeabilidad al yodo

El yodo procedente del plasma materno es la única la fuente de yodo para el feto. La sobrecarga yodada administrada a la madre puede bloquear la función tiroidea fetal³³.

- Impermeable a TSH

De este modo el sistema hipotálamo-hipofisario fetal es autónomo del materno.

- Impone una barrera relativa a las hormonas tiroideas.

Se advierten notables gradientes materno-fetales de T4 total y libre y de T3 durante gran parte de la gestación. Cerca del término el gradiente de T4 puede volverse feto-materno, conforme madura la función del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo del feto¹.

La barrera placentaria a las hormonas tiroideas se debe en gran medida a la presencia de 5'-desyodasa de tipo III, que transforma T4 en rT3 y T3 en 3,3-diyodotironina (T2)³⁴. La actividad de dicho enzima es responsable en parte de mantener bajos los niveles de T3 sérica fetal.

La placenta contiene también actividad 5'-desyodasa de tipo II capaz de catalizar la conversión de T4 en T3, proporcionando localmente T3 activa necesaria para la funciones metabólicas de la placenta.

Las membranas placentarias también intervienen en las reacciones de sulfatación de las yodotironinas.

Esta barrera evita que lleguen al feto cantidades excesivas de T3 y T4 que podrían ser perjudiciales durante el desarrollo embrionario y fetal^{42,52}.

- Aporte de T4 al feto

Sin embargo cantidades significativas de T4 materna atraviesan la placenta a lo largo de la gestación^{1,42}. La T4 materna parece jugar un papel importante en la embriogénesis del cerebro durante la primera mitad de la gestación, ya que durante este periodo la madre parece ser la única fuente de hormonas tiroideas para el feto⁵³.

Durante el segundo y tercer trimestre persiste el paso de hormonas triroideas de la madre al feto, pero como la síntesis fetal de hormonas tiroideas aumenta

desde la mitad de la gestación, progresivamente el tiroides fetal va siendo la fuente principal de hormonas tiroideas a los tejidos fetales^{1,3}.

El paso de T4 de la madre al feto juega un papel importante en la situación de hipotiroidismo fetal⁵⁴.

Datos clínicos y obtenidos a partir de animales de experimentación sugieren que el estado de la función tiroidea materna, especialmente durante el primer trimestre de la gestación, está relacionado con la supervivencia y el desarrollo neurológico del recién nacido^{53,55,66}.

- Síntesis de TRH

La placenta es capaz de sintetizar TRH desde la 7ª semana de gestación⁵⁶. Se desconoce el papel de la TRH extrahipotalámica, pero parece tener efecto en la secreción hipofisaria de TSH.

2.3. RECIÉN NACIDO A TÉRMINO

Con el nacimiento el paso transplacentario de hormonas tiroideas queda interrumpido, por lo que el sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo del recién nacido debe aportar de manera autónoma las cantidades necesarias de hormonas tiroideas para su desarrollo.

En el momento del parto el recién nacido debe pasar rápidamente del estado fetal de inactivación preferente de las hormonas tiroideas a un estado de relativa hiperactividad tiroidea.

En la figura 2 (página 22) se representan los cambios en los niveles plasmáticos de TSH, T4 libre, T4, T3 y rT3 que tienen lugar en el RNAT normal tras el parto y durante los primeros meses de vida postnatal.

El parto supone un estímulo para la secreción de TSH. Esta liberación aguda de TSH está mediada por la TRH. Parece que el estrés del parto, la exposición a más bajas temperaturas y la secreción de prostaglandinas producidas tras el clampaje del cordón umbilical son factores implicados en la secreción de TRH.

Se produce un pico de secreción de TSH de aproximadamente una media de 80 mUI/L a los 30 minutos de vida extrauterina. Los valores de TSH caen rápidamente en las primeras 24 horas de vida y más lentamente hasta valores medios por debajo de 10 mUI/L después de la primera semana de vida³⁸.

El pico de TSH produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de T4 hasta un pico medio de 17,5 µg/dl y de T4 libre hasta un pico de 3,5 ng/dl a las 24-36 horas de vida¹. Posteriormente los niveles plasmáticos disminuyen progresivamente durante las 4-6 primeras semanas de vida.

También se produce un pico de T3 hasta valores medios de 2,6 ng/ml en las primeras 36-48 horas de vida. El aumento de los niveles de T3 es secundario fundamentalmente al aumento de la secreción por parte del tiroides⁵, pero también a la mayor desyodación periférica de T4 por parte de la desyodasa tipo I hepática. Por otra parte, el corte del cordón umbilical separa a la placenta de la circulación fetal, desapareciendo la degradación de T3 placentaria por acción de la desyodasa tipo III²³.

El aumento de la actividad 5'-desyodasa tipo I tisular permitirá mantener niveles altos de T3 posteriormente, después de la caída de los valores de TSH.

Los valores plasmáticos de T4, T4 libre y T3 disminuyen progresivamente durante las primeras cuatro semanas de vida hasta llegar a los valores característicos de

la infancia. Todavía a los 6 meses los valores de T4 y de T4 libre permanecen discretamente elevados con respecto a los de los niños mayores y adultos^{38,57,58}.

Tras el nacimiento se produce un reajuste del punto prefijado para el control retroalimentario de T4 libre sobre la secreción de TSH en hipotálamo-hipófisis, lo cual se traduce en un aumento progresivo de la relación T4L/TSH. Se desconoce si la desaparición de la TRH placentaria puede influir en la maduración de dicho sistema de retroalimentación¹. De todos modos las relaciones de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo no son maduras hasta los 1-2 meses de vida postnatal^{1,153}.

Por último, la transición al entorno extrauterino y el corte del cordón umbilical se acompañan de una disminución progresiva en la producción y en las concentraciones séricas de los análogos inactivos de las hormonas tiroideas (rT3, T2 y los metabolitos sulfatados T4S, T3S, rT3S y T2S). Este proceso dura de días a semanas⁵⁹, e implica cambios en las actividades de las enzimas desyodasas. Se produce una transición entre el predominio de la actividad desyodasa tipo III y el predominio posterior de la actividad desyodasa tipo I y quizás en el contenido tisular de sulfotransferasa y sulfatasa³⁴. Por ello en el recién nacido persisten durante varias semanas niveles elevados de rT3 en plasma.

3. FUNCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO

Las hormonas tiroideas intervienen en la regulación de numerosos procesos metabólicos, desempeñando un importante papel durante el desarrollo embrionario, fetal y postnatal.

Los efectos de las hormonas tiroideas se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos. Intervienen en los mecanismos de termogénesis tisular, crecimiento óseo y muscular, maduración esquelética, maduración de la piel y el SNC, síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, síntesis y/o secreción y acción hormonal y de factores de crecimiento^{14,60,61,146}.

A continuación desarrollaremos el papel de las hormonas tiroideas en algunos órganos y tejidos.

3.1. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Datos clínicos y estudios procedentes de modelos experimentales demuestran que las hormonas tiroideas son necesarias para el desarrollo cerebral normal durante la vida fetal y postnatal^{1,60,65}.

Diversos estudios demuestran que ya desde el primer trimestre se expresan en tejido cerebral receptores para T3^{51,62,63,64}. Aunque no está totalmente comprobado que estos receptores sean funcionantes y que el desarrollo cerebral dependa de estas hormonas, el hecho de que las madres con hipotiroxinemia tengan hijos con alteraciones del desarrollo cerebral que pueden prevenirse tratando precozmente a estas madres, sugiere que las hormonas tiroideas maternas son importantes para el desarrollo cerebral normal durante las primeras semanas de gestación^{54,65,66}.

La prevención del retraso mental con el tratamiento precoz del hipotiroidismo congénito ha demostrado el papel de las hormonas tiroideas en el desarrollo y maduración de SNC postnatal^{67,68,69}. Sin embargo en situaciones de déficit severo de hormonas tiroideas materno y fetal (por déficit de yodo o por mutaciones en el factor de transcripción Pit-1⁸⁰) la lesión cerebral es muy severa e irreversible. Este fenómeno muestra la importancia de la transferencia de hormonas tiroideas maternas en el desarrollo cerebral fetal^{65,70}.

En las 10-12 primeras semanas de gestación se desarrolla el tallo cerebral y se produce la migración neuronal, y a partir de este momento se inicia la formación neurítica y la proliferación y maduración neuronal.

El desarrollo cerebral se caracteriza por la proliferación celular que tiene lugar a partir de la 20ª semana de gestación en el prosencéfalo, mientras que en el cerebelo la fase de multiplicación celular máxima se produce después del nacimiento. A la proliferación celular de neuroblastos y células gliales se asocia un crecimiento rápido de las prolongaciones axonales 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 durante los primeros tres meses de vida, hasta los 18 meses aproximadamente⁷¹.

Las hormonas tiroideas intervienen en la maduración y función del cerebro y se encargan de regular y sincronizar varios procesos en el desarrollo del SNC, como son la migración celular, la diferenciación neuronal, el crecimiento neuronal, la adquisición de

la polaridad neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización. Las hormonas tiroideas parecen cruciales en la citoarquitectura del neocórtex y del cerebelo^{25,146}.

Neuronas y oligodendrocitos son las células diana de las hormonas tiroideas durante el desarrollo cerebral^{25,72}. La activación de los receptores nucleares para la hormona activa T3 lleva a la expresión de genes neuronales específicos que intervienen en la regulación de la expresión de otros genes y en la diferenciación celular.

3.2. PULMÓN

En animales de experimentación y en cultivos celulares in vitro se ha demostrado que las hormonas tiroideas tienen un efecto sinérgico en la estimulación de la maduración pulmonar y en la producción de surfactante^{73,74,75}.

3.3. SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO

Las hormonas tiroideas actúan sobre el cartílago de crecimiento fetal⁷⁶ y postnatal. También actúan sobre la hipófisis, donde regulan la síntesis de hormona de crecimiento, favoreciendo la transcripción del gen GH por la GRH.

El papel de las hormonas tiroideas en la maduración esquelética fetal está apoyado por datos clínicos. En el hipotiroidismo congénito se produce un intenso hipocrecimiento y retraso de la maduración ósea⁷⁷.

3.4. OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS

Las hormonas tiroideas desempeñan un importante efecto estimulador en el proceso de maduración perinatal del corazón y del tracto gastrointestinal^{78, 79,80,81,82,83}.

4. FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RNPT

El aumento importante en los últimos años de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino y la mejoría de sus expectativas de vida han contribuido a aumentar el interés por conocer la función tiroidea en esta población y las implicaciones de ésta en el posterior desarrollo del recién nacido.

El prematuro que pasa al ambiente extrauterino muestra cambios adaptativos similares en su eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo a los de los recién nacidos a término. Sin embargo, dichos cambios de transición se producen en un eje inmaduro hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

Con los progresos de la asistencia intensiva de neonatos ha disminuido poco a poco la edad gestacional límite para que viva el recién nacido fuera del útero hasta 23-24 semanas. Los prematuros más pequeños y más inmaduros (edades gestacionales inferiores a 27 semanas) son clasificados como grandes prematuros.

Estudios en RNPT de 30-35 semanas demuestran que la función tiroidea de los RNPT sanos de 30-35 semanas es similar a la de los RNAT desde las 24 horas de vida¹². Los valores postnatales de T4 y T4 libre de los RNPT con patología de edades gestacionales superiores a 30-32 semanas aumentan progresivamente durante las 4-8 semanas de vida hasta alcanzar valores comparables a los de los RNAT^{12,57,121}.

Existen una serie de factores que pueden influir en la función tiroidea del RNPT:

1. Inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo:

- Disminución de la producción y secreción de TRH
- Disminución de la secreción de TSH
- Respuesta inmadura de la de la glándula tiroides a la TSH
- Disminución de la capacidad de la célula folicular tiroidea para la organificación del yodo⁸⁴.

2. Mayor morbilidad

- Probabilidad de síndrome del enfermo eutiroideo: en los RNPT con enfermedades sistémicas existe una disminución de la secreción de TSH, disminuyen las concentraciones plasmáticas de TBG y la unión de T4 a TBG, y está inhibida la conversión extratiroidea de T4 en T3¹.
- Fármacos como la dopamina¹⁶² o los glucocorticoides⁸⁵, que disminuyen la secreción hipofisaria de TSH.

3. Mayor susceptibilidad al déficit y exceso de yodo

- Inmadurez del mecanismo de escape frente a la sobrecarga yodada.
- Balance negativo de yodo en las primeras semanas postnatales⁸⁶.

4. Cese de la transferencia materna de T4 y T3^{6,65,70}

5. Inmadurez relativa del sistema enzimático de la desyodasa tipo I^{1,5,3,87} y actividades sulfotransferasas elevadas

- Conversión periférica de T4 en T3 reducida.
- Niveles circulantes elevados de derivados sulfoconjugados inactivos^{34,50} de las hormonas tiroideas.

Todo ello se asocia al aumento de las necesidades tisulares de hormonas tiroideas que se produce tras el nacimiento.

Los posibles trastornos de la función tiroidea en los RNPT con hipotiroxinemia son los siguientes:

HIPOTIROXINEMIA TRANSITORIA DEL RNPT

Las concentraciones de T4 y T4 libre en los RNPT disminuyen desde el nacimiento hasta alcanzar un nadir entre una y dos semanas de vida postnatal y posteriormente alcanzan valores comparables a los de los RNAT.

Estudios previos de la función tiroidea en RNPT^{5,6,7,13,88,89} han puesto de manifiesto que los RNPT presentan valores de hormonas tiroideas inferiores a los correspondientes a los RNAT durante un periodo de tiempo (6-8 semanas) tras el nacimiento, con recuperación espontánea posterior. A este trastorno se le conoce como hipotiroxinemia transitoria de la prematuridad. Se trata de un trastorno frecuente según datos de la literatura, aunque la incidencia de la hipotiroxinemia depende del punto de corte utilizado para definirla^{5,6,7}.

Actualmente es motivo de controversia si se trata de una “situación fisiológica” o de una situación de verdadero hipotiroidismo. La definición de la hipotiroxinemia como fisiológica ha venido condicionada por su frecuencia y por la incapacidad de los estudios realizados hasta la fecha de demostrar que su tratamiento sustitutivo sea beneficioso¹. Podría tratarse de un mecanismo adaptativo para reducir el índice metabólico, ante la situación de enfermedad frecuente en estos pacientes. Sin embargo

la importancia de las hormonas tiroideas para el desarrollo postnatal podría poner a estos recién nacidos en una situación desfavorable.

HIPOTIROIDISMO PRIMARIO TRANSITORIO

Aunque la gran mayoría de RNPT con hipotiroxinemia presentan valores de TSH normales o bajos, los RNPT también presentan un riesgo más elevado de presentar hipotiroidismo primario transitorio que los RNAT. Ello es debido a su mayor susceptibilidad tanto al déficit como al exceso de yodo.

La sobrecarga yodada en esta población puede producirse por la absorción transdérmica de antisépticos yodados^{90,91}.

En regiones geográficas deficitarias en yodo el hipotiroidismo transitorio es más probablemente debido al déficit de yodo^{87,92,95}.

En esta población de RNPT el hipotiroidismo primario transitorio puede ir acompañado de un retraso en la elevación de los niveles de TSH que no pueda ser detectado hasta varias semanas tras el nacimiento⁹³. Por ello se recomienda repetir el screening neonatal del hipotiroidismo congénito a las 2 a 6 semanas de vida, en aquellos RNPT de menos de 30 semanas de gestación⁹⁴.

HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO PRIMARIO E HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO

La prevalencia del hipotiroidismo congénito primario e hipotálamo-hipofisario permanentes en los RNPT es comparable a la de los RNAT^{95,96,97}.

4.1. ESTUDIOS PREVIOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN RNPT

La primera descripción completa de la hipotiroxinemia transitoria del RNPT se publica en 1981¹⁶⁹. Los estudios que han incluido mayor número de RNPT hasta la fecha han sido los siguientes:

Mercado et al. 1988¹⁴⁹: Estudian la función tiroidea en 108 RNPT de 23-31 semanas de gestación. Determinan los valores de T4, T3 y TSH durante las primeras 6 semanas de vida. Definen la hipotiroxinemia como los valores de T4 inferiores de 65 nmol/L (5,08 µg/dl).

Observan una disminución en los valores de T4, con valores mínimos a la semana de vida y recuperación posterior. Estos valores son inferiores en los grupos de menor edad gestacional. No encuentran diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en los diferentes grupos de edad gestacional.

La incidencia de la hipotiroxinemia es máxima a la semana de vida (84 %), disminuyendo a un 36 % a las tres semanas.

Adams et al. 1995⁸⁸ y Clark et al. 2001⁹⁸: Establecen rangos de referencia (media ± DS) para la T4 libre (técnica de diálisis de equilibrio) y la TSH (ensayo inmunométrico) en RNPT de menos de 37 semanas de edad gestacional.

En el trabajo de Adams se realiza una única determinación entre las 24 horas y la semana de vida. Incluye 104 RNPT sanos, 45 de ellos de menos de 30 semanas de gestación. Encuentra correlación entre los valores de T4 libre y TSH y la edad gestacional.

Clark estudia 120 RNPT, 14 de menos de 30 semanas de edad gestacional. Se realizan determinaciones cada tres semanas a partir de la semana de vida hasta el alta

hospitalaria. No encuentra correlación entre los valores de T4 libre y la edad postnatal y la edad gestacional. Encuentra una gran variabilidad en los valores de TSH, que se correlacionan con la edad postconcepcional, pero no con la edad gestacional a partir de la semana de vida.

Rooman et al. 1996⁸⁹: Estudian la función tiroidea en 263 recién nacidos de 26 a 41 semanas de gestación (47 de edades gestacionales comprendidas entre 26 y 29 semanas). Determinan los valores de T4 libre (técnica de radioinmunoensayo) y TSH en el primer y el 14° día de vida. Define la hipotiroxinemia como los valores de T4 libre inferiores a 0,4 ng/dl. Divide a los RNPT en grupos de edad gestacional.

Los valores de T4 libre se correlacionan positivamente con la edad gestacional, pero no los de TSH. Los valores de T4 libre no se correlacionan con el peso al nacimiento corregido por la edad gestacional.

En los RNPT de 26-31 semanas de gestación los valores de T4 libre a los 14 días de vida son inferiores a los del primer día de vida. Sin embargo en los RNPT de 35-41 semanas los valores de T4 libre aumentan a los 14 días de vida.

Encuentran un 5% de hipotiroidismos transitorios ($TSH \geq 20$ mUI/L) a los 14 días de vida. Estos se distribuyen fundamentalmente en el grupo de 30-32 semanas de gestación.

Estiman la prevalencia de la hipotiroxinemia a los 14 días de vida en un 25 % en RNPT de 26-27 semanas y en un 10 % en los RNPT de 28-29 semanas.

Reuss et al. 1997⁹⁹: Estudian los valores de T4 en el screening neonatal de 791 RNPT de menos de 29 semanas de gestación.

Definen la hipotiroxinemia transitoria severa como T4 inferior a 4 µg/dl (equivalente a -2,6 desviaciones estándar de los valores de los RNAT).

La incidencia de hipotiroxinemia disminuye con la edad gestacional. Del 40 % a la 23ª semana de gestación al 10,2 % a la 28ª semana de gestación.

En 700 RNPT realizan determinación de TSH, de ellos 13 (1,8%) presentan hipotiroidismo transitorio (valores de TSH superiores a 20 mUI/L) y posteriormente se normalizan.

Paul et al.1998¹⁰⁰: Estudian los valores de T4 y TSH obtenidos del screening neonatal de 342 RNPT de menos de 1500 gramos. Se utiliza como criterio de hipotiroxinemia valores de T4 inferiores al percentil 10 de las determinaciones diarias del programa de screening neonatal. Se establece una incidencia de la hipotiroxinemia del 85 %.

Van Wassenaer et al. 1997¹⁰¹: Estudian la función tiroidea en 100 RNPT de 25-30 semanas de gestación (44 de edad gestacional inferior a las 28 semanas y 56 de edades gestacionales iguales o superiores a las 28 semanas). Determinan T4, T4 libre (radioinmunoensayo), T3, rT3, TSH y TBG en distintos tiempos: 12-24 horas de vida, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 56 días de vida.

Observan que durante la primera semana de gestación se produce una disminución de los niveles circulantes de T4, T4 libre y rT3 y un discreto aumento de las concentraciones de T3, con un aumento de los niveles de TSH sólo a partir del séptimo día de vida.

La intensidad en la disminución de los niveles de T4 libre se correlaciona con la edad gestacional (grupo ≥ 28 SG y grupo < 28 SG).

La duración de la hipotiroxinemia (periodo de tiempo durante el cual los valores de T4 libre permanecen por debajo de los valores de T4 libre del cordón) se correlaciona con la patología (sanos versus enfermos).

Pavelka S. et al. 1997⁵: Estudian 61 RNPT de edad gestacional igual o inferior a 32 semanas y los comparan con 10 controles de RNAT sanos. Determinan los valores de T3, T4, rT3 y TSH, en el cordón, 3, 7 y 14 días. Además estudian las actividades desyodasa en tejidos (cerebro, hígado, riñón, músculo esquelético y tejido adiposo marrón) de 13 RNPT fallecidos y las comparan con muestras de autopsia de 2 RNAT.

En el cordón encuentran niveles más elevados de TSH en RNPT que en RNAT, con niveles más bajos de hormonas tiroideas en los RNPT. Durante la primera semana de vida los valores de T4, T3 y TSH disminuyen, siendo inferiores en los RNPT críticamente enfermos.

No encuentran correlación entre la actividad desyodasa tipo I hepática y los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas. Sí encontraron correlación entre las actividades desyodasa en cerebro y los niveles plasmáticos de hormonas tiroideas. Detectan una elevada actividad desyodasa tipo III en hígado, tejido adiposo y músculo esquelético.

Llegan a la conclusión de que los tejidos periféricos de los RNPT muy inmaduros se encargan fundamentalmente de la producción local de T3 y de la inactivación de las hormonas tiroideas, pero no son la fuente principal de la T3 circulante.

Vanhole et al. 1997¹⁰²: Estudian la función tiroidea de 17 RNPT 30-35 semanas de gestación que forman parte del grupo control de un ensayo clínico de tratamiento con L-tiroxina. Determinan T4, T3, rT3, TSH y TBG semanalmente desde el nacimiento hasta las seis semanas de vida. A los 14 días de vida realizan test de TRH.

Observan valores mínimos de T4 a la semana de vida, con recuperación posterior. A las dos semanas todos los RNPT responden a la administración de TRH.

Dembinski et al. 2001¹⁰³: Estudian los valores de T4 libre (enzimoinmunoensayo) y TSH en 92 RNPT de peso al nacimiento inferior a 1500g. Las edades gestacionales oscilaron entre 23,6 y 36 semanas. Las determinaciones hormonales se realizaron entre los días 14 y 21 y entre los días 35 y 49 de vida. Compara los valores de T4 libre en RNPT sanos y con diferentes patologías (enfermedad respiratoria crónica, infección neonatal, asfixia y hemorragia intraventricular).

Los valores de T4 libre se correlacionan positivamente con la edad gestacional. No encuentran ningún efecto independiente de la enfermedad neonatal en la función tiroidea.

Biswas S. et al. 2002¹³: Estudian la función tiroidea en 128 RNPT de menos de 30 semanas de gestación que forman parte del grupo control de un ensayo de tratamiento con T3 e hidrocortisona¹²³. Determinan T4 libre (radioinmunoensayo), T4, T3 y TSH en los siguientes tiempos: menos de 5 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas, 7 días, 10 días y 14 días. Calculan el área bajo la curva de los valores de hormonas tiroideas durante las primeras dos semanas de vida. Comparan estos valores con los valores de hormonas tiroideas de RNAT procedentes de la literatura.

Encuentran una disminución de los valores de T4 libre desde el nacimiento, con un mínimo a la semana de vida (en el grupo de 28-29 semanas los valores mínimos aparecen en el tercer día). Estos valores son muy inferiores a los de los RNAT, que además no presentan la disminución de los valores de T4 libre a la semana de vida.

Encuentran correlación entre los valores de T4 libre y la edad gestacional.

Encuentran correlación entre los valores de T4 libre y el exitus y los requerimiento de ventilación mecánica a los 2 semanas de vida.

Existen otros trabajos más antiguos que incluyen un número menor de RNPT^{104,105,106,107,108,109,115}.

Sólo dos de todos trabajos mencionados evalúan longitudinalmente un número importante de RNPT. El de Biswas et al.¹³ hasta los 14 días de vida y el Van Wassenaer et al.¹⁰¹ hasta los 42 días.

En ninguno de los trabajos realizan un estudio individualizado de la evolución de los valores de hormonas tiroideas en los RNPT, para conocer si su función tiroidea empeora o mejora individualmente a lo largo del seguimiento.

4.2. POSIBLES IMPLICACIONES DE LA HIPOTIROXINEMIA DEL RNPT

Como hemos visto, el recién nacido pretérmino presenta una función tiroidea disminuida en relación a los recién nacidos a término. Esta hipofunción puede influir negativamente en la maduración funcional de ciertos órganos, como el sistema nervioso central y el pulmón.

Diferentes estudios han correlacionado la hipotiroxinemia neonatal severa con mayor morbimortalidad y con mayor disfunción psicomotriz a largo plazo. En muchas ocasiones es difícil establecer si la hipotiroxinemia es la causa o si simplemente se asocia con esta morbilidad.

HIPOTIROXINEMIA Y RIESGO DE MORBIMORTALIDAD

Varios estudios muestran valores de T4 y T3 más bajos en RNPT con distres respiratorio severo y otras enfermedades sistémicas no tiroideas, en relación a RNPT sanos^{110,111,112,113,114,156,157}. Otros autores obtienen los mismos resultados con los valores de T4 libre^{113,115,116}.

Diversos estudios correlacionan los valores de T4^{100,113,114,117} y de T4 libre^{5,13} con una mayor mortalidad.

Los valores de T4 pueden estar disminuidos sin disfunción tiroidea en el síndrome del enfermo eutiroideo^{118,119}. Algunos autores postulan que la hipotiroxinemia refleja la respuesta del RNPT a la enfermedad severa¹¹⁴.

DISTRES RESPIRATORIO

Los resultados de los diferentes trabajos que estudian los valores de hormonas tiroideas en RNPT con distres respiratorio muestran resultados contradictorios.

Diferentes estudios han mostrado cifras inferiores de T3, T4 y T4 libre en RNPT con distres respiratorio comparados con RNPT control sin distres respiratorio^{105,106,115,120,121,149,156,169}.

Franklin RC et al. 1986¹¹³: Estudian la función tiroidea en 97 RNPT de 29-37 semanas de gestación, en el cordón y a los 5, 10 y 15 días de vida. Encuentran valores significativamente inferiores de T4, T4 libre y T3 en los RNPT con distres respiratorio a los 5 días de vida. No encuentran diferencias en los valores de TSH ni de rT3.

Job L. et al. 1997¹²²: Estudian 90 RNPT de 25–30 semanas de gestación (SG). Dividen a los RNPT en dos grupos de 25-27 SG (n=38, 12 controles y 26 con distres respiratorio) y 28-30 SG (n=52, 33 controles). Determinan las hormonas tiroideas mediante diálisis de equilibrio directa, entre 2 y 7 días de vida.

No encuentran diferencias significativas en los valores de T4 libre y TSH entre RNPT sanos y con distres, encontrando diferencias significativas en los valores de T4.

Concluyen que la deficiencia de surfactante en los RNPT con distres respiratorio no está causado por una situación de hipotiroidismo y atribuyen la disminución de los valores de T4 a una disminución de las proteínas transportadoras asociada a la situación de enfermedad. Defienden que los trabajos en los que se observa una disminución en los niveles de T4 libre es debido a fallos en la metodología de la técnica que infravaloran el valor real.

Otros trabajos⁹⁸ tampoco encuentran diferencias en los valores de T4 libre entre los RNPT con y sin distres respiratorio

Biswas¹²³ propone que, aunque son múltiples los factores implicados en el distres respiratorio del RNPT, uno de estos factores es la inmadurez del transporte iónico a través del epitelio respiratorio. La presencia de canales de sodio en el epitelio pulmonar permite reabsorber líquido desde la luz alveolar, lo cual es fundamental en la adaptación pulmonar a la vida extrauterina. La actividad funcional de estos canales está controlada sinérgicamente por las hormonas tiroideas y el cortisol. Los RNPT presentan una actividad insuficiente de estos canales debido a que sus pulmones no se han visto expuestos a las hormonas tiroideas y al cortisol en concentraciones suficientes o durante un periodo suficiente de tiempo.

HIPOTIROXINEMIA Y DESARROLLO NEUROLÓGICO

Los recién nacidos pretérmino presentan un riesgo elevado de disfunción psicomotriz^{9,124}. Niveles bajos de hormonas tiroideas durante un periodo crítico para el desarrollo del sistema nervioso central pueden contribuir negativamente en las secuelas psicomotrices de estos recién nacidos.

Diversos trabajos correlacionan la hipotiroxinemia con mayor riesgo de disfunción psicomotriz^{10,11,112,112,125,126,127}.

Paul et al.¹⁰⁰ encuentran valores de T4 más bajos en los RNPT que desarrollan hemorragia intraventricular, incluso después de corregir por varios factores de confusión.

A continuación mencionamos los estudios que recogen mayor número de RNPT:

L. Den Ouden et al.¹⁰: Estudian la función tiroidea en 717 recién nacidos de edad gestacional inferior a las 32 semanas y/o peso al nacimiento inferior a los 1500 gramos. Evalúan los valores de T4 recogiendo los resultados del programa de screening neonatal

(realizado entre el 5º y el 17º día de vida). Realizan un seguimiento clínico a los 5 años (n=640) y a los 9 años (n=552). A los 5 años realizan exploración neurológica, test de Denver y valoración del lenguaje y a los 9 años valoran la escolarización mediante entrevista familiar.

Encuentran que por cada disminución en 1 desviación estándar de los valores de T4 durante las primeras semanas de vida, aumenta en un 30 % el riesgo de disfunción neurológica a los 5 años y también en un 30 % el riesgo de fracaso escolar a los 9 años, después de corregir por numerosos factores de confusión (edad gestacional, retraso de crecimiento intrauterino y otros factores de riesgo de disfunción psicomotriz perinatales y clínicos). No encuentran aumento significativo del riesgo de trastorno del lenguaje ni de retraso mental.

Reuss et al.¹¹: Estudian 536 RNPT de edad gestacional igual o inferior a 33 semanas de gestación. Valoran la función tiroidea mediante los valores de T4 del screening neonatal. Realizan exploración neurológica y test de Bayley a los 2 años.

Tras ajustar por la edad gestacional y numerosos factores de confusión prenatales, perinatales y neonatales, concluyen que la hipotiroxinemia severa durante las primeras semanas de vida aumenta el riesgo (odds ratio de 4,4) de parálisis cerebral discapacitante y de puntuaciones más bajas (7 puntos) en los test de desarrollo mental.

Estos dos trabajos utilizan los valores de T4 total, que depende de los niveles plasmáticos de TBG y de la capacidad de unión de la T4 a la TBG, estando ambas influenciadas por la presencia de enfermedad no tiroidea.

Van Wassenauer et al.¹²⁸: Estudian el desarrollo neurológico a los 2 y 5 años en 75 RNPT de los 100 RNPT que forman parte del grupo control del ensayo clínico de tratamiento con L-tiroxina⁸. Dividen los RNPT en dos grupos en función de los valores medios de T4 libre en los primeros 28 días de vida (3, 7, 14, 21 y 28 días): RNPT con valores de T4 libre por debajo y por encima del percentil 25 de los valores de la muestra.

En los dos puntos temporales analizados encuentran puntuaciones más bajas en los test de desarrollo mental y psicomotor y mayor porcentaje de parálisis cerebral y disfunción neurológica mínima en el grupo de RNPT con valores de T4 libre más bajos en el periodo neonatal. Al corregir por diversos factores de confusión (nivel educacional de la madre, edad gestacional, peso al nacimiento, maduración prenatal con corticoides y necesidad de surfactante, entre otros) a los 2 años se obtienen los mismos resultados, pero a los 5 años sólo se observan diferencias en la frecuencia de disfunción motora.

Son múltiples e interrelacionados los factores que pueden condicionar el desarrollo psicomotor de estos RNPT, por lo que resulta difícil establecer el papel que pueda jugar un factor individual como es la hipotiroxinemia. Es posible que en todos estos estudios observacionales no se hayan tenido en consideración adecuadamente otros factores que pudieran influir en la disfunción neurológica del RNPT⁴³.

4.3. TRATAMIENTO DE LA HIPOTIROXINEMIA DE LA PREMATURIDAD

La preocupación ante las posibles implicaciones negativas de la hipotiroxinemia en el RNPT ha llevado a la realización de ensayos clínicos de tratamiento con hormonas tiroideas.

Se han realizado diversos estudios administrando T3 o T4 a estos recién nacidos pero sólo uno de ellos trata exclusivamente a los RNPT hipotiroxinémicos (con T4 inferior a 4 µg/dl)¹²⁹. El resto de estudios incluyen a los RNPT en el grupo de tratamiento o en el grupo control independientemente de su función tiroidea^{102,128,130,131, 133,134, 138}.

The Cochrane Database of Systematic Reviews-2002¹³²: Realiza un meta-análisis de los diferentes ensayos clínicos y selecciona cinco ensayos randomizados o cuasi-randomizados^{102,128,129,131,133}. Estos estudios utilizan diferentes criterios de inclusión, pero globalmente incluyen RNPT entre 25 y 31 semanas de gestación. Estudian los efectos del tratamiento con hormonas tiroideas en la morbilidad (severidad del distres respiratorio, presencia de neumopatía crónica, persistencia del conducto arterioso, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad, leucomalacia periventricular, hemorragia intraventricular y velocidad de crecimiento); en la mortalidad y en el desarrollo neurológico^{102,134}.

Concluyen que:

- El meta-análisis no muestra ningún efecto beneficioso del tratamiento con hormonas tiroideas.
- No se observa mejoría de desarrollo psicomotor, ni disminución de la mortalidad. Uno de los estudios¹²⁸ muestra una tendencia a la reducción

de la mortalidad junto con la parálisis cerebral, pero no se observa significación estadística.

- No se observan diferencias en la morbilidad. Sólo un estudio evidencia disminución en la incidencia de sepsis¹³³, pero es considerado no significativo por los autores.

El escaso número de RNPT incluidos en estos estudios limita la capacidad del meta-análisis para detectar efectos moderados pero clínicamente relevantes del tratamiento con hormonas tiroideas. Además se han utilizado diferentes protocolos de tratamiento. Como ya hemos dicho, sólo el estudio de Chowdhry et al¹²⁹ trata exclusivamente a los RNPT hipotiroxinémicos, pero se trata de un estudio pequeño (11 RNPT controles y 12 tratamiento) en el que sólo se dispone de seguimiento neurológico del 38 % de los RNPT supervivientes.

Van Wasseanaer et al. 2001^{128,134,135}: Es el ensayo clínico de tratamiento con hormonas tiroideas que incluye al mayor número de RNPT (n= 200).

Observan que con la administración de T4 se suprimen los niveles de T3 y TSH y se elevan los niveles plasmáticos de T4 y T4 libre¹³⁶.

En la evaluación a los 5 años de vida globalmente no se observa mejoría en el desarrollo neurológico en los RNPT tratados frente al grupo control.

Al dividir a los RNPT por grupos de edad gestacional, en el grupo de 25-26 semanas parecen apreciarse efectos positivos (puntuaciones medias más altas en los test de desarrollo mental) en el grupo tratado, estadísticamente significativos a los dos años de vida, pero no a los cinco años. En el grupo de 27-29 semanas de edad gestacional se observan efectos negativos a los dos años, que se mantienen a los cinco años en el grupo

de 29 semanas de gestación. Pero los subgrupos de edad gestacional son pequeños para obtener suficiente potencia estadística.

Biswas et al. 2003¹²³: Realizan un ensayo clínico de tratamiento con T3 e hidrocortisona en 253 RNPT de menos de 30 semanas de gestación. Se administra el tratamiento en infusión continua durante 7 días. Valoran la necesidad de ventilación mecánica y el porcentaje de exitus a la semana de vida y la necesidad de oxigenoterapia y el porcentaje de exitus a las dos semanas, así como la incidencia de enfermedad pulmonar crónica.

No encuentran ningún beneficio con el tratamiento en la mortalidad o en el riesgo de neumopatía crónica.

Observan una disminución significativa de los valores de T4 libre y una supresión de los valores de TSH en el grupo de tratamiento. Tras suspender el tratamiento, a los 14 días de vida, no se observan diferencias significativas entre ambos grupos.

Proponen realizar nuevos ensayos clínicos administrando T3 y T4 conjuntamente.

Diferentes autores en sus revisiones^{57,132,137} concluyen que no se recomienda el tratamiento sustitutivo de la hipotiroxinemia de la prematuridad hasta que no se disponga de datos de nuevos ensayos clínicos. El posible efecto beneficioso en RNPT de 25-26 semanas debe ser valorado muy cuidadosamente ante los resultados negativos en el grupo de 27-29 semanas.

Pensamos que una primera aproximación al tratamiento de la hipotiroxinemia de la prematuridad es caracterizar la función tiroidea en esta población para poder definir en que grupos de pacientes estaría indicado administrar o no tratamiento.

Otra cuestión pendiente de resolver es con que hormona suplementar (tiroxina o triyodotironina) a estos RNPT. Parece existir acuerdo en no recomendar la suplementación exclusiva con triyodotironina, porque al disminuir los niveles plasmáticos de TSH y T4, disminuyen las concentraciones intracelulares de T3 en el sistema nervioso central (la mayor parte de la T3 cerebral procede de la desyodación local de T3)^{138,139,140,141}.

III. OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo han sido:

1. Estudiar longitudinalmente la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en una muestra de 117 recién nacidos pretérmino (RNPT) de 24 a 29 semanas de gestación (ambas inclusive).
2. Establecer la relación entre la función tiroidea de los RNPT y la edad gestacional.
3. Conocer la prevalencia y distribución de la hipotiroxinemia en este grupo de RNPT.
4. Discriminar si existen diferentes grupos de RNPT en función de la presencia o no de hipotiroxinemia.
5. Estudiar las características de la hipotiroxinemia (central o periférica).
6. Estudiar los distintos factores (procesos patológicos o agentes terapéuticos) que puedan afectar la función tiroidea de estos recién nacidos.

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

1. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Estudio longitudinal y prospectivo de la función tiroidea en recién nacidos pretérmino (RNPT) de 24-29 semanas de gestación, ambas inclusive, durante los primeros 24 meses de vida.

Estudio 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 tutores.

2. PACIENTES

2.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

RNPT de edades gestacionales inferiores a las 30 semanas, ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron durante las primeras 24 horas de vida.

Ingresados durante los siguientes periodos de tiempo: Julio 1995-Octubre 1999, Junio 2000-Julio 2001.

A cada recién nacido se le asignó un número por orden cronológico.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron del estudio los pacientes con:

- Patología tiroidea materna
- Malformaciones congénitas graves

2.3. TAMAÑO DE LA MUESTRA. DISTRIBUCIÓN POR EDAD GESTACIONAL Y SEXO

Se estudiaron 117 recién nacidos pretérmino, cuya distribución por edad gestacional (expresada en semanas) y sexo están recogidas en la tabla 1.

Tabla 1: Distribución de los RNPT por edad gestacional (semanas) y sexo.

<u>EDAD GESTACIONAL</u>	<u>NIÑOS</u>	<u>NIÑAS</u>	<u>TOTAL</u>
29	13	15	28
28	15	13	28
27	11	13	24
26	11	5	16
25	8	3	11
24	2	8	10
	-----	-----	-----
	60	57	117

La edad gestacional se determinó por la fecha de la última regla y/o ecográficamente. Se confirmó con el test de Ballard¹⁴²

Los pacientes se dividieron en dos grupos de estudio:

- RNPT de edad gestacional inferior o igual a 26 semanas (grandes inmaduros).
- RNPT de 27 a 29 semanas de gestación.

2.4. DATOS ANTROPOMÉTRICOS

2.4.1. PESO AL NACIMIENTO

Se obtuvo el peso al nacimiento con el niño desnudo determinado en el momento del ingreso en el Servicio de Neonatología. Peso expresado en gramos. Se utilizó una báscula de lactantes electrónica modelo Seca® (sensibilidad 10 gramos).

El peso medio al nacimiento por semanas de gestación se presenta en la tabla 2.

Tabla 2: Peso al nacimiento (media \pm DS) por semanas de gestación.

SEMANAS DE GESTACIÓN	N	PESO AL NACIMIENTO (X \pm DS)
24	10	654 \pm 80,9
25	11	720 \pm 145,9
26	16	811,9 \pm 189
27	24	939 \pm 253,3
28	28	1043,3 \pm 213,6
29	28	1122,7 \pm 323,3

2.4.2. LONGITUD AL NACIMIENTO

Se obtuvo la longitud en centímetros en el momento del ingreso en la Unidad de Neonatología. Se utilizó cinta métrica.

2.5. FACTORES PRENATALES

Se recogieron los datos de los siguientes factores prenatales:

- Motivo del parto prematuro: eclampsia-preeclampsia 10,6 %, desprendimiento de placenta 5,3 %, sospecha de corioamnionitis 29,2 %, dinámica uterina resistente al tratamiento tocolítico 28,3 %, registro cardiotocográfico patológico 8%, eco-doppler patológico 12,4 %, otros 6,2 %.

- Presencia de diabetes gestacional (test de tolerancia oral a la glucosa patológico, glucemia a los 120 minutos de la sobrecarga oral superior o igual a 200 mg/dl)
- Presencia de eclampsia o preeclampsia materna
- Tratamiento prenatal con betametasona

2.6. TIPO DE PARTO

La distribución del número de pacientes en función del tipo de parto fue la siguiente:

<u>TIPO DE PARTO</u>	<u>N</u>
Vaginal	46
Cesárea	71

2.7. CATEGORIZACIÓN POR PATOLOGÍAS

RNPT SANOS

Se consideraron exentos de patología aquellos pacientes que a lo largo de su seguimiento cumplieron los siguientes requisitos:

- Peso adecuado a la edad gestacional.
- Apgar superior o igual a 7 a los 5 minutos y pH de cordón superior a 7,20.
- No recibieron ventilación mecánica.
- No recibieron oxigenoterapia más de 24 horas.
- No recibieron soporte con drogas presoras.
- No presentaron signos clínico-analíticos de infección.
- No requirieron más de 14 días de nutrición parenteral.

RNPT CON PATOLOGÍA

El resto de pacientes se incluyeron en las siguientes categorías de patología:

- Sufrimiento fetal agudo: Apgar inferior a 7 a los 5 minutos, pH de cordón inferior a 7,20.
- Patología respiratoria: se evaluó desde el nacimiento hasta la primera semana de vida en forma de:
 - Distres respiratorio grave: patrón radiológico compatible con déficit de surfactante y que requirió ventilación mecánica y administración de surfactante.
 - Distres respiratorio leve: requerimientos de oxígeno inferiores a FiO_2 de 0,3.

A los dos meses la patología respiratoria se evaluó como:

- Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad: requerimientos de oxígeno a los dos meses de vida con patrón radiológico compatible.
Se analizaron los valores hormonales de los RNPT con enfermedad pulmonar crónica a los dos meses de vida, y de manera retrospectiva a las tres semanas.
- Enterocolitis necrotizante
- Sepsis
- Patología cardiovascular:
 - Persistencia del conducto arterioso
 - Cardiopatía congénita distinta de persistencia del conducto arterioso
- Resultado de la ecografía realizada durante la primera semana de vida:
 - Hemorragia intraventricular grados I-II
 - Hemorragia intraventricular grados III-IV

EXITUS

Se estudió individualmente la función tiroidea de los RNPT que fallecieron.

2.8. CATEGORIZACIÓN POR AGENTES TERAPÉUTICOS

Se evaluaron los pacientes que requirieron la siguientes intervenciones terapéuticas:

- Pacientes que requirieron ventilación mecánica
- Tratamiento con dopamina: en el momento de la extracción de la muestra o anteriormente, pero suspendida como máximo 12 horas antes de la extracción.
- Requirieron dobutamina
- Tratamiento de apneas con doxapram

2.9. VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

Para valorar la influencia de la patología y de los agentes terapéuticos en la función tiroidea del RNPT se recogieron una serie de datos clínicos, coincidiendo con la determinación de los valores de hormonas tiroideas en cada tiempo evaluado.

La recogida de datos se realizó mediante la revisión de la historia clínica y de las gráficas de enfermería.

Se valoró el número de pacientes que presentaban las siguientes características clínicas en cada uno de los tiempos:

1 Hora

- Distres respiratorio grave
- Sepsis
- Tratamiento con dopamina (en el momento de la extracción de la muestra o anteriormente, pero suspendida como máximo 12 horas antes de la extracción)
- Tratamiento con dobutamina
- Ventilación mecánica

24 Horas

- Persistencia del conducto arterioso
- Cardiopatía congénita
- Distres respiratorio grave
- Sepsis
- Tratamiento con dopamina (en el momento de la extracción de la muestra o anteriormente, pero suspendida como máximo 12 horas antes de la extracción)
- Tratamiento con dobutamina
- Ventilación mecánica

1 semana

- Persistencia del conducto arterioso
- Cardiopatía congénita
- Distres respiratorio grave
- Sepsis
- Enterocolitis necrotizante
- Hemorragia intraventricular grados I-II

- Hemorragia intraventricular grados III-IV
- Tratamiento con dopamina
- Tratamiento con dobutamina
- Ventilación mecánica

3 semanas

- Persistencia del conducto arterioso
- Sepsis
- Enterocolitis necrotizante
- Hemorragia intraventricular grados I-II
- Hemorragia intraventricular grados III-IV
- Tratamiento con dopamina
- Tratamiento con dobutamina
- Ventilación mecánica
- Apneas/bradicardias que requirieron infusión continua de doxapram

2 meses

- Persistencia del conducto arterioso
- Enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad
- Sepsis
- Enterocolitis necrotizante
- Hemorragia intraventricular grados I-II
- Hemorragia intraventricular grados III-IV
- Tratamiento con dopamina
- Tratamiento con dobutamina

- Ventilación mecánica
- Tratamiento con doxapram

Se valoró el número y porcentaje de RNPT que se encontraban en situación de hipotiroxinemia dentro de los RNPT que presentaban cada una de las patologías y agentes terapéuticos y se comparó con la prevalencia de la hipotiroxinemia en el total de los RNPT de la misma edad gestacional y postnatal.

Además se compararon los valores de T4 libre de los RNPT en función de la presencia o ausencia de cada una de las diferentes patologías y agentes terapéuticos.

2.10. VALORACIÓN DE LA INFLUENCIA DE FACTORES PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

Se valoró si existía alguna relación entre la función tiroidea en el cordón, a la hora y a las 24 horas de vida y la presencia de una serie de factores prenatales y perinatales

Factores prenatales

- Diabetes gestacional
- Preeclampsia o eclampsia maternas
- Gestación múltiple
- Corioamnionitis materna
- Tratamiento prenatal con betametasona

Factores perinatales

- Sexo
- Peso al nacimiento
- Edad gestacional
- Tipo de parto
- Cateterización del cordón umbilical
- Sufrimiento fetal agudo

3. MÉTODOS

3.1. OBTENCIÓN DE MUESTRAS SANGUINEAS

Extracción de sangre venosa o arterial (entre 1 y 2 ml) en un tubo sin aditivos, centrifugándose inmediatamente y conservándose el suero a -20° C hasta que se realiza el ensayo. En el cordón umbilical se obtuvo sangre mezclada inmediatamente tras el clampaje.

3.2. TIEMPOS DE EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Para evaluar la función tiroidea de nuestros RNPT se determinaron los valores de T4 libre, T3, rT3, TSH y T4 en:

- Madre en el momento del parto
- Cordón umbilical
- Recién nacido en distintos tiempos:
 - al nacimiento (1 a 12 horas de vida)
 - a las 24 horas de vida
 - a la semana
 - a las 3 semanas
 - a los 2 meses
 - a los 4 meses
 - a los 6 meses
 - a los 9 meses
 - a los 12 meses
 - a los 18 meses
 - a los 24 meses

Dadas las características de estos RNPT no se pudieron obtener muestras de todos los recién nacidos en todos los tiempos evaluados, por algunos de los siguientes motivos:

- El estado clínico del paciente no permitía la extracción.
- Las muestras de sangre obligatorias para el correcto manejo del RNPT extraídas en el mismo tiempo habían sido elevadas, y la extracción de un volumen de sangre mayor sería deletéreo para el RNPT (especialmente en aquellos RNPT de muy bajo peso).
- Se extrajo la muestra pero la cantidad de suero obtenida era insuficiente.
- Exitus.

Sin embargo el número de muestras obtenidas entre las 24 horas y los 2 meses ha sido superior al 75 % de los casos.

3.3. TÉCNICAS DE ANÁLISIS HORMONAL EN SUERO

TSH

Los valores de la hormona estimulante del tiroides (TSH) se determinaron mediante Inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Inmulite One, Diagnostic Products Corporation (DPC), USA.

Principio del test: inmunoensayo

Volumen requerido: 75µl de suero

Sensibilidad: 0,002 µUI/ml

Unidades: µUI/ml

Coefficiente de variación intraensayo: 4,8 %

Coefficiente de variación interensayo: 5,6 %

T4 LIBRE

La fracción libre de la tiroxina (T4L) se determinó mediante inmunoquimioluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One. Diagnostic Products Corporation (DPC), USA.

Principio del test: inmunoensayo

Volumen requerido: 10 µl de suero

Sensibilidad: 0,18 ng/dl

Unidades: ng/dl

Coefficiente de variación intraensayo: 4,4 %

Coefficiente de variación interensayo: 6,3 %

Se trata de un ensayo simple o directo, ya 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. Difiere por tanto de los métodos clásicos de diálisis de equilibrio y de las denominadas determinaciones del índice de T4 libre. No requiere ningún paso de preincubación o de separación de la fracción libre mediante diálisis o cromatografía de columna. Los resultados son equiparables a los obtenidos mediante la técnica de diálisis de equilibrio¹⁴³.

El ensayo tiene varias características que previenen el equilibrio entre la T4 libre y la T4 unida a proteínas, y por tanto la medición con exactitud de la fracción no ligada a proteínas:

- 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.

- El análogo de T4 tiene una afinidad de unión a TBG no detectable
- 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.

T4

La tiroxina (T4) se determinó mediante inmunoquimiluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One. Diagnostic Products Corporation (DPC), USA.

Principio del test: inmunoensayo competitivo.

Volumen requerido: 15 µl de suero

Sensibilidad: 0,3 µg/dl

Unidades: µg/dl

Coefficiente de variación intraensayo: 6,6 %

Coefficiente de variación interensayo: 7,8 %

T3

La triyodotironina (T3) se determinó mediante inmunoquimiluminiscencia automatizada. Analizador Immulite One. Diagnostic Products Corporation (DPC), USA.

Principio del test: inmunoensayo competitivo.

Volumen requerido: 25 µl de suero

Sensibilidad: 0,19 ng/dl

Unidades: ng/dl

Coefficiente de variación intraensayo: 5,3 %

Coefficiente de variación interensayo: 6,6 %

rT3

La triyodotironina inversa se determinó mediante radioinmunoensayo (RIA) con yodo 125. Al final del ensayo la radioactividad se cuantificó con un contador de radioactividad gamma (LKB).

Volumen requerido: 50 µl de suero

Sensibilidad: 10 ng/dl

Unidades: ng/dl

Coefficiente de variación intraensayo: 6,9 %

Coefficiente de variación interensayo: 9,4 %

Cuando el volumen de plasma era limitado, la prioridad para la determinación de hormonas tiroideas se establecía en el siguiente orden: T4L, TSH, T3, T4 y rT3.

Se calcularon los valores de los cocientes $T4/rT3$ y $T4L/TSH$.

3.4. VALORES DE REFERENCIA. GRUPO CONTROL

Consideramos la determinación de T4 libre en plasma como el mejor indicador aislado de la función tiroidea en el RNPT, ya que los valores totales de hormonas tiroideas pueden verse afectados por la hipoproteinemia que frecuentemente presentan estos pacientes. Además como ya se ha referido en el apartado II.2.1.3. la TBG aumenta con la edad gestacional. Por otro lado la forma más frecuente de hipotiroxinemia en este grupo de pacientes es de origen central y por lo tanto los valores de TSH plasmáticos son poco discriminativos.

Por todo ello se utilizaron los valores de T4 libre y de TSH para evaluar la función tiroidea de nuestra población. La hipotiroxinemia ha sido definida en función de

los valores de T4 libre, utilizando los valores de TSH para clasificarla como central o periférica.

Los valores de T4, T3 y rT3 han sido también analizados.

GRUPO CONTROL

Los valores de la función tiroidea en cada tiempo fueron comparados con los valores de hormonas tiroideas previamente determinados en RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación (ver apéndice, tabla 48)¹².

En el estudio realizado previamente por nuestro grupo¹² en 75 RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación se evidencia que esta población presenta valores de hormonas tiroideas similares a los de los RNAT sanos a partir de las 24 horas de vida. Utilizamos este grupo como grupo control por tratarse de datos propios de la función tiroidea y tratarse de una población de RNPT sanos.

CONCEPTO DE HIPOTIROXINEMIA

De acuerdo con lo referido previamente, se valoró la presencia o no de hipotiroxinemia en función de los valores de T4 libre. Se definió como hipotiroxinemia los valores de T4 libre en cada tiempo por debajo de -2 desviaciones estándar (DS) del grupo control.

Es difícil establecer el punto de corte para definir la hipotiroxinemia, ya que en función del punto de corte utilizado variará el porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos. Por ello en un análisis posterior también se ha valorado la hipotiroxinemia utilizando como punto de corte -1 desviaciones estándar del grupo control. Los resultados obtenidos utilizando como referencia -2 y -1 desviaciones estándar han sido comparados.

Tabla 3: Valores de T4 libre en cada tiempo correspondientes a -2 DS y -1 DS del grupo control .

<u>Tiempo</u>	<u>-2 DS T4L (ng/dl)</u>	<u>-1 DS T4L (ng/dl)</u>
1 hora	0,49	0,95
24 horas	0,96	1,42
1 semana	0,77	1,08
3 semanas	0,75	1,01
2 meses	0,95	1,18
4 meses	0,83	1,11

Nota: Los valores correspondientes a -2 DS coinciden con el límite inferior del rango, para cada uno de los tiempos evaluados.

En cada tiempo se clasificaron los pacientes en dos grupos en función de los valores de T4 libre:

- Grupo 1: RNPT con valores de T4 libre superiores o iguales a -2 DS del grupo control. GRUPO NORMOTIROXINÉMICO.
- Grupo 2: RNPT con valores de T4 libre inferiores a -2 DS del grupo control. GRUPO HIPOTIROXINÉMICO.

En alguna ocasión (7 determinaciones) no se dispusieron de datos de T4 libre pero si de T4 y T3. En estas situaciones se incluyeron en el grupo de normotiroxinémicos aquellos pacientes con T4 y T3 superiores o iguales a -2 DS del grupo control.

CLASIFICACIÓN DE LA HIPOTIROXINEMIA

La hipotiroxinemia se clasificó como central o periférica en función de los valores de TSH.

Se consideró hipotiroxinemia central la presencia de valores bajos de T4 libre junto con valores TSH normales (superiores o iguales a -2 DS de los valores de TSH de grupo control) o disminuidos (inferiores a -2 DS del grupo control) .

Se consideró hipotiroxinemia periférica la presencia de valores bajos de T4 libre junto con valores de TSH elevados (superiores a $+2$ DS del grupo control).

En la tabla 4 se presentan los valores de TSH correspondientes a $+2$ DS del grupo control.

Tabla 4: Valores de TSH en cada tiempo correspondientes a $+2$ DS del grupo control

<u>Tiempo</u>	<u>+2 DS TSH (mUI/L)</u>
1 hora	80,35
24 horas	24,6
1 semana	9,38
3 semanas	6,84
2 meses	6,35
4 meses	6,07

4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La base de datos se ha recogido en el programa estadístico SPSS versión 11.0.

4.1. VARIABLES

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

4.2. COMPARACIONES ENTRE GRUPOS

a) La comparación de las medias de los parámetros hormonales entre 2 grupos independientes se ha realizado con la prueba de significación estadística T de Student para una muestra. Para poder aplicar la prueba T de Student 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 de significación estadística no paramétrica U de Mann-Whitney.

Se han aplicado estas pruebas a :

- La comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 27-29 semanas y de los RNPT de 24-26 semanas de gestación.
- La comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 27-29 semanas y de los RNPT de 24-26 semanas de gestación con los valores de hormonas tiroideas del grupo control.
- La comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT sanos con los RNPT del grupo control.
- La comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT sanos y los RNPT con patología.

- La comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT normotiroxinémicos y los RNPT hipotiroxinémicos.
- Estudio de la influencia de la patología y de los agentes terapéuticos en la función tiroidea.
- Estudio de la influencia de los factores prenatales y perinatales en la función tiroidea.

b) La comparación entre las medias de los parámetros hormonales entre los diferentes grupos de edades gestacionales se ha hecho mediante la prueba de significación estadística Análisis de la Varianza (ANOVA). Para poder aplicar esta prueba previamente hay que llevar a cabo una prueba de normalidad para la variable, prueba de Kolmogorov-Smirnov. Cuando la variable no tiene una distribución normal se aplica a la muestra la prueba de significación estadística no paramétrica de Kruskal-Wallis. Cuando la n es pequeña, se aplica la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney. Se han aplicado estas pruebas a:

- Comparación de los valores de T4 libre de los diferentes grupos gestacionales.

c) La correlación entre variables se ha analizado con la prueba de significación estadística de Chi-cuadrado de Pearson.

Se ha aplicado esta prueba a:

- Relación entre los valores de hormonas tiroideas y la edad gestacional.
- Relación entre los valores de hormonas tiroideas y el peso al nacimiento.

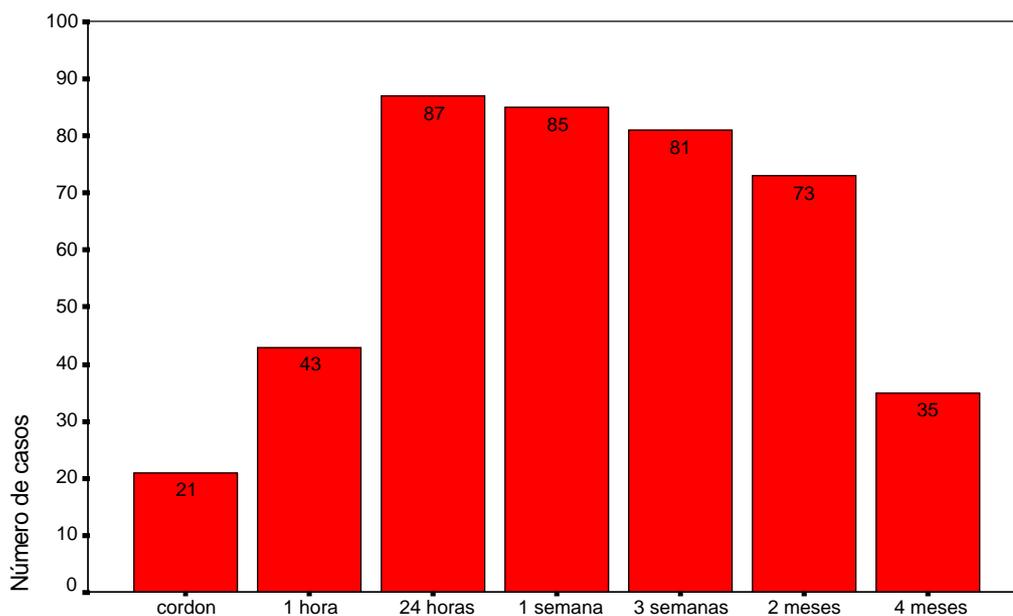
d) El nivel de significación estadística se ha establecido en $\alpha= 0.05$.

V. RESULTADOS

1. FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

El número de determinaciones hormonales realizadas en cada tiempo se muestra en la figura 3. Como ya se ha referido en el apartado IV.3.2, no se obtuvieron muestras de todos los recién nacidos en todos los tiempos. Sin embargo entre las 24 horas y las 3 semanas de vida, el número de determinaciones realizadas osciló entre 81 y 87, lo cual representa entre el 70-75 % de los RNPT que formaron parte del estudio.

Figura 3: Número de determinaciones hormonales realizadas en cada tiempo durante los primeros 4 meses de vida



El número de determinaciones obtenidas a partir de los 4 meses de vida fue inferior. Se obtuvieron muestras para análisis hormonal de 10 RNPT a los 6 meses, 8 RNPT a los 9 meses, 9 RNPT a los 12 meses, 5 RNPT a los 18 meses y 3 RNPT a los 24 meses de vida.

1.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN CADA TIEMPO DISTRIBUIDOS POR SEMANAS DE GESTACIÓN

A continuación se expresan los valores de hormonas tiroideas durante los primeros cuatro meses de vida en los RNPT de 29, 28, 27, 26, 25 y 24 semanas de gestación. Los valores de hormonas tiroideas a partir de los cuatro meses de vida se expresan conjuntamente en los RNPT de 27 a 29 semanas y en los RNPT de 24 a 26 semanas de gestación en el apartado 1.3.

1.1.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 29 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 5 se muestran los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 29 semanas de gestación en los diferentes tiempos evaluados. Los resultados se expresan como media, desviación estándar (DS), rango y número de pacientes (n).

Estos recién nacidos presentan un incremento inicial de TSH a la hora de vida. Los valores de TSH disminuyen progresivamente durante la primera semana. Sin embargo a las 3 semanas se observa un segundo aumento de los valores de TSH. Posteriormente disminuyen de nuevo hasta los cuatro meses de vida.

Los valores de T4 libre presentan un pico a las 24 horas de vida tras el pico de TSH y posteriormente disminuyen hasta valores mínimos a la semana de vida. A partir de este momento aumentan progresivamente hasta los 4 meses.

Los valores de T4 presentan una evolución paralela a la de los de T4 libre.

Los valores de T3 a la hora de vida son más bajos que en el cordón. Posteriormente se produce un aumento progresivo, alcanzando valores máximos a los 4 meses de vida. Los valores de rT3 son máximos en el cordón. A partir de entonces disminuyen, alcanzando valores mínimos a los 4 meses de vida.

Tabla 5: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 29 semanas de gestación (n=28)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	5,88	1,02	7,25	0,56	294,39
	DS	3,45	0,4	2,17	0,2	55,4
	rango	0,93-8,77	0,68-1,6	4,5-9,8	0,35-0,77	237-347,66
	N	4	4	4	4	3
1 HORA	media	8,58	1,12	7,11	0,52	
	DS	5,59	0,25	1,76	0,18	
	rango	0,28-19,8	0,78-1,52	4-9,8	0,35-0,85	
	N	10	8	11	10	0
24 HORAS	media	7,62	1,2	8,46	0,6	227,55
	DS	13,2	0,47	3,41	0,34	89,17
	rango	0,38-63,2	0,6-2,08	4,3-15,6	0,39-1,88	127,2-345,6
	N	21	21	18	19	9
1 SEMANA	media	3,33	1,02	7,03	0,69	99,4
	DS	2,54	0,42	2,97	0,28	35,99
	rango	0,76-11	0,21-1,73	1,87-12,7	0,29-1,3	42,31-186,1
	N	20	19	20	20	14
3 SEMANAS	media	5,82	1,18	8,36	0,99	75,27
	DS	5,33	0,25	1,98	0,27	21,36
	rango	0,42-18,4	0,76-1,7	4,9-12,3	0,5-1,51	53,1-126,8
	N	22	23	23	22	10
2 MESES	media	5,48	1,3	9,79	1,26	70,09
	DS	5,83	0,21	2,18	0,32	24,65
	rango	1,23-28	0,95-1,75	6,2-13,6	0,5-1,73	46,63-118,5
	N	21	19	21	21	9
4 MESES	media	4,09	1,49	9,79	1,41	57,07
	DS	1,99	0,32	2,88	0,25	19,47
	rango	1,28-7,49	1,07-2	6,16-14,5	0,97-1,8	33,8-75,79
	N	11	11	10	11	4

1.1.2. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 28 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 6 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 28 semanas de gestación.

Estos recién nacidos presentan también un incremento de TSH a la hora de vida (19,6 mUI/L). Posteriormente los valores de TSH disminuyen durante la primera semana de vida. A las 3 semanas se observa un segundo aumento de los valores de TSH, que siguen aumentando a los 2 meses (7,05 mUI/L), para disminuir a los 4 meses de vida.

Los valores de T4 libre son similares a la hora y a las 24 horas de vida. Posteriormente disminuyen hasta valores mínimos a la semana. A partir de este momento aumentan progresivamente hasta los 4 meses de vida. A las 3 semanas los valores de T4 libre ya son superiores a los de las 24 horas.

Los valores de T4 presentan una evolución paralela a la de los valores de T4 libre: son máximos a las 24 horas, y a las 3 semanas ya son superiores a los de las 24 horas.

Los valores de T3 son más bajos en el cordón. A la hora, las 24 horas y la semana de vida los valores medios son iguales. Posteriormente se produce un aumento progresivo, alcanzando valores máximos a los 4 meses de vida.

Los valores de rT3 son máximos en el cordón. A partir de este momento disminuyen, salvo a los 2 meses, cuando se observa un aumento. Los valores mínimos se presentan a los 4 meses de vida.

Tabla 6: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 28 semanas de gestación

(n= 28)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	8,44	0,93	7,31	0,44	312,4
	DS	4,67	0,2	1,38	0,07	
	rango	4,62-18,2	0,67-1,3	5,4-9	0,35-0,58	
	n	9	8	9	9	1
1 HORA	media	19,6	1	7,64	0,74	
	DS	16,5	0,37	3,38	0,38	
	rango	3,24-63,8	0,28-1,5	2,86-13,4	0,35-1,6	
	n	13	11	13	13	0
24 HORAS	media	5,05	1,08	8,24	0,7	216,06
	DS	3,74	0,42	3,38	0,37	52,71
	rango	0,49-12,1	0,44-2,2	3,03-18,4	0,39-2,1	104,2-274,66
	n	22	20	22	23	11
1 SEMANA	media	3,85	0,95	6,28	0,7	90,7
	DS	2,41	0,29	2,77	0,3	28,12
	rango	0,55-9,26	0,36-1,62	1,33-11,9	0,35-1,4	59,9-151,8
	n	24	22	24	23	8
3 SEMANAS	media	5,12	1,2	8,93	1,16	76,77
	DS	3,67	0,31	2,08	0,32	21,94
	rango	1,46-19,6	0,48-1,9	4,7-12,2	0,54-1,9	55,7-121,41
	n	21	20	21	21	7
2 MESES	media	7,05	1,26	9,02	1,24	102,16
	DS	10,93	0,29	1,91	0,42	57,25
	rango	0,76-44,5	0,59-1,7	4,3-11,3	0,35-2	61,73-258,6
	n	15	16	15	15	10
4 MESES	media	3,41	1,5	10,07	1,92	52,19
	DS	1,14	0,33	2,82	0,44	12,3
	rango	1,87-5,53	1,02-1,9	6,18-15,3	1,26-2,6	34,5-63
	n	9	9	9	9	4

1.1.3. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 27 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 7 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 27 semanas de gestación.

Estos recién nacidos también presentan un incremento inicial de los valores de TSH a la hora de vida (17,04 mUI/L), que es algo menor que el pico de TSH que hemos observado en el grupo de 28 semanas. Los valores de TSH disminuyen durante la primera semana de vida. A las 3 semanas se observa de nuevo un aumento de los valores de TSH, que disminuyen lentamente a los 2 y a los 4 meses de vida.

Los valores de T4 libre son máximos a la hora de vida. Posteriormente disminuyen hasta valores mínimos a la semana y a partir de este momento aumentan progresivamente hasta los 4 meses de vida. A partir de los 2 meses los valores de T4 libre son superiores a los de las 24 horas, y no a partir de las 3 semanas, como ocurría en los RNPT de 28 y 29 semanas.

Los valores de T4 presentan una evolución paralela a la de los valores de T4 libre.

Los valores de T3 son mínimos en el cordón. A la hora de vida aumentan y a las 24 horas y la semana de vida los valores medios disminuyen y son iguales entre sí. Posteriormente se produce un aumento progresivo, con valores máximos a los 4 meses de vida.

Los valores de rT3 (determinada sólo a partir de las 24 horas de vida) son máximos a las 24 horas. A partir de este momento disminuyen alcanzando valores mínimos a los 4 meses de vida.

Tabla 7: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 27 semanas de gestación

(n= 24)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	7,07	1,24	8,18	0,43	
	DS	2,92	0,31	1,94	0,08	
	rango	3,21-10,6	0,85-1,6	6,0-10,7	0,35-0,52	
	n	4	4	4	4	0
1 HORA	media	17,04	1,26	9,05	0,73	206,3
	DS	19,9	0,44	2,07	0,29	
	rango	1,92-71,1	0,74-1,83	5,18-12,5	0,39-1,25	
	n	11	10	11	11	1
24 HORAS	media	5,39	1,12	8,14	0,58	182,47
	DS	6,89	0,39	3,24	0,23	88,05
	rango	0,32-27	0,34-1,88	2,09-16,1	0,39-1,2	40-361,1
	n	20	20	20	20	10
1 SEMANA	media	3,6	0,95	6,35	0,57	103,38
	DS	3,57	0,29	2,08	0,18	39,41
	rango	0,31-12,7	0,35-1,55	2,25-10,6	0,39-1	53,1-194
	n	18	18	18	19	12
3 SEMANAS	media	4,75	1,09	8,16	0,84	94,8
	DS	3,26	0,3	1,75	0,3	55,66
	rango	0,1-11,7	0,32-1,57	4,8-12	0,39-1,6	41,7-234,8
	n	20	19	19	20	9
2 MESES	media	4,49	1,15	8,92	1,2	77,83
	DS	4,25	0,28	2,97	0,3	39,15
	rango	0,89-17,4	0,62-1,7	5,66-16,5	0,62-1,7	33,2-175,5
	n	23	23	22	23	12
4 MESES	media	3,95	1,44	10,61	1,96	59,8
	DS	1,38	0,18	3,19	0,53	8,43
	rango	1,91-6,48	1,22-1,66	7,7-15,6	1,5-2,8	50,1-65,4
	n	8	8	8	8	3

1.1.4. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 26 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 8 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 26 semanas de gestación. No se obtuvieron muestras del cordón en ninguno de estos RNPT.

Podemos apreciar que el pico de TSH a la hora de vida (11,27 mUI/L) es menor que el pico de TSH en los grupos de 28 y 27 semanas de gestación. Los valores de TSH son mínimos a las 24 horas. A las 3 semanas aumentan discretamente y disminuyen progresivamente a los 2 y los 4 meses de vida.

Los valores de T4 libre disminuyen a partir de la hora de vida hasta valores mínimos a la semana. Posteriormente aumentan, presentando valores máximos a los 4 meses de vida.

De nuevo los valores de T4 presentan una evolución paralela a la de los valores de T4 libre.

Los valores de T3 también disminuyen a partir de la primera hora de vida y son mínimos a la semana. Posteriormente se produce un aumento progresivo, con valores máximos a los 4 meses de vida.

Los valores de rT3 (determinada sólo a partir de las 24 horas de vida) son máximos en ese momento. Posteriormente disminuyen, con valores mínimos a los 2 meses de vida. No se dispone de datos a los 4 meses.

Tabla 8: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 26 semanas de gestación

(n= 16)

TIEMPO	Parámetro	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4(μg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media					
	DS					
	rango					
	n	0	0	0	0	0
1 HORA	media	11,27	1,13	8,32	1,08	
	DS	11,15	0,49	2,63	0,66	
	rango	1,35-31,4	0,6-2	5,1-12,7	0,56-2,3	
	n	7	7	7	6	0
24 HORAS	media	2,55	0,92	6,25	0,97	131,47
	DS	2,6	0,54	3,73	0,97	59,94
	rango	0,5-8,44	0,52-2,1	2,8-11,4	0,35-3,44	77,5-203,48
	n	9	9	8	9	4
1 SEMANA	media	2,87	0,7	4,19	0,63	73,56
	DS	1,61	0,28	2,03	0,18	49,97
	rango	0,21-5,44	0,15-1,4	0,97-8,1	0,39-0,97	17,05-128
	n	11	12	12	12	4
3 SEMANAS	media	5,29	1,18	7,78	1,07	83,35
	DS	3,73	0,34	2,96	0,47	32,87
	rango	2,6-14,1	0,84-1,9	4,3-14,4	0,62-1,8	48,1-119,48
	n	10	9	10	10	5
2 MESES	media	3,46	0,99	8,59	1,28	52,45
	DS	1,43	0,22	2,4	0,29	5,3
	rango	1,73-5,85	0,76-1,4	6,47-13,6	0,94-1,8	48,7-56,2
	n	7	6	7	7	2
4 MESES	media	1,65	1,7	14,3	2,2	
	DS					
	rango					
	n	1	1	1	1	0

1.1.5. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 25 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 9 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 25 semanas de gestación.

El pico de TSH a la hora de vida (9,24 mUI/L) es menor que el pico de TSH en los RNPT de 28, 27 y 26 semanas de gestación. Los valores de TSH disminuyen hasta la semana de vida. A las 3 semanas se observa un segundo aumento, para disminuir posteriormente.

Los valores de T4 libre son similares en el cordón y durante las primeras 24 horas. Al igual que ocurre en los grupo anteriores, los valores son mínimos a la semana de vida. A partir de este momento aumentan, presentando valores máximos a los 4 meses de vida. Los valores de T4 libre son superiores a los de las 24 horas de vida a partir de los 2 meses.

Los valores de T4 presentan una evolución paralela a la de los valores de la T4 libre.

En cuanto a la evolución de los valores de T3, también disminuyen a partir de la primera hora de vida y son mínimos a la semana. Posteriormente se produce un aumento progresivo, con valores máximos a los 4 meses de vida.

Los valores de rT3 (determinada sólo a partir de las 24 horas de vida) son máximos a las 24 horas de vida y posteriormente disminuyen hasta las 3 semanas. A los 2 meses los valores aumentan (aunque se trata sólo de dos casos) hasta cifras superiores a las de la semana. No disponemos de datos a los 4 meses.

Tabla 9: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 25 semanas de gestación

(n= 11)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	4,58	0,9	8,4	0,71	
	DS	2,34	0,26	3,77	0,51	
	rango	1,89-6,07	0,74-1,2	5,3-12,6	0,35-1,3	
	n	3	3	3	3	0
1 HORA	media	9,24	0,91	6,74	0,85	
	DS	2,13	0,21	1,93	0,55	
	rango	6,64-12,2	0,69-1,2	4,5-8,9	0,36-1,5	
	n	5	4	5	5	0
24 HORAS	media	2,27	0,89	5,8	0,57	193,71
	DS	1,91	0,21	2,16	0,29	53,14
	rango	0,44-6,87	0,51-1,2	2,6-9	0,36-1,1	116,39-243,7
	n	10	9	10	9	7
1 SEMANA	media	1,9	0,39	3,25	0,45	89,13
	DS	1,35	0,32	2,26	0,11	68,43
	rango	0,12-4,02	0,1-0,86	0,54-5,82	0,35-0,67	16,59-174,3
	n	7	7	7	7	4
3 SEMANAS	media	7,08	0,6	4,66	0,66	30,59
	DS	6,84	0,32	2,33	0,22	15,1
	rango	18,5-1,56	1,14-0,15	7-0,54	0,95-0,43	41,27-19,91
	n	6	6	6	6	2
2 MESES	media	4,13	1,2	9,48	1,1	168,8
	DS	1,93	0,35	3,32	1,19	3,11
	rango	1,62-5,85	0,93-1,7	5-13,0	0,93-1,37	166,6-171
	n	4	4	4	4	2
4 MESES	media	2,75	1,24	9,09	1,35	
	DS	1,49	0,32	2,24	0,72	
	rango	1,52-4,4	0,96-1,58	6,68-11,1	0,55-1,92	
	n	3	3	3	3	0

1.1.6. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 24 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 10 se presentan los valores de hormonas tiroideas de los RNPT de 24 semanas de gestación.

El pico de TSH a la hora de vida (media de 19,7 mUI/L) es mayor de lo observado en los grupos de edades gestacionales superiores, aunque se trata sólo de 3 casos (14,5 mUI/L; 42,5 mUI/L; 2,09 mUI/L). Los valores de TSH son similares entre la 24 horas y las tres semanas de vida. A los 2 meses y 4 meses dichos valores aumentan.

Los valores de T4 libre disminuyen a partir de la primera hora de vida y, al igual que ocurre en los grupo anteriores, los valores son mínimos a la semana. A partir de este momento aumentan, presentando valores máximos a los 4 meses de vida. Los valores de T4 libre son superiores a los de las 24 horas de vida a partir de las 3 semanas.

Los valores de T4 y T3 presentan una evolución paralela a la de los valores de la T4 libre, pero no se alcanzan valores superiores a los de la primera hora hasta los 2 meses de vida.

Los valores de rT3 (determinada sólo a partir de las 24 horas de vida) son máximos a las 24 horas de vida y posteriormente disminuyen hasta las 3 semanas. A los 2 meses los valores aumentan hasta cifras superiores a las de la semana y a los 4 meses todavía son superiores (sólo un paciente analizado).

Tabla 10: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 24 semanas de gestación

(n= 10)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4(μg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	10,36	0,88	10,2	0,57	
	DS	2,33	0,04	2,97	0,01	
	rango	8,71-12	0,85-0,91	8,1-12,3	0,56-0,58	
	n	2	2	2	2	0
1 HORA	media	19,7	0,91	8,6	0,98	
	DS	20,7	0,25	5,19	0,89	
	rango	2,09-42,5	0,62-1,1	2,71-12,5	0,39-2	
	n	3	3	3	3	0
24 HORAS	media	3,05	0,69	5,99	0,52	139,14
	DS	2,79	0,36	4,93	0,26	26,55
	rango	0,8-8,28	0,19-1,4	1,56-15,8	0,39-1,1	95,3-180,8
	n	7	8	7	7	5
1 SEMANA	media	3,72	0,36	3,49	0,52	52,92
	DS	2,01	0,35	1,62	0,34	26,55
	rango	0,72-6,64	0,2-1,2	1,5-5,8	0,23-1,1	34,15-71,7
	n	6	6	5	5	2
3 SEMANAS	media	3,3	0,93	7,74	0,65	63
	DS	2,26	0,08	2,43	0,3	1,56
	rango	1,12-5,63	0,85-1	5,91-10,5	0,47-1	61,9-64,1
	n	3	3	3	3	2
2 MESES	media	4,79	0,96	9,35	1,2	74,27
	DS	3,2	0,45	3,8	1,17	18,08
	rango	1,43-7,74	0,5-1,54	4,7-12,5	1-1,39	53,4-85,1
	n	4	4	4	4	3
4 MESES	media	4,89	1,27	9,6	1,51	113,1
	DS	2,23	0,16	1,09	0,32	
	rango	2,7-7,16	1,09-1,4	8,44-10,6	1,3-1,88	
	n	3	3	3	3	1

1.2. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE T4 LIBRE, TSH Y rT3 EN CADA TIEMPO SEGÚN LA EDAD GESTACIONAL

T4 LIBRE

En la tabla 11 y en la figura 4 se presentan los valores de T4 libre (media y desviación estándar) para cada edad gestacional en cada uno de los tiempos evaluados.

Podemos observar una tendencia a valores de T4 libre más bajos conforme menor es la edad gestacional. Estas diferencias son mayores en el intervalo de tiempo comprendido entre las 24 horas y las tres semanas de vida. En dicho intervalo se observa una clara diferencia en los valores de T4 libre entre los RNPT de menos de 27 semanas de edad gestacional y los RNPT de edad gestacional superior o igual a las 27 semanas.

A la hora de vida los recién nacidos de 27 semanas son los que tienen el valor de la media de T4 libre más alto, mientras que los de 26 semanas presentan un valor similar a los de 29 semanas.

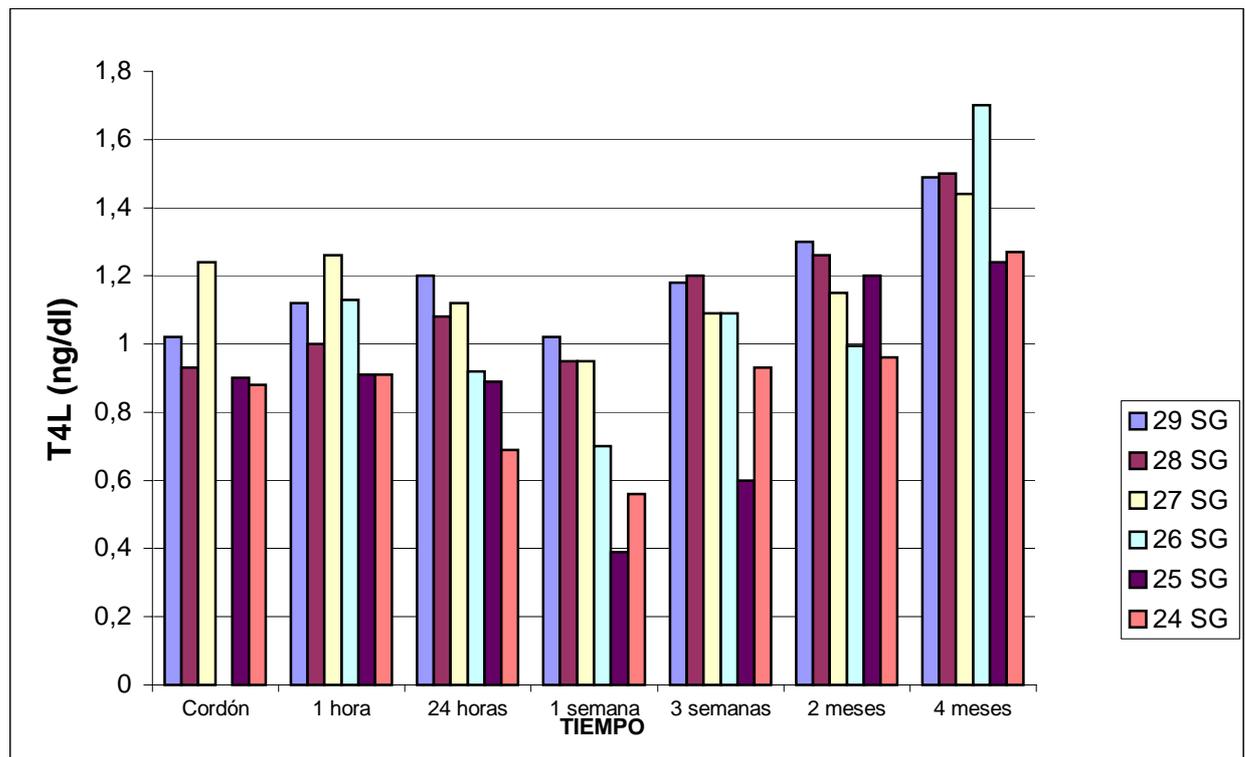
A los 2 meses de vida los 4 recién nacidos de 25 semanas de gestación presentan valores de la media más altos que los recién nacidos de 27 y 26 semanas de gestación.

A los 4 meses sólo hay un RN de 26 semanas de gestación y presenta una media de T4 libre superior a la media de los restantes grupos.

Tabla 11: Valores de T4 libre (media \pm DS) en cada tiempo para cada edad gestacional

		T4L (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	Cordón	1 hora	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses	4 meses
29							
Media \pm DS	1,02 \pm 0,4	1,12 \pm 0,25	1,2 \pm 0,47	1,02 \pm 0,42	1,18 \pm 0,25	1,3 \pm 0,21	1,49 \pm 0,32
n	4	8	21	19	23	19	11
28							
Media \pm DS	0,93 \pm 0,2	1 \pm 0,37	1,08 \pm 0,42	0,95 \pm 0,29	1,2 \pm 0,31	1,26 \pm 0,29	1,5 \pm 0,33
n	8	11	20	22	20	16	9
27							
Media \pm DS	1,24 \pm 0,31	1,26 \pm 0,44	1,12 \pm 0,39	0,95 \pm 0,29	1,09 \pm 0,3	1,15 \pm 0,28	1,44 \pm 0,18
n	4	10	20	18	19	23	8
26							
Media \pm DS		1,13 \pm 0,49	0,92 \pm 0,54	0,70 \pm 0,28	1,18 \pm 0,34	0,99 \pm 0,22	1,7
n	0	7	9	12	9	6	1
25							
Media \pm DS	0,9 \pm 0,26	0,91 \pm 0,21	0,89 \pm 0,21	0,39 \pm 0,32	0,6 \pm 0,32	1,2 \pm 0,35	1,24 \pm 0,32
n	3	4	9	7	6	4	3
24							
Media \pm DS	0,88 \pm 0,04	0,91 \pm 0,25	0,69 \pm 0,36	0,56 \pm 0,35	0,93 \pm 0,08	0,96 \pm 0,45	1,27 \pm 0,16
n	2	3	8	6	3	4	3

Figura 4: Evolución de la media de los valores de T4 libre para cada edad gestacional



Al valorar la significación estadística para la diferencia de los valores de T4 libre por semanas de gestación, se obtuvieron los siguientes resultados:

- RNPT de 29 semanas – RNPT de 28 semanas: no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 29 y 28 semanas – RNPT de 27 semanas: no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 26 semanas: los valores de T4 libre son significativamente superiores en el grupo de mayor edad gestacional a la semana de vida. En el resto de tiempos evaluados no se observan diferencias estadísticamente significativas.
- RNPT de 29 semanas – RNPT de 26 semanas: valores de T4 libre significativamente superiores en el grupo de 29 semanas de gestación a la semana y a los dos meses de vida.

- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 25 semanas: los valores de T4 libre son significativamente superiores en el grupo de mayor edad gestacional a la semana y a las tres semanas de vida. En el resto de tiempos evaluados no se observan diferencias estadísticamente significativas.
- RNPT de 26 semanas – RNPT de 25 semanas: valores de T4 libre significativamente superiores en el grupo de 26 semanas de gestación a las tres semanas de vida. En el resto de tiempos evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas.
- RNPT de 25 y 26 semanas - RNPT de 24 semanas: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 24 semanas: valores significativamente superiores en el grupo de mayor edad gestacional a las 24 horas y a la semana de vida. En el resto de tiempos evaluados no se observan diferencias estadísticamente significativas.
- RNPT de 28 semanas – RNPT de 24 semanas: se observan valores de T4 libre significativamente superiores a las 24 horas, a la semana de vida y a las tres semanas en los RNPT de 28 semanas.

En resumen, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4 libre de los RNPT de 27 a 29 semanas de gestación en ninguno de los tiempos evaluados. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados entre los RNPT de 24 a 26 semanas de gestación (salvo a las 3 semanas entre los RNPT de 25 y 26 semanas de gestación).

A las 24 horas de vida los valores de T4 libre fueron significativamente inferiores en el grupo de 24 semanas comparado con el grupo de 27 a 29 semanas. No se

observaron diferencias entre los RNPT de 25 y 26 semanas y los RNPT de 27 a 29 semanas.

A la semana de vida en los RNPT de 27 a 29 semanas los valores de T4 libre fueron significativamente superiores a los valores de T4 libre de los RNPT de 24, 25 y 26 semanas de gestación.

A las tres semanas los valores de T4 libre fueron significativamente inferiores en los grupos de 24 y 25 semanas, pero no en el de 26 semanas de gestación.

A los cuatro meses de vida no se observaron diferencias entre ninguno de los grupos de edad gestacional valorados.

Dado que se observan diferencias en la función tiroidea entre los RNPT de 24-26 semanas y los RNPT de 27-29 semanas de gestación, y dado que no se observan diferencias significativas entre los valores de T4 libre de los RNPT de 27, 28 y 29 semanas, ni entre los valores de T4 libre de los RNPT de 24, 25 y 26 semanas (salvo a las tres semanas entre los RNPT de 25 y 26 semanas), se decidió dividir a la población en dos grupos en función de las semanas de gestación: 24 a 26 semanas y 27 a 29 semanas y realizar el estudio de la función tiroidea de ambos grupos por separado.

TSH

En la tabla 12 y en la figura 5 se presentan los valores de TSH (media y desviación estándar) para cada edad gestacional en cada uno de los tiempos evaluados.

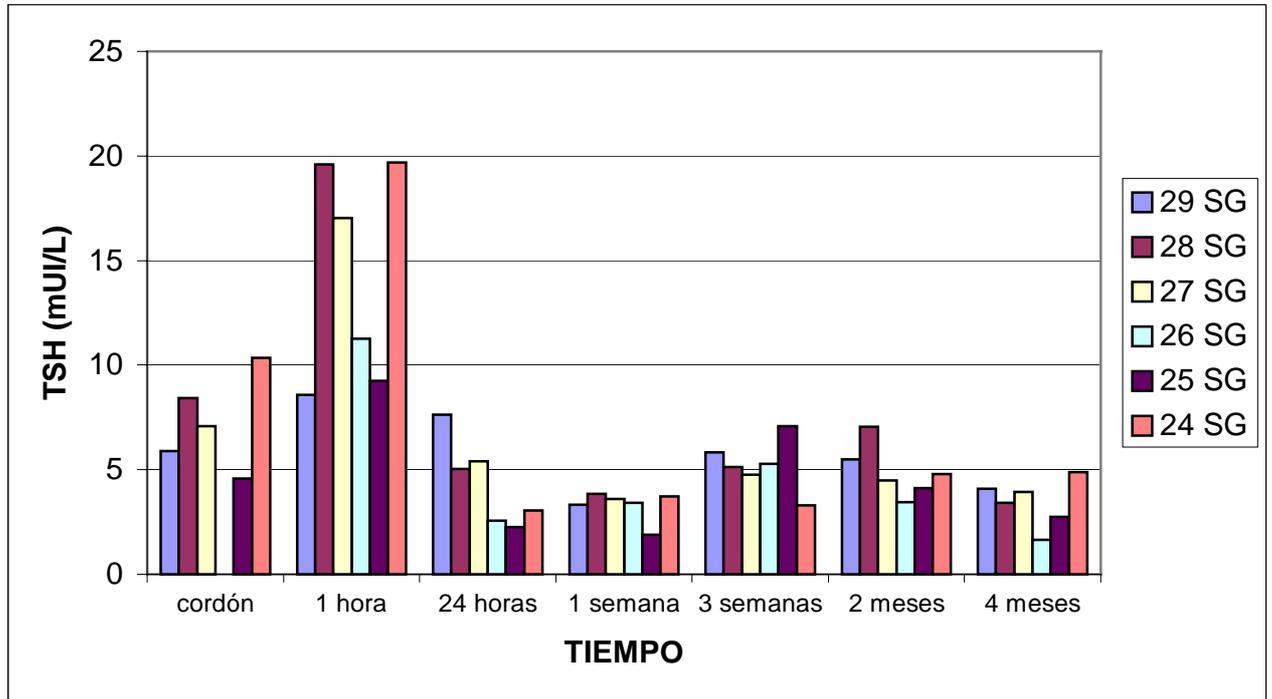
El pico de secreción de TSH a la hora de vida es evidente en todos los grupos. Este pico tiende a ser inferior conforme menor es la edad gestacional, a excepción de los RNPT de 29 semanas y de 24 semanas de gestación. Los RNPT de 29 semanas son los que presentan los valores más bajos de TSH a la hora de vida y los RNPT de 24 semanas presentan un pico de TSH igual al de los de 28 semanas de gestación, aunque sólo se recogieron datos de tres RNPT de 24 semanas.

A partir de la hora de vida los valores de TSH disminuyen en todos los grupos de edad gestacional, presentando un segundo aumento a las tres semanas en los RNPT de 29, 27, 26 y 25 semanas de gestación y a los dos meses en los RNPT de 28 y 24 semanas de gestación.

Tabla 12: Valores de TSH (media \pm DS) en cada tiempo evaluado para cada edad gestacional

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TSH (mUI/L)						
	TIEMPO						
	Cordón	1 hora	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses	4 meses
29							
Media \pm DS	5,88 \pm 3,45	8,58 \pm 5,59	7,62 \pm 13,2	3,33 \pm 2,54	5,82 \pm 5,33	5,48 \pm 5,83	4,09 \pm 1,99
n	4	10	21	20	22	21	11
28							
Media \pm DS	8,44 \pm 4,67	19,6 \pm 16,5	5,05 \pm 3,74	3,85 \pm 2,41	5,12 \pm 3,67	7,05 \pm 10,93	3,41 \pm 1,14
n	9	13	22	24	21	15	9
27							
Media \pm DS	7,07 \pm 2,92	17,04 \pm 19,9	5,39 \pm 6,89	3,6 \pm 3,57	4,75 \pm 3,26	4,49 \pm 4,25	3,95 \pm 1,38
n	4	11	20	18	20	23	8
26							
Media \pm DS		11,27 \pm 11,15	2,55 \pm 2,6	2,87 \pm 1,61	5,29 \pm 3,73	3,46 \pm 1,43	1,65
n	0	7	9	11	10	7	1
25							
Media \pm DS	4,58 \pm 2,34	9,24 \pm 2,13	2,27 \pm 1,91	1,9 \pm 1,35	7,08 \pm 6,84	4,13 \pm 1,93	2,75 \pm 1,49
n	3	5	10	7	6	4	3
24							
Media \pm DS	10,36 \pm 2,33	19,7 \pm 20,7	3,05 \pm 2,79	3,72 \pm 2,01	3,3 \pm 2,26	4,79 \pm 3,2	4,89 \pm 2,23
n	2	3	7	6	3	4	3

Figura 5: Evolución de la media de los valores de TSH para cada edad gestacional



Al realizar el análisis estadístico de los datos de la tabla 12 se obtuvieron los siguientes resultados:

- RNPT de 27, 28 y 29 semanas de gestación: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 24, 25 y 26 semanas de gestación: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas - RNPT de 26 semanas: no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de TSH en ninguno de los tiempos evaluados.

- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 25 semanas: se observaron valores de TSH significativamente inferiores a las 24 horas de vida en el grupo de 25 semanas. No se observaron diferencias significativas en el resto de tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas - RNPT de 24 semanas de gestación: no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de TSH.

rT3

En la tabla 13 y en la figura 6 se muestra la evolución de los valores de rT3 para cada edad gestacional.

Se observa que los valores de rT3 disminuyen progresivamente desde valores máximos en las primeras 24 horas de vida. En los RNPT de 29 y 28 semanas se disponen de datos en el cordón y son máximos en este tiempo.

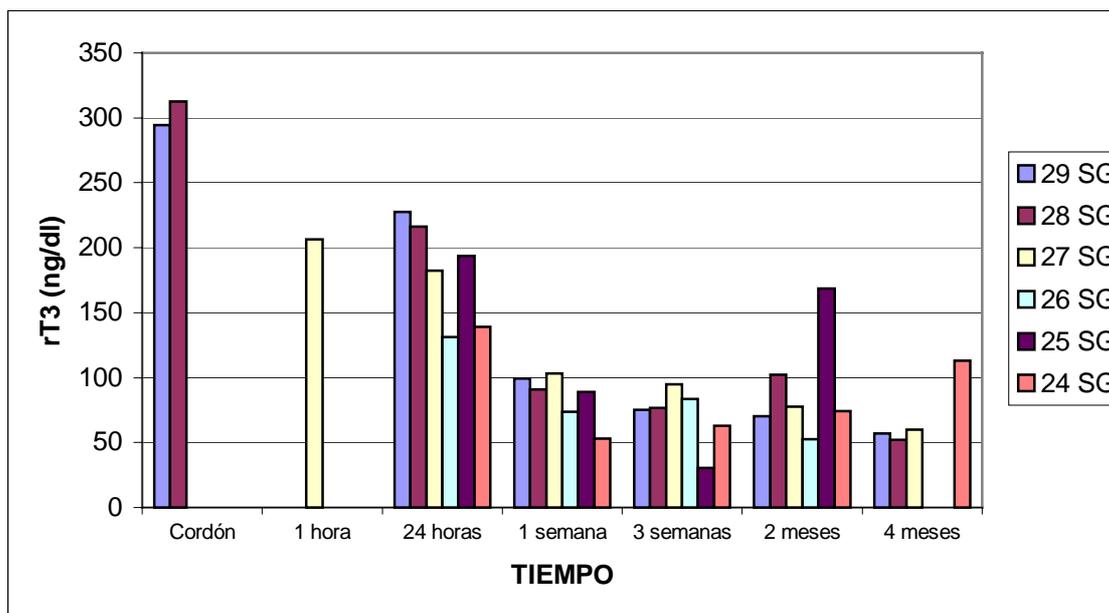
En los grupos de 24 y 25 semanas de gestación, se observa un segundo aumento a las tres semanas y dos meses respectivamente.

En general los valores de rT3 durante la primera semana de vida son menores conforme menor es la edad gestacional.

Tabla 13: Valores de rT3 (media±DS) en cada tiempo evaluado para cada edad gestacional

		rT3 (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	Cordón	1 hora	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses	4 meses
29							
Media ± DS	294,39 ± 55,44		227,55 ± 89,17	99,4 ± 35,99	75,27 ± 21,36	70,09 ± 24,65	57,07 ± 19,47
N	3	0	9	14	10	9	4
28							
Media ± DS	312,4		216,06 ± 52,71	90,7 ± 28,12	76,77 ± 21,94	102,16 ± 57,25	52,19 ± 12,3
N	1	0	11	8	7	10	4
27							
Media ± DS		206,3	182,47 ± 88,05	103,38 ± 39,41	94,8 ± 55,66	77,83 ± 39,15	59,8 ± 8,43
N	0	1	10	12	9	12	3
26							
Media ± DS			131,47 ± 59,94	73,56 ± 49,97	83,35 ± 32,87	52,45 ± 5,3	
N	0	0	4	4	5	2	0
25							
Media ± DS			193,71 ± 53,14	89,13 ± 68,43	30,59 ± 15,1	168,8 ± 3,11	
N	0	0	7	4	2	2	0
24							
Media ± DS			139,14 ± 26,55	52,92 ± 26,55	63 ± 1,56	74,27 ± 18,08	113,1
N	0	0	5	2	2	3	1

Figura 6: Evolución de los valores de rT3 en cada edad gestacional



Al realizar el análisis estadístico de los datos de la tabla 13 se obtuvieron los siguientes resultados:

- Al comparar entre sí los RNPT de 29, 28 y 27 semanas sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los RNPT de 28 semanas y los RNPT de 29 semanas a los dos meses de vida, con valores superiores en los RNPT de 28 semanas.
- Al comparar entre sí los RNPT de 24, 25 y 26 semanas no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 26 semanas: no se observaron diferencias en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 25 semanas: se observaron diferencias estadísticamente significativas a las tres semanas de vida, con valores superiores en el grupo de 27-29 semanas, y a los dos meses de vida, con valores superiores en el grupo de 25 semanas.

- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 24 semanas: se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 24 horas y a la semana de vida, con valores siempre superiores en el grupo de 27-29 semanas.

1.3. EVOLUCIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN CADA TIEMPO EN LOS DOS GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL VALORADOS: 27-29 Y 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

1.3.1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 14 se muestran los valores de hormonas tiroideas en el grupo de RNPT de 27 a 29 semanas de gestación (ambas inclusive).

Los valores de TSH presentan un máximo a la hora de vida (al igual que ocurría considerando individualmente cada edad gestacional) y posteriormente disminuyen, con un mínimo a la semana. A las 3 semanas y a los 2 meses se observa un segundo aumento mucho menor (5,24 y 5,49 mUI/L respectivamente). A partir de los 4 meses de vida la media de los valores de TSH se mantiene entre 2,16 y 2,71 mUI/L.

Los valores de T4 libre aumentan durante las primeras 24 horas de vida. Son mínimos a la semana de vida, coincidiendo con los valores mínimos de TSH, y posteriormente se observa un aumento progresivo. A partir de los 4 meses se alcanzan valores de T4 libre estables entorno a 1,5 ng/dl. A los 24 meses la media de los valores de T4 libre es de 1,9 ng/dl..

Los valores de T4 presentan un pico a las 24 horas de vida. A la semana los valores son mínimos y a partir de entonces aumentan progresivamente. Entre los 6 meses y los 18 meses los valores son similares y a los 24 meses se observa un aumento.

Los valores de T3 son mínimos en el cordón y se mantienen así (entorno a 0,6 ng/ml) durante la primera semana de vida. A partir de entonces aumentan progresivamente hasta alcanzar a los 6 meses valores estables, entorno a los 1,85 ng/ml (aunque a los 9 meses los valores son de 2,01 ng/ml).

Los valores de rT3 son máximos en el cordón, en los tiempos posteriores se produce una disminución progresiva.

Todas las madres presentaron valores de hormonas tiroideas en el momento del parto normales, comparados con los valores de adultos sanos y de mujeres embarazadas en el momento del parto¹⁴⁴. Los valores de referencia de adultos son los del laboratorio hormonal de nuestro hospital (T4 libre: 0.69-1.55 ng/dl; TSH: 0.3-4 mUI/L)¹⁴⁵.

Tabla 14: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 27-29 semanas de gestación

(n= 80)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	7,51	1,03	7,5	0,47	298,89
	DS	3,99	0,29	1,64	0,12	46,16
	rango	0,93-18,2	0,67-1,6	4,5-10,7	0,3-0,77	237-347,7
	n	17	16	17	17	4
1 HORA	media	15,63	1,13	7,92	0,67	206,3
	DS	15,8	0,37	2,62	0,32	
	rango	0,28-71,1	0,3-1,83	2,86-13,4	0,35 -1,6	
	n	34	29	35	34	1
24 HORAS	media	6,01	1,13	8,27	0,63	208,3
	DS	8,76	0,42	3,29	0,32	77
	rango	0,32-63,2	0,3-2,2	2-18,4	0,3-2,1	40 - 361,1
	n	63	61	60	62	30
1 SEMANA	media	3,61	0,97	6,54	0,66	98,76
	DS	2,79	0,33	2,6	0,26	34,92
	rango	0,31-12,7	0,2-1,73	1,33 -12,7	0,3-1,4	42,31-194
	n	62	59	62	62	34
3 SEMANAS	media	5,24	1,16	8,49	1	82,43
	DS	4,17	0,29	1,9	0,32	37,31
	rango	0,1-19,6	0,3-1,9	4,7-12,3	0,3-1,9	41,7-234,8
	n	63	62	63	63	26
2 MESES	media	5,49	1,23	9,26	1,23	83,43
	DS	6,96	0,26	2,44	0,34	43,48
	rango	0,76-44,5	0,6-1,75	4,3-16,5	0,3-2	33,2-258,6
	n	59	58	58	59	31
4 MESES	media	3,83	1,48	10,13	1,73	56,04
	DS	1,56	0,28	2,86	0,47	13,56
	rango	1,28-7,49	1,02-2	6,16-15,6	0,97-2,8	33,8-75,79
	n	28	28	27	28	11

Tabla 14 (continuación): Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 27-29 semanas de gestación (n= 80)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
6 MESES	media	2,71	1,56	11,31	1,86	41,89
	DS	1,5	0,33	3,3	0,31	11,99
	rango	0,67-4,92	1,2-2,3	7,7-17,4	1,4-2,3	31-66,5
	n	8	8	8	8	7
9 MESES	media	2,45	1,53	10,73	2,01	35,27
	DS	0,91	0,33	1,28	0,51	1,97
	rango	1,3-3,82	1,2-2	9,3-12,6	1,2-2,8	33-38,19
	n	7	7	7	7	7
12 MESES	media	2,65	1,45	9,67	1,82	28,9
	DS	0,98	0,15	1,9	0,12	7,66
	rango	1,15-3,68	1,2-1,6	7,4-12,8	1,7-2	15,81-37,1
	n	6	6	6	6	6
18 MESES	media	2,16	1,52	11,48	1,85	27,23
	DS	0,43	0,1	1,15	0,13	9,39
	rango	1,51-2,39	1,4-1,6	10,2-12,5	1,7-2	16,4-32,9
	n	4	4	4	4	3
24 MESES	media	2,25	1,9	15,27	1,7	25,95
	DS	1,18	0,72	7,01	0,36	0,21
	rango	1,23-3,54	1,3-2,7	9,6-23,1	1,3-2	25,8-26,1
	n	3	3	3	3	2

MADRE	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
	media	2,36	0,97	11,57	1,39	40,95
	DS	2,14	0,14	2,18	0,61	14,54
	rango	0,2-7,38	0,75-1,26	7,0-15,7	0,41-2,7	25,9-55,9
	n	15	14	15	15	4

1.3.2. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 15 se presentan los valores de hormonas tiroideas en el grupo de RNPT de 24 a 26 semanas de gestación (ambas inclusive).

Los valores de TSH presentan una evolución en dos fases. Podemos observar un máximo a la hora de vida y valores mínimos a las 24 horas y una semana. A las 3 semanas los valores de TSH vuelven a aumentar, para disminuir progresivamente a los 2 meses y 4 meses de vida.

Los valores de T4 libre presentan un mínimo a la semana de vida coincidiendo con los valores mínimos de TSH y a partir de aquí se observa un aumento progresivo. Hasta los 2 meses de vida no se alcanzan valores superiores a los de la hora de vida. Los valores son máximos a los 4 meses.

Los valores de T4 disminuyen desde el nacimiento hasta alcanzar valores mínimos a la semana de vida. A partir de entonces aumentan progresivamente hasta los 9 meses. A los 12 meses y los 18 meses los valores de T4 disminuyen.

La T3 presenta valores mínimos a la semana de vida y a partir de entonces se produce un aumento progresivo, con valores máximos a los 6 meses.

Los valores de rT3 son máximos a las 24 horas y desde entonces se produce una disminución progresiva hasta las tres semanas. A los 2 meses los valores de rT3 aumentan de nuevo, al igual que a los 4 meses.

A los 6 meses de vida los valores de T4, T4 libre y T3 de los dos RNPT evaluados son superiores a la media de los valores respectivos a los 4 meses. Los valores de TSH y rT3 son inferiores.

Todas las madres presentaron valores normales de hormonas tiroideas en el momento del parto.

Tabla 15: Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 24-26 semanas de gestación

(n= 37)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
CORDÓN	media	6,89	0,89	9,12	0,66	
	DS	3,75	0,19	3,21	0,37	
	rango	1,89-12	0,74-1,2	5,3-12,6	0,35-1,3	
	N	5	5	5	5	0
1 HORA	media	12,28	1,02	7,85	0,98	
	DS	11,46	0,38	2,93	0,62	
	rango	1,35-42,5	0,6-2	2,71-12,7	0,36-2,3	
	N	15	14	15	14	0
24 HORAS	media	2,58	0,84	6	0,7	161,1
	DS	2,33	0,39	3,46	0,63	54,96
	rango	0,44-8,44	0,19-2,1	1,56-15,8	0,35-3,44	77,5-243,7
	N	26	26	25	25	16
1 SEMANA	media	2,80	0,58	3,92	0,55	75,66
	DS	1,72	0,32	2,03	0,21	51,66
	rango	0,12-6,64	0,1-1,4	0,54-8,1	0,23-1,1	16,59-174,3
	N	24	25	24	24	10
3 SEMANAS	media	5,54	0,94	6,79	0,87	67,1
	DS	4,71	0,39	2,96	0,42	31,06
	rango	1,12-18,5	0,15-1,9	0,54-14,4	0,43-1,8	19,91-119,5
	N	19	18	19	19	9
2 MESES	media	3,99	1,04	9,03	1,21	95,04
	DS	2,05	0,32	2,85	0,24	52,43
	rango	1,43-7,74	0,5-1,7	4,7-13,6	0,93-1,8	48,7-171
	N	15	14	15	15	7
4 MESES	media	3,51	1,32	10,05	1,54	113,1
	DS	2,05	0,27	2,37	0,54	
	rango	1,52-7,16	0,96-1,7	6,68-14,3	0,55-2,2	113,1
	N	7	7	7	7	1

Tabla 15 (continuación): Valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 24-26 semanas de gestación (n= 37)

TIEMPO	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	RT3(ng/dl)
6 MESES	media	2,5	2	12,4	2,4	43,55
	DS	1,46	0,71	3,68	0,99	16,62
	rango	1.47-3,53	1,5-2,5	9,8-15	1,7-3,1	31,8-55,3
	N	2	2	2	2	2
9 MESES	media	1,86	1,9	14,9	2,3	51
	DS					
	rango					
	N	1	1	1	1	1
12 MESES	media	2,61	1,43	11,37	1,9	34,05
	DS	2,02	0,31	1,55	0,5	6,72
	rango	1,1-4,9	1,1-1,7	9,6-12,5	1,4-2,4	29,3-38,8
	N	3	3	3	3	2
18 MESES	media	0,92	1,3	9	2,1	26,3
	DS					
	rango					
	N	1	1	1	1	1

MADRE	Estadístico	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3(ng/dl)
	media	1,49	1,17	13,32	1,38	
	DS	0,97	0,21	1,4	0,18	
	rango	0,39-3,02	0,93-1,5	11,0-14,3	1,2-1,6	
	N	5	5	5	5	0

1.3.3. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS ENTRE LOS DOS GRUPOS DE EDAD GESTACIONAL: 27-29 Y 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

T4 LIBRE

En la tabla 16 y en la figura 7 se muestran los valores de T4 libre (media y desviación estándar) para cada uno de los grupos de edad gestacional.

Existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 libre entre los dos grupos a las 24 horas, a la semana y a las 3 semanas de vida, con valores siempre superiores en el grupo de 27 a 29 semanas de edad gestacional.

A la hora de vida todos los RNPT presentan un pico similar de T4 libre, pero la disminución posterior de los valores de T4 libre es mucho más marcada en el grupo de edad gestacional inferior, que además tarda más tiempo en recuperar la función tiroidea.

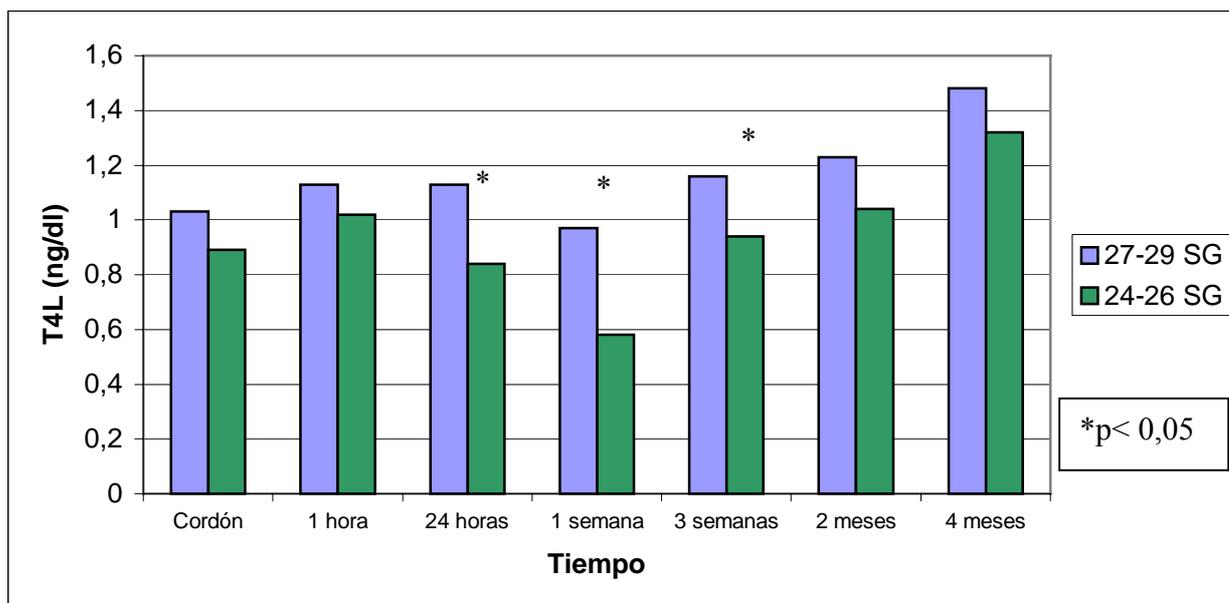
A los 2 y 4 meses de vida los valores de T4 libre son superiores también en el grupo de 27 a 29 semanas de gestación, aunque no existe significación estadística.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (datos no mostrados).

Tabla 16: Comparación de los valores de T4 libre (media \pm DS) en cada tiempo según la edad gestacional: 24-26 y 27-29 semanas

		T4L (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
27-29							
Media \pm DS	1,03 \pm 0,29	1,13 \pm 0,37	1,13 \pm 0,42	0,97 \pm 0,33	1,16 \pm 0,29	1,23 \pm 0,26	1,48 \pm 0,28
N	16	29	61	59	62	58	28
P	NS	NS	0,002	0,000	0,012	NS	NS
24-26							
Media \pm DS	0,89 \pm 0,19	1,02 \pm 0,38	0,84 \pm 0,39	0,58 \pm 0,32	0,94 \pm 0,39	1,04 \pm 0,32	1,32 \pm 0,27
N	5	14	26	25	18	14	7

Figura 7: Evolución de la media de los valores de T4 libre en los dos grupos de edad gestacional: 24-26 y 27-29 semanas de gestación



TSH

En la tabla 17 y en la figura 8 se comparan los valores de TSH entre los dos grupos de edad gestacional.

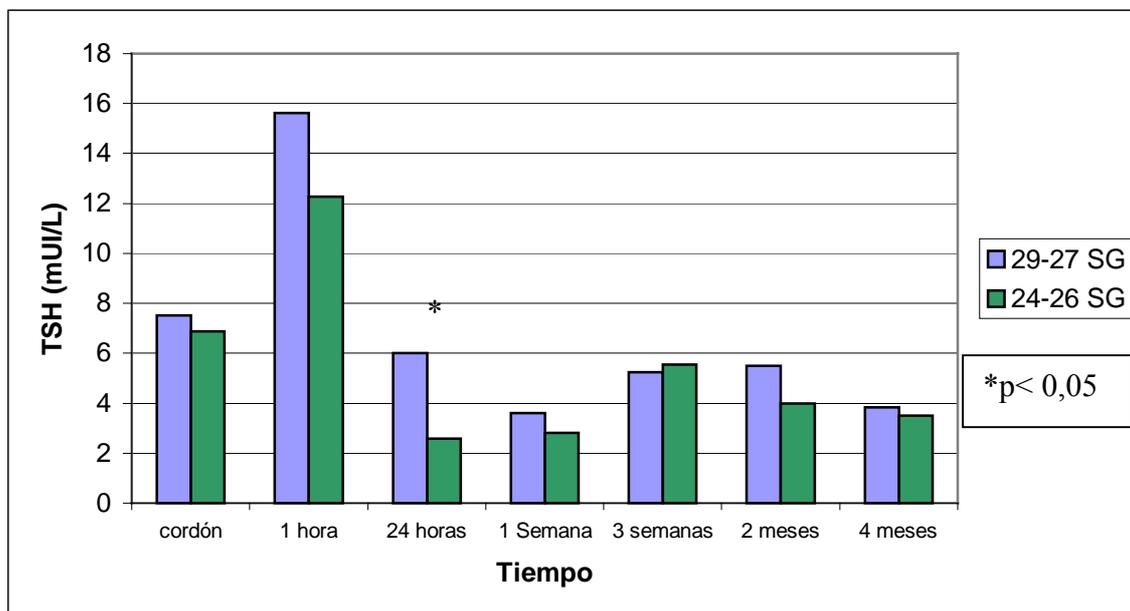
Sólo se observan diferencias estadísticamente significativas a las 24 horas de vida, siendo los valores de TSH superiores en el grupo de 27 a 29 semanas de gestación. En el cordón, a la hora y a la semana de vida los valores de TSH son superiores también en el grupo de mayor edad gestacional, aunque las diferencias no son significativas.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses no se encontraron diferencias significativas (datos no mostrados).

Tabla 17: Comparación de los valores de TSH (media \pm DS) en cada tiempo según la edad gestacional: 24-26 semanas y 27-29 semanas

		TSH (mUI/L)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
27-29							
Media \pm DS	7,51 \pm 3,99	15,63 \pm 15,8	6,01 \pm 8,76	3,61 \pm 2,79	5,24 \pm 4,17	5,49 \pm 6,96	3,83 \pm 1,56
N	17	34	63	62	63	59	28
P	NS	NS	0,005	NS	NS	NS	NS
24-26							
Media \pm DS	6,89 \pm 3,75	12,28 \pm 11,46	2,58 \pm 2,33	2,8 \pm 1,72	5,54 \pm 4,71	3,99 \pm 2,05	3,51 \pm 2,05
N	5	15	26	24	19	15	7

Figura 8: Evolución de la media de los valores de TSH en los dos grupos de edad gestacional: 24-26 y 27-29 semanas de gestación



rT3

En la tabla 18 y en la figura 9 se representa la evolución de los valores de rT3 en cada uno de los grupos de edad gestacional: 24-26 semanas y 27-29 semanas.

En el grupo de 27-29 semanas los valores de rT3 disminuyen progresivamente desde un máximo en el cordón.

Sin embargo en el grupo de 24-26 semanas de gestación aunque los valores disminuyen durante las primeras tres semanas de vida, a los 2 meses y a los 4 meses se observa un aumento en los valores de rT3 (sólo existe una determinación a los 4 meses).

Las diferencias entre ambos grupos sólo son estadísticamente significativas a las 24 horas de vida, con valores superiores en el grupo de 27-29 semanas.

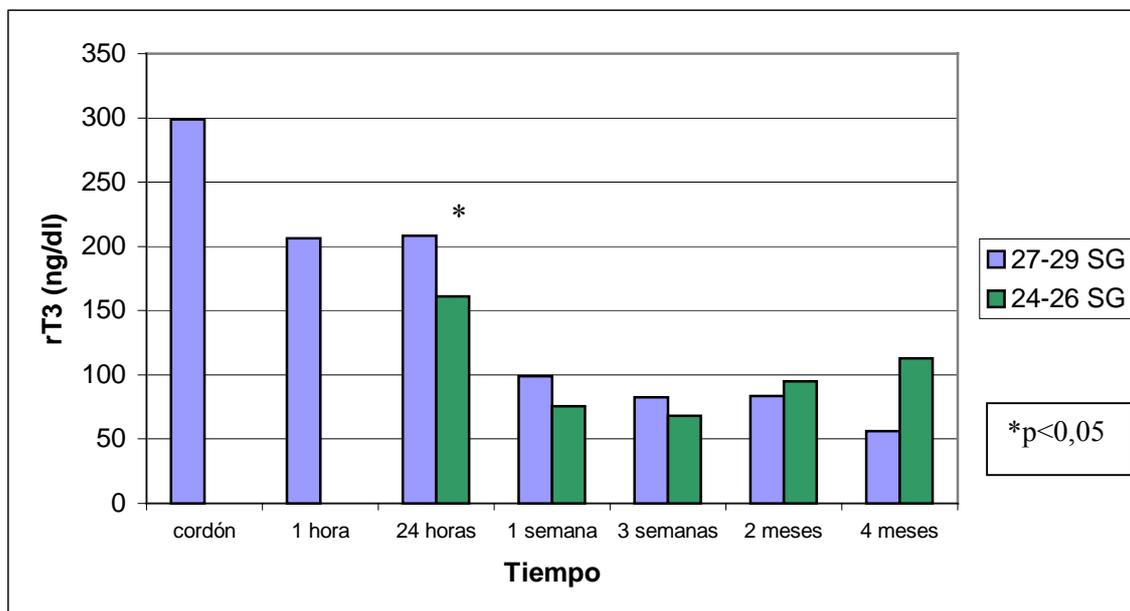
Aunque las diferencias no son significativas, a los 2 y 4 meses de vida, los valores de rT3 son superiores en el grupo de 24-26 semanas, mientras que hasta las 3 semanas los valores eran superiores en el grupo de 27-29 semanas.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados)

Tabla 18: Comparación entre los valores de rT3 (media \pm DS) en cada tiempo en función de la edad gestacional: 27-29 y 24-26 semanas de gestación

		rT3 (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
27-29							
Media	298,89	206,3	208,3	98,76	82,43	83,43	56,04
DS	46,16		77	34,92	37,31	43,48	13,56
N	4	1	30	34	26	31	11
P	-	-	0,03	NS	NS	NS	-
24-26							
Media			161,1	75,66	67,1	95,04	113,1
DS			54,96	51,66	31,06	52,43	
N	0	0	16	10	9	7	1

Figura 9: Evolución de la media de los valores de rT3 en los dos grupos de edad gestacional: 24-26 y 27-29 semanas de gestación



T3

Se compararon los valores de T3 entre el grupo de 27-29 semanas y el grupo de 24-26 semanas de edad gestacional en todos los tiempos evaluados entre el nacimiento y los 24 meses de vida. No se encontraron diferencias en ninguno de dichos tiempos (datos no mostrados).

T4

Se compararon los valores de T4 entre el grupo de 27-29 semanas y el grupo de 24-26 semanas de edad gestacional en todos los tiempos evaluados entre el nacimiento y los 24 meses de vida. Se observaron valores de T4 significativamente superiores en los RNPT de 27-29 semanas a las 24 horas, 1 semana y 3 semanas. No se encontraron diferencias en el resto de tiempos evaluados (datos no mostrados).

2. COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RNPT DE 27-29 Y DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN CON LOS RNPT DEL GRUPO CONTROL

Como hemos visto, existen diferencias en la función tiroidea entre los RNPT de 24-26 semanas y los RNPT de 27-29 semanas de gestación, por lo que se decidió realizar el estudio de la función tiroidea de ambos grupos por separado.

2.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 27-29 Y DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

2.1.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE T4L, TSH Y rT3 ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS GESTACIÓN

T4 LIBRE

En la tabla 19 y en la figura 10 se presentan los valores de T4 libre (media y desviación estándar) en el grupo control y en el grupo de RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional, junto con la significación estadística de la diferencia entre ambas muestras.

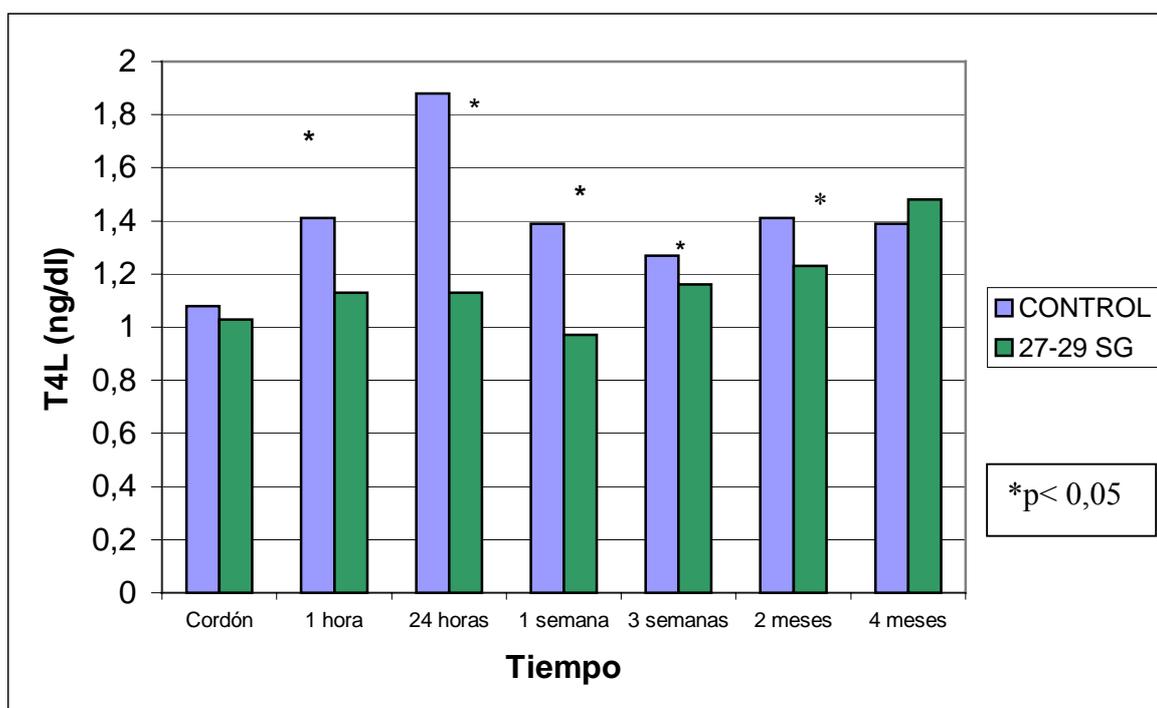
Observamos que entre los dos grupos existen diferencias estadísticamente significativas entre la hora y los 2 meses de vida, con valores superiores en el grupo control de RNPT de 30 a 35 semanas de edad gestacional. A los 4 meses no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados)

Tabla 19: Comparación de los valores de T4 libre (media \pm DS) entre el grupo control y el grupo de 27-29 semanas de gestación

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	T4L(ng/dl)						
	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media \pm DS	1,08 \pm 0,29	1,41 \pm 0,46	1,88 \pm 0,46	1,39 \pm 0,31	1,27 \pm 0,26	1,41 \pm 0,23	1,39 \pm 0,28
N	35	41	60	64	59	52	37
P	NS	0,005	0,000	0,000	0,02	0,000	NS
27-29							
Media \pm DS	1,03 \pm 0,29	1,13 \pm 0,37	1,13 \pm 0,42	0,97 \pm 0,33	1,16 \pm 0,29	1,23 \pm 0,26	1,48 \pm 0,28
N	16	29	61	59	62	58	28

Figura 10: Evolución de la media de los valores de T4 libre en el grupo control y en el grupo de 27-29 semanas de gestación



TSH

En la tabla 20 y en la figura 11 se presentan los valores de TSH (media y desviación estándar) en el grupo control y en el grupo de RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional.

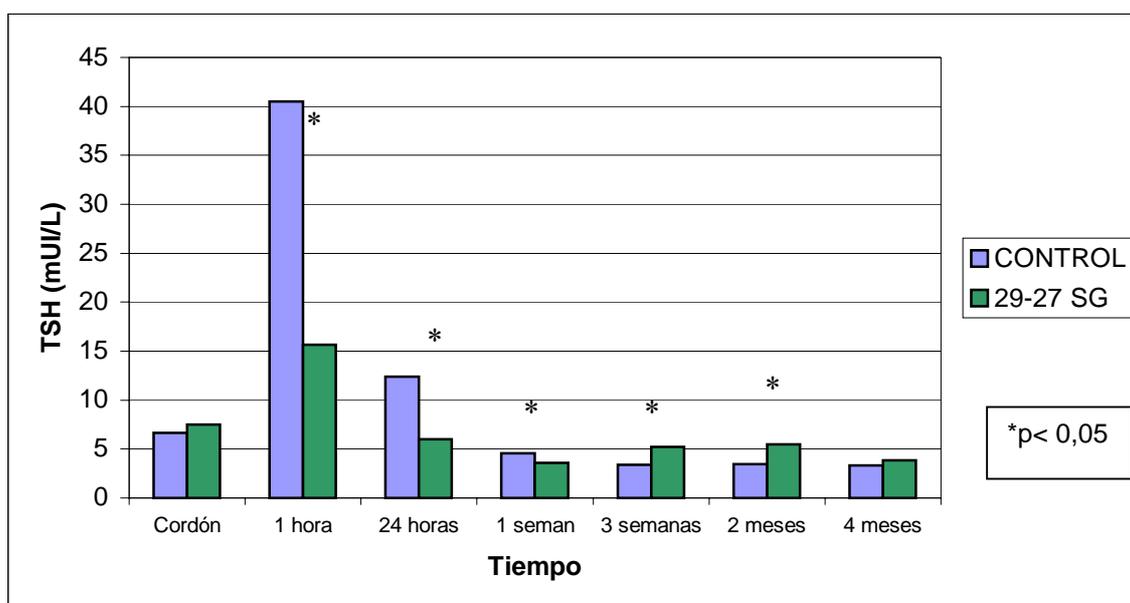
Observamos que entre los dos grupos existen diferencias estadísticamente significativas entre la hora y los 2 meses de vida. Los valores son superiores en el grupo control de RNPT de 30 a 35 semanas de edad gestacional entre la hora y la semana, mientras que a las 3 semanas y los 2 meses los valores son superiores en el grupo de 27-29 semanas.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de edad gestacional (datos no mostrados).

Tabla 20: Comparación de los valores de TSH (media \pm DS) entre el grupo control y el grupo de 27-29 semanas

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TSH (mUI/L)						
	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media \pm DS	6,63 \pm 3,76	40,49 \pm 19,93	12,38 \pm 6,13	4,56 \pm 2,41	3,39 \pm 1,73	3,47 \pm 1,44	3,35 \pm 1,36
N	34	43	64	64	58	52	37
P	NS	0,000	0,000	0,043	0,02	0,033	NS
27-29							
Media \pm DS	7,51 \pm 3,99	15,63 \pm 15,8	6,01 \pm 8,76	3,61 \pm 2,79	5,24 \pm 4,17	5,49 \pm 6,96	3,83 \pm 1,56
N	17	34	63	62	63	59	28

Figura 11: Evolución de la media de los valores de TSH en el grupo control y en el grupo de 27-29 semanas de gestación



rT3

En la tabla 21 se presentan los valores de rT3 (media y desviación estándar) del grupo control y del grupo de 27-29 semanas de gestación, así como la significación estadística para la diferencia entre ambas muestras. En la figura 12 se representa la evolución de la media de los valores de rT3 en cada uno de los grupos.

Los valores de rT3 van disminuyendo progresivamente desde el nacimiento.

Se observan valores de rT3 superiores en el grupo de 30-35 semanas durante la primera semana de vida. En el cordón y a la semana de vida las diferencias son significativas. A la hora de vida sólo hay una determinación en el grupo de 27-29 semanas y a las 24 horas los valores también son superiores en el grupo más maduro pero las diferencias no son significativas

A las 3 semanas no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

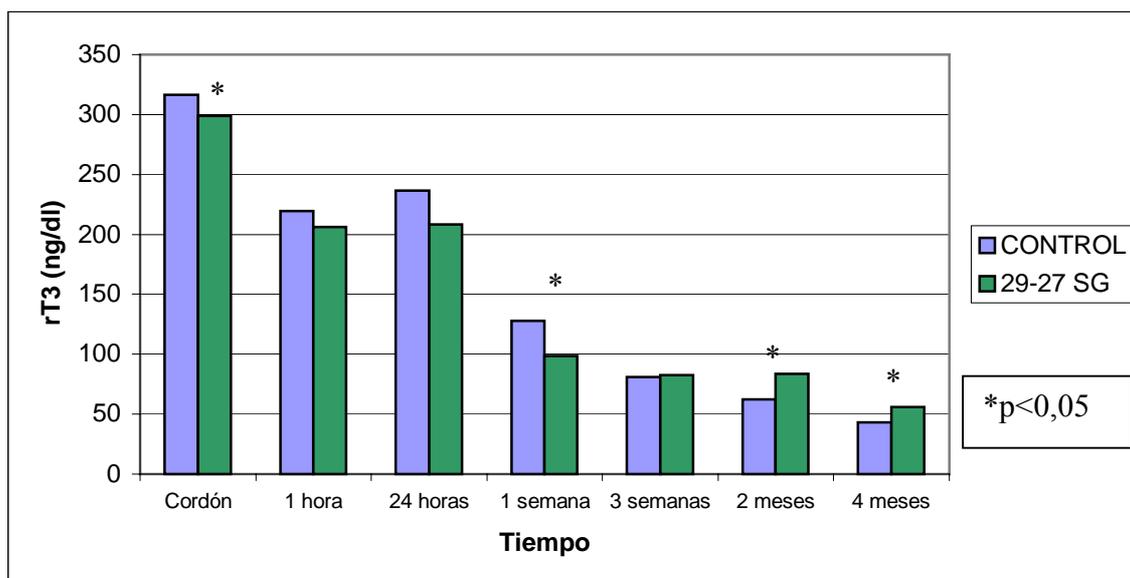
A los 2 y 4 meses los valores son significativamente superiores en el grupo de menor edad gestacional.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 24 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

Tabla 21: Comparación de los valores de rT3 entre el grupo control y el grupo de 27-29 semanas de gestación

		rT3 (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media	316,3	219,7	236,5	127,77	81,14	62,41	43,11
DS	99,39	83,2	62,59	46,18	31,62	18,07	11,56
N	36	24	50	48	50	40	29
P	0,004	-	NS	0,003	NS	0,016	0,013
27-29							
Media	298,89	206,3	208,3	98,76	82,43	83,43	56,04
DS	46,16		77	34,92	37,31	43,48	13,56
N	4	1	30	34	26	31	11

Figura 12: Evolución de la media de los valores de rT3 en el grupo control y en el grupo de 27-29 semanas de gestación



2.1.2. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE T4L, TSH Y rT3 ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

T4 LIBRE

En la tabla 22 se presentan los valores de T4 libre (media y desviación estándar) en el grupo control y en el grupo de RNPT de 24 a 26 semanas de edad gestacional.

Observamos que entre los dos grupos existen diferencias estadísticamente significativas entre la hora y los 2 meses de vida, con valores superiores en el grupo control. En el cordón y a los 4 meses no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

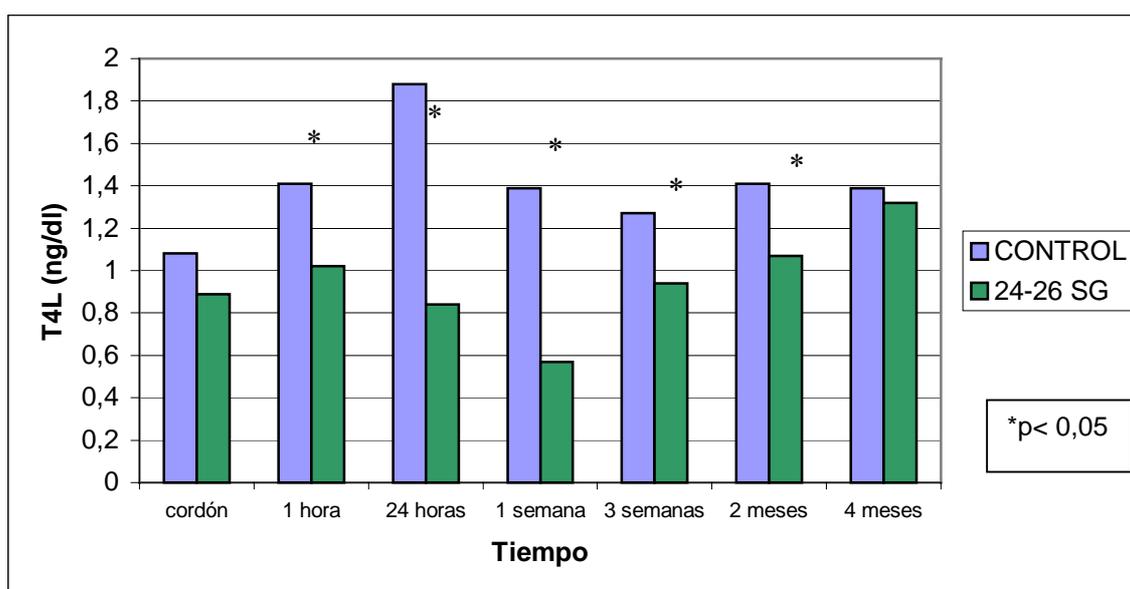
En la figura 13 se representa la evolución de la media de los valores T4 libre en cada tiempo en el grupo control y en el grupo de 24-26 semanas de gestación.

Entre la hora de vida y los 2 meses (ambos incluidos) los valores de T4 libre son inferiores en el grupo de 24 a 26 semanas de gestación. Estas diferencias son sobretodo evidentes a las 24 horas y a la semana de vida. A partir de la semana de vida los valores de T4 libre del grupo de 24-26 semanas comienzan a aumentar, pero no son similares a los de el grupo control hasta los 4 meses de vida.

Tabla 22: Comparación de los valores de T4 libre (media \pm DS) entre el grupo control y el grupo de 24-26 semanas de gestación

		T4L(ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media \pm DS	1,08 \pm 0,29	1,41 \pm 0,46	1,88 \pm 0,46	1,39 \pm 0,31	1,27 \pm 0,26	1,41 \pm 0,23	1,39 \pm 0,28
N	35	41	60	64	59	52	37
P	NS	0,003	0,000	0,000	0,03	0,001	NS
24-26							
Media \pm DS	0,89 \pm 0,19	1,02 \pm 0,38	0,84 \pm 0,39	0,58 \pm 0,32	0,94 \pm 0,39	1,04 \pm 0,32	1,32 \pm 0,27
N	5	14	26	25	18	14	7

Figura 13: Evolución de la media de los valores de T4 libre en el grupo control y en el grupo de 24-26 semanas de gestación



TSH

En la tabla 23 y en la figura 14 se presentan los valores de TSH (media y desviación estándar en la tabla y media en la figura) en el grupo control y en el grupo de RNPT de 24 a 26 semanas de edad gestacional.

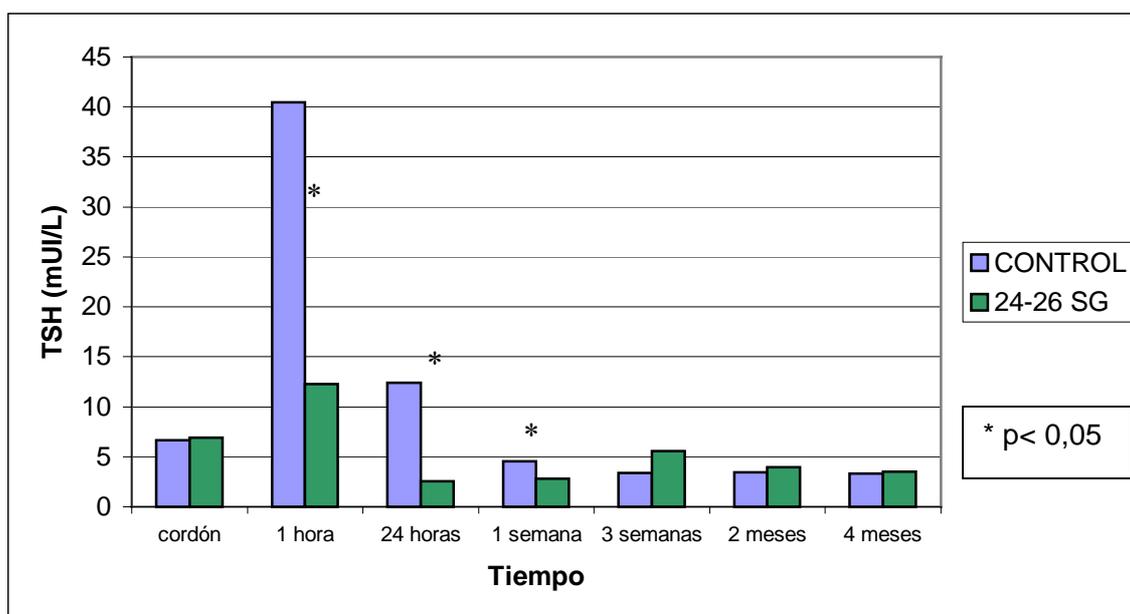
Observamos que entre los dos grupos existen diferencias significativas entre la hora y la semana de vida, con valores superiores en el grupo control de RNPT de 30 a 35 semanas de edad gestacional.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y el grupo de 24-26 semanas de edad gestacional (datos no mostrados).

Tabla 23: Comparación de los valores de TSH (media \pm DS) entre el grupo control y el grupo de 24-26 semanas

		TSH (mUI/L)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media \pm DS	6,63 \pm 3,76	40,49 \pm 19,93	12,38 \pm 6,13	4,56 \pm 2,41	3,39 \pm 1,73	3,47 \pm 1,44	3,35 \pm 1,36
N	34	43	64	64	58	52	37
P	NS	0,000	0,000	0,002	NS	NS	NS
24-26							
Media \pm DS	6,89 \pm 3,75	12,28 \pm 11,46	2,58 \pm 2,33	2,80 \pm 1,71	5,54 \pm 3,38	3,99 \pm 2,04	3,51 \pm 2,05
N	5	15	26	24	19	15	7

Figura 14: Evolución de la media de los valores de TSH en el grupo control y en el grupo de 24-26 semanas de gestación



rT3

En la tabla 24 y en la figura 15 se presentan los valores de rT3 (media y desviación estándar) en el grupo de 24-26 semanas de gestación y en el grupo control durante los primeros cuatro meses de vida. Además, en la tabla 24 se presenta la significación estadística para la diferencia entre ambas muestras.

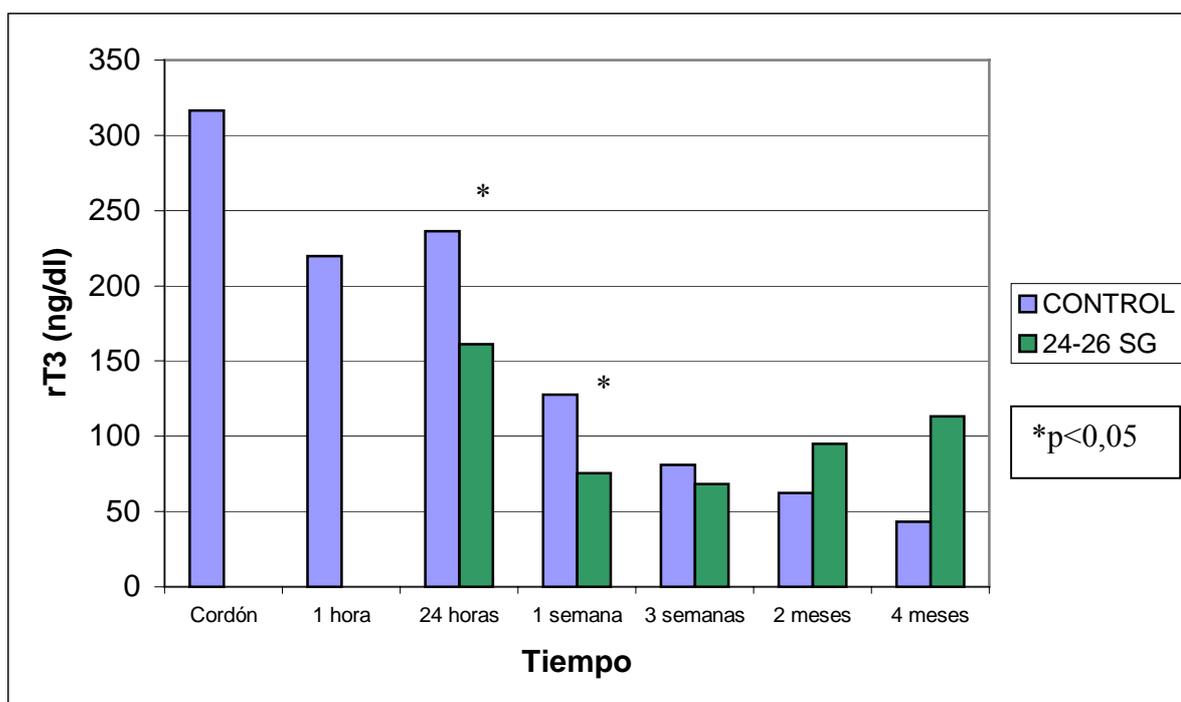
Se observa como existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de rT3 entre el grupo control y el grupo de 24 a 26 semanas a las 24 horas y a la semana de vida, con valores superiores en el grupo control. A las 3 semanas y a los 2 meses, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas, la relación se invierte, con valores superiores en el grupo de 24-26 semanas de gestación.

A partir de los cuatro meses de vida no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de rT3 entre el grupo control y los RNPT de 24-26 semanas (datos no mostrados).

Tabla 24: Comparación de los valores de rT3 entre el grupo control y el grupo de 24-26 semanas de gestación

		rT3 (ng/dl)					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media ± DS	316,3 ± 99,39	219,7 ± 83,2	236,5 ± 62,59	127,77 ± 46,18	81,14 ± 31,62	62,41 ± 18,07	43,11 ± 11,56
N	36	24	50	48	50	40	29
P	-	-	0,000	0,002	NS	NS	-
24-26							
Media ± DS			161,1 ± 54,96	75,66 ± 51,66	67,1 ± 31,06	95,04 ± 52,43	113,1
N	0	0	16	10	9	7	1

Figura 15: Evolución de la media de los valores de rT3 en el grupo control y el grupo de 24-26 semanas de gestación



2.1.3. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE T3 ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 24 A 29 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

Dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T3 entre el grupo de 27-29 semanas y el grupo de 24-26 semanas de edad gestacional en ninguno de los tiempos evaluados, se compararon los valores de T3 del grupo control con los de todos los RNPT de 24-29 semanas de gestación.

En el grupo control se encontraron valores de T3 significativamente superiores a la hora, 24 horas, 1 semana, 3 semanas, 2 meses y 4 meses. En el resto de tiempos evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas (datos no mostrados).

2.1.4. EVOLUCIÓN DE LOS COCIENTES T4/rT3 Y T4L/TSH EN EL GRUPO CONTROL Y EN LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS Y DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

T4/rT3

En la figura 16 y en las tablas 25a y 25b se presenta la evolución de los valores del cociente T4/rT3 en cada grupo de edad gestacional para cada uno de los tiempos evaluados.

Se observa como el cociente T4/rT3 aumenta progresivamente desde el nacimiento en cada uno de los grupos de edad gestacional. Los RNPT de 30-35 semanas alcanzan valores estables entorno a 0,29 a los 4 meses de vida, mientras que los RNPT de 27-29 semanas y de 24-26 semanas alcanzan dichos valores a los 6 meses.

A partir de los 12 meses los valores entre los diferentes grupos de edad gestacional se igualan.

Figura 16: Evolución del cociente T4/rT3 en cada grupo de edad gestacional durante los primeros cuatro meses de vida

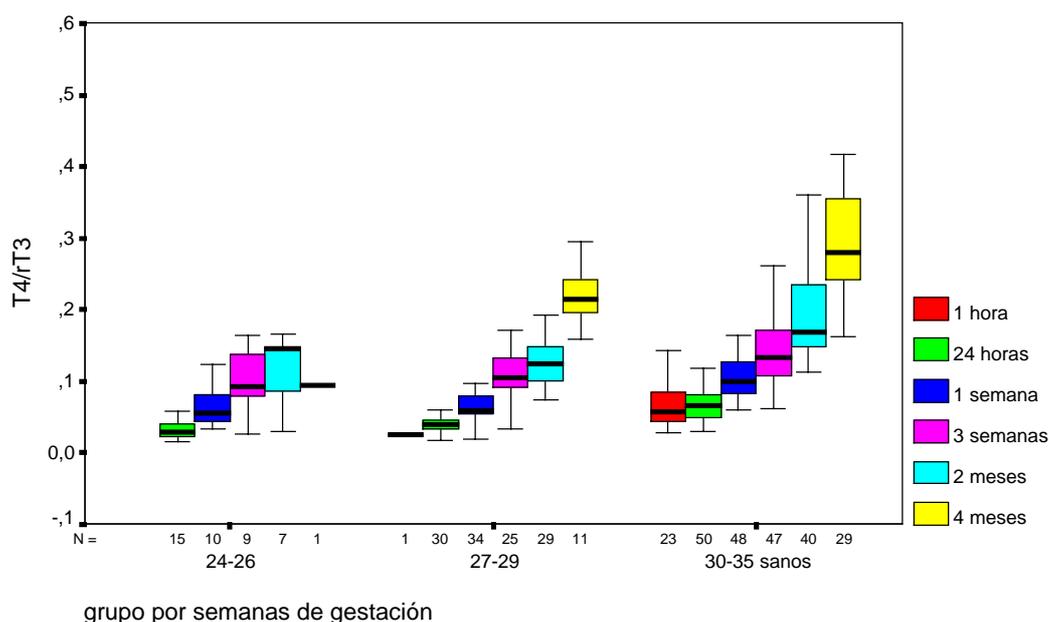


Tabla 25a: Cocientes T4/rT3 en cada tiempo en función de la edad gestacional durante los primeros cuatro meses de vida

		T4/rT3					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES	
30-35							
Media	0,07	0,07	0,11	0,14	0,2	0,29	
Rango	0,03-0,14	0,03-0,14	0,06-0,25	0,06-0,26	0,11-0,36	0,16-0,54	
DS	0,03	0,02	0,04	0,04	0,06	0,08	
N	23	50	48	47	40	29	
27-29							
Media	0,03	0,04	0,06	0,11	0,13	0,21	
Rango		0,02-0,08	0,02-0,13	0,03-0,17	0,03-0,27	0,12-0,3	
DS		0,01	0,02	0,03	0,05	0,05	
N	1	30	34	25	29	11	
24-26							
Media		0,03	0,07	0,11	0,12	0,09	
Rango		0,02-0,06	0,03-0,12	0,03-0,23	0,03-0,17		
DS		0,01	0,03	0,06	0,05		
N	0	15	10	9	7	1	

Tabla 25b: Cocientes T4/rT3 en cada tiempo en función de la edad gestacional desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	T4/rT3				
	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
30-35					
Media	0,31	0,36	0,37	0,36	0,36
Rango	0,17-0,47	0,22-0,54	0,23-0,54	0,05-0,5	0,23-0,58
DS	0,09	0,11	0,08	0,19	0,1
N	27	9	28	5	15
27-29					
Media	0,29	0,30	0,36	0,48	0,7
Rango	0,22-0,48	0,26-0,37	0,26-0,63	0,31-0,76	0,51-0,89
DS	0,09	0,04	0,13	0,24	0,27
N	7	7	6	3	2
24-26					
Media	0,29	0,29	0,33	0,34	
Rango	0,27-0,31		0,25-0,41		
DS	0,03		0,11		
N	2	1	2	1	0

Al comparar las medias de los cocientes T4/rT3 de cada uno de los grupos de edad gestacional, se obtuvieron los siguientes resultados:

- Grupo control – RNPT de 24-26 semanas de gestación: diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos evaluados hasta los cuatro meses de vida (excepto a las 3 semanas), con valores superiores en el grupo de mayor edad gestacional. A las 3 semanas no se observan diferencias estadísticamente significativas.

A los 4 meses, 9 meses y 18 meses no se compararon las muestras porque sólo se disponían de datos de uno o dos RNPT de 26 semanas.

- Grupo control - RNPT de 27-29 semanas de gestación: diferencias estadísticamente significativas en todos los tiempos evaluados durante los primeros cuatro meses de vida, con valores superiores en el grupo de mayor edad gestacional.

A los 6 meses, 9 meses, 12 meses y 18 meses no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. A los 24 meses los valores del cociente T4/rT3 son superiores en los RNPT de 27-29 semanas.

- RNPT de 27-29 semanas – RNPT de 24-26 semanas de gestación: diferencias estadísticamente significativas sólo a las 24 horas, con valores superiores en el grupo de mayor edad gestacional. En el resto de tiempos evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas.

A los 4 meses, 9 meses y 18 meses no se compararon las muestras porque sólo se disponían de datos de un RNPT de 26 semanas.

T4L/TSH

En la figura 17 y en la tabla 26a se presenta la evolución de los valores de los cocientes T4L/TSH durante los primeros cuatro meses de vida. En la tabla 26b se presenta dicha evolución desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.

Se observa como en los RNPT sanos de 30-35 semanas el cociente T4L/TSH presenta un valle a la hora de vida (coincidiendo con el pico de TSH) y posteriormente aumenta hasta alcanzar valores estables a partir de la semana de vida. En los RNPT de 27-29 semanas y de 24-26 semanas también los valores son mínimos a la hora de vida.

En la tabla 26b se observa que conforme menor es la edad gestacional mayores son los valores del cociente, desde los 6 meses hasta los 24 meses de vida.

Figura 17: Evolución del cociente T4L/TSH en el grupo control y en los grupos de 24-26 semanas y 27-29 semanas de gestación durante los primeros 4 meses de vida

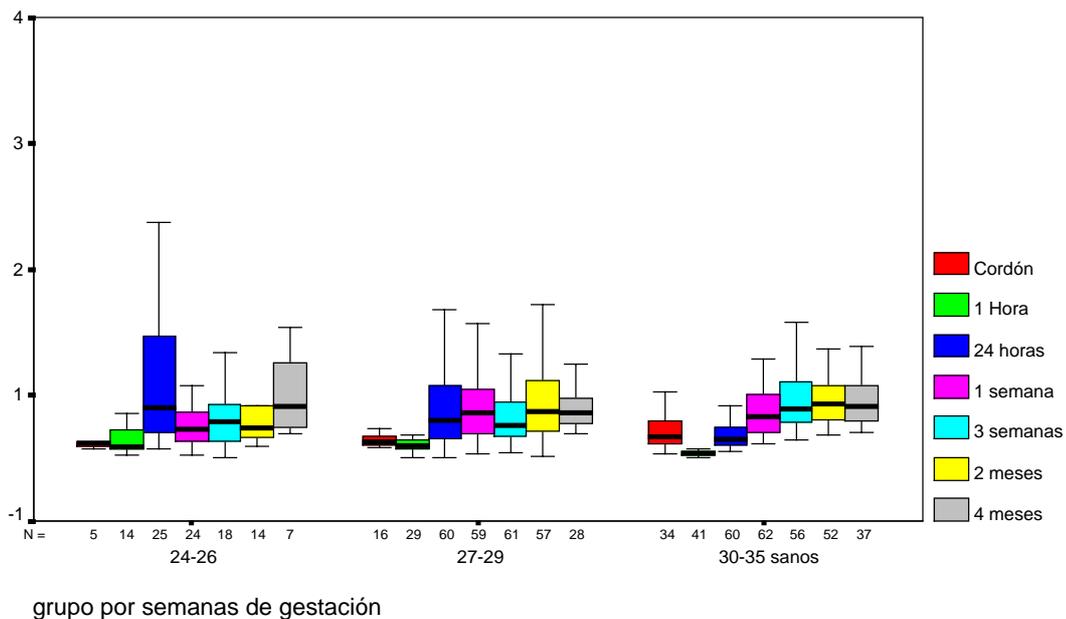


Tabla 26a: Evolución del cociente T4L/TSH desde el nacimiento a los 4 meses de vida

		T4L/TSH					
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
30-35							
Media	0,24	0,06	0,2	0,43	0,5	0,5	0,5
Rango	0,03-1,2	0,01-0,33	0,05-0,73	0,1-2,18	0,2-1,89	0,2-1,88	0,2-1,53
DS	0,22	0,03	0,13	0,33	0,3	0,33	0,3
N	34	41	60	62	56	52	37
27-29							
Media	0,25	0,28	0,47	0,47	0,47	0,45	0,47
Rango	0,09-1,7	0,01-3,9	0,01-3,4	0,04-3,6	0,05-5,8	0,1-1,89	0,2-1,17
DS	0,4	0,73	0,55	0,51	0,85	0,35	0,26
N	16	29	60	59	61	57	28
24-26							
Media	0,21	0,23	0,71	0,38	0,31	0,38	0,52
Rango	0,08-0,63	0,02-1,5	0,08-3,03	0,02-2,74	0,01-0,84	0,1-1,08	0,2-1,04
DS	0,24	0,4	0,7	0,06	0,2	0,03	0,04
N	5	14	25	24	18	14	7

Tabla 26b: Evolución del cociente T4L/TSH desde los 6 meses a los 24 meses de vida.

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	T4L/TSH				
	6 MESES	9 MESES	12 MESES	18 MESES	24 MESES
30-35					
Media	0,83	0,55	0,65	0,62	0,70
Rango	0,19-5,59	0,3-0,89	0,1-2,09	0,49-0,87	0,28-1,33
DS	1,07	0,21	0,46	0,15	0,32
N	27	9	28	5	17
27-29					
Media	0,84	0,73	0,65	0,73	0,93
Rango	0,24-2,39	0,34-1,54	0,33-1,22	0,64-0,93	0,65-1,38
DS	0,68	0,41	0,33	0,13	0,39
N	8	7	6	4	3
24-26					
Media	0,86	1,02	0,72	1,41	
Rango	0,71-1,02		0,35-1		
DS	0,22		0,34		
N	2	1	3	1	0

Al comparar las medias de los cocientes T4L/TSH de cada uno de los grupos de edad gestacional, se obtienen los siguientes resultados:

- RNPT de 27-29 semanas de gestación - grupo control: sólo existen diferencias significativas ($p= 0,000$) a las 24 horas de vida, con valores más altos en el grupo más inmaduro.
- RNPT de 24-26 semanas - RNPT de 27-29 semanas: no existen diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados.
- RNPT de 24-26 semanas - grupo control: también se observan diferencias a las 24 horas ($p=0,002$), con valores más altos en el grupo más inmaduro, y a

las 3 semanas, en este caso con valores significativamente más altos en el grupo control ($p= 0,028$).

- Al comparar el grupo control con los RNPT de 24-29 semanas conjuntamente, sólo se observaron diferencias significativas a la hora y a las 24 horas de vida, con valores superiores en el grupo más inmaduro.

2.2. DISTRIBUCIÓN DE LOS RNPT EN GRUPOS: NORMOTIROXINÉMICOS E HIPOTIROXINÉMICOS

Para determinar la incidencia de la hipotiroxinemia se compararon los RNPT de 24-26 semanas de gestación y los RNPT de 27-29 semanas de gestación con el grupo control. Se han considerado como hipotiroxinémicos aquellos RNPT que en cada tiempo presentaron valores de T4 libre inferiores al valor correspondiente a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control.

En la tabla 27 se presenta la distribución de los RNPT hipotiroxinémicos por semanas de gestación en cada tiempo evaluado.

A la hora de vida no hay ningún RNPT hipotiroxinémico.

A las 24 horas y a la semana de vida se observa como el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos es mucho mayor en los RNPT de 24 a 26 semanas de gestación que en los RNPT de 27 a 29 semanas.

A las 3 semanas de vida sólo hay RNPT hipotiroxinémicos en los grupos de 25, 27 y 28 semanas de gestación. Destaca el porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos de 25 semanas de gestación (83,3 %), aunque el número de muestras de sangre obtenidas en este grupo de población es pequeño. El número de RNPT de los que se dispone de datos de la función tiroidea es mucho mayor en los grupos de 27 a 29 semanas de gestación.

A los 2 meses de vida el porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos es similar en los grupos de 25, 26 y 27 semanas. Se observa como aumenta el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos de 24, 26, 27 y 28 semanas con respecto al control previo a las 3 semanas de vida.

No hay pacientes hipotiroxinémicos de 29 semanas de gestación a partir de las 3 semanas de vida.

A los 4 meses de vida todos los RNPT estudiados se encuentran en situación de normotiroxinemia.

Tabla 27: Distribución de los RNPT hipotiroxinémicos en cada tiempo por semanas de gestación (nº RNPT hipotiroxinémicos/ nº RNPT de los que se dispone de datos de función tiroidea en el tiempo evaluado)

SEMANAS DE GESTACIÓN	n total*	1 hora	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses	4 meses
24	10	0/3 (0%)	7/8 (87,5%)	5/6 (83,3 %)	0/3 (0%)	2/4 (50%)	0/3 (0 %)
25	11	0/4 (0 %)	6/9 (66,7 %)	6/7 (85,7 %)	5/6 (83,3 %)	1/4 (25 %)	0/3 (0 %)
26	17	0/7 (0%)	6/9 (66,7 %)	9/12 (75%)	0/9 (0%)	2/7 (28,6%)	0/1 (0 %)
27	24	0/11 (0 %)	6/20 (22,2 %)	4/18 (22,2 %)	2/20 (10 %)	6/23 (26,1 %)	0 /8 (0 %)
28	28	0/13 (0 %)	7/22 (31,8%)	3/22 (16,6 %)	1/21 (4,8 %)	2/16 (12,5 %)	0 /9 (0 %)
29	28	0/9 (0 %)	7/21 (33,3 %)	6 /20 (30 %)	0/23 (0 %)	0 /20 (0 %)	0 /11 (0 %)

* número de RNPT de cada edad gestacional incluidos en el estudio.

COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE TSH Y rT3 ENTRE LOS RNPT NORMOTIROXINÉMICOS E HIPOTIROXINÉMICOS

Se compararon los valores de TSH y rT3 entre los RNPT normotiroxinémicos y los RNPT hipotiroxinémicos en cada tiempo evaluado.

Al comparar los valores de TSH se observaron valores significativamente más altos en el grupo normotiroxinémico a la semana de vida. En los demás tiempos

evaluados no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los RNPT normotiroxinémicos y los RNPT hipotiroxinémicos (datos no mostrados).

Al comparar los valores de rT3 se observaron valores significativamente más altos en el grupo normotiroxinémico a las 24 horas y a las 3 semanas. En los demás tiempos no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los RNPT normotiroxinémicos y los RNPT hipotiroxinémicos (datos no mostrados).

RNPT DE 27-29 SEMANAS DE GESTACIÓN

A partir de los datos de la tabla 27 se calcularon el número total y el porcentaje de RNPT de 27 a 29 semanas de gestación hipotiroxinémicos en cada tiempo evaluado.

Globalmente el porcentaje de RNPT de 27 a 29 semanas de gestación hipotiroxinémicos disminuye progresivamente desde las 24 horas de vida hasta las 3 semanas: 20/63 (31,7 %) a las 24 horas, 13/60 (21,7 %) a la semana y 3/64 (4,7 %) a las 3 semanas. A los 2 meses se observa un aumento de los RNPT hipotiroxinémicos, hay 8, que representan el 13,6 % de los RNPT evaluados.

En relación a la distribución por edades gestacionales de los RNPT hipotiroxinémicos, podemos observar en la tabla 27 que el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos es similar en los recién nacidos (RN) de 27, 28 y 29 semanas de gestación durante la primera semana de vida. A partir de entonces el porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos es menor conforme mayor es la edad gestacional.

No hay ningún recién nacido de 29 semanas de gestación que se encuentre hipotiroxinémico a partir de la semana de vida.

A los 2 meses de vida de los 8 RN de 27 a 29 semanas hipotiroxinémicos, 6 son de 27 semanas y 2 son de 28 semanas de gestación.

RNPT DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

A partir de los datos de la tabla 27 se obtuvieron el número total y el porcentaje de RNPT de 24 a 26 semanas de gestación hipotiroxinémicos en cada tiempo evaluado.

El porcentaje de RNPT de 24 a 26 semanas de gestación hipotiroxinémicos a las 24 horas y a la semana es superior al 50%: 19/26 (73,1 %) y 20/25 (80 %) respectivamente.

A las 3 semanas y a los 2 meses, aproximadamente un tercio de los RNPT están hipotiroxinémicos. 5/18 (27,8 %) y 5/15 (33,3 %) respectivamente.

Al igual que ocurría en el grupo de 27 a 29 semanas de gestación, a los 4 meses de vida no existe ningún RNPT hipotiroxinémico.

La distribución por semanas de gestación de estos RNPT hipotiroxinémicos se ha presentado en la tabla 27.

A las 24 horas de vida el porcentaje de RN hipotiroxinémicos es superior en el grupo de menor edad gestacional (87,5 % en los RNPT de 24 semanas frente al 66,7 % en los RNPT de 25 y 26 semanas). También a la semana de vida el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos es inferior en el grupo de mayor edad gestacional (75 % en el grupo de 26 semanas frente a 83-86 % en los grupos de 24 y 25 semanas).

A las 3 semanas sólo existen recién nacidos hipotiroxinémicos en el grupo de 25 semanas de gestación.

A los 2 meses de nuevo el porcentaje de RN hipotiroxinémicos es superior en el grupo de 24 semanas de gestación.

2.3. CLASIFICACIÓN DE LA HIPOTIROXINEMIA

Como se ha referido en el apartado IV.3.4 la hipotiroxinemia se clasificó como central o periférica en función de los valores de TSH: normales o disminuidos en la hipotiroxinemia central y elevados (superiores a +2 desviaciones estándar de la media del grupo control) en la hipotiroxinemia periférica.

Para el estudio del tipo de hipotiroxinemia también se valoraron por separado los RNPT de 27 a 29 semanas de gestación y los RNPT de 24 a 26 semanas de gestación.

RNPT DE 27-29 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 28 se muestra la distribución de los RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional en función del tipo de hipotiroxinemia (central o periférica).

La gran mayoría de los RNPT presentaron hipotiroxinemia de origen central. Sólo dos pacientes presentaron en algún momento de su evolución hipotiroxinemia periférica. Los valores hormonales de estos pacientes se muestran en la tabla 29.

Tabla 28: Clasificación de la hipotiroxinemia en los RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional

TIEMPO	n	HIPOTIROIDISMO CENTRAL	HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO
1 hora	0	0	0
24 horas	20	19 (95 %)	1
1 semana	13	13 (100 %)	0
3 semanas	3	3 (100 %)	0
2 meses	8	7 (87,5 %)	1
4 meses	0	0	0

Tabla 29: Valores hormonales (TSH, T4L y rT3) en los RNPT de 27-29 semanas de gestación con hipotiroxinemia periférica

nº de orden	Tiempo de la evaluación	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	rT3 (ng/dl)
51	24 horas	63	0,6	134,1
61	2 meses	44,5	0,59	-

Ningún paciente presentó hipotiroxinemia periférica con valores de rT3 elevados.

El paciente T-51 fue producto de un parto por cesárea por registro fetal patológico (Apgar 6/7). A su ingreso se cateterizó la vena umbilical (se utilizó clorhexidina como antiséptico). A las 24 horas de vida recibió tratamiento con oxígeno en cabezal, antibióticos de amplio espectro y eufilina y se administró una dosis de gammaglobulina endovenosa por neutropenia. En los controles posteriores mantuvo valores de T4 libre superiores a -2 desviaciones estándar del grupo control, con valores de TSH que fueron disminuyendo progresivamente (17,3 mUI/L, 8,57 mUI/L y 7,49 mUI/L).

El paciente T-61 fue de 28 semanas de edad gestacional y se le realizó intervención quirúrgica (plicatura diafragmática por parálisis frénica) 10 días antes de la determinación hormonal, por lo que recibió una sobrecarga yodada. A los 4 meses los valores de T4 libre y TSH fueron normales.

RNPT DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

En la tabla 30 se presenta la clasificación de los RNPT de 24 a 26 semanas de gestación en función del tipo de hipotiroxinemia (central o periférica).

Podemos observar que al igual que ocurría con el grupo de 27-29 semanas, la gran mayoría de RNPT de 24 a 26 semanas de gestación presentaron una hipotiroxinemia central. Sólo dos RNPT presentaron en algún momento de su evolución una hipotiroxinemia periférica. En la tabla 31 se muestran los valores de hormonas tiroideas de estos RNPT.

Tabla 30: Clasificación de la hipotiroxinemia en los RNPT de 24 a 26 semanas de edad gestacional

TIEMPO	n	HIPOTIROIDISMO CENTRAL	HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO
1 hora	0	0	0
24 horas	19	19 (100 %)	0
1 semana	20	20 (100 %)	0
3 semanas	5	3 (60 %)	2
2 meses	5	5 (100 %)	0
4 meses	0	0	0

Tabla 31: Valores de hormonas tiroideas (TSH, T4L y rT3) en los RNPT de 24-26 semanas de gestación que presentaron hipotiroxinemia periférica

nº de orden	Tiempo de la evaluación	TSH (mUI/L)	T4L (ng/dl)	rT3 (ng/dl)
44	3 semanas	12	0,44	41,27
52	3 semanas	18,5	0,15	19,91

Al igual que ocurría en los RNPT de 27 a 29 semanas, en el grupo de 24 a 26 semanas de gestación tampoco existe ningún RNPT con hipotiroxinemia periférica y valores de rT3 elevados.

El paciente T-44 a los 11 días de vida fue sometido a intervención quirúrgica (resección intestinal por perforaciones secundarias a enterocolitis necrotizante, se colocó cremallera cutánea abdominal), fue reintervenido (revisión intraabdominal) a los 14, 15 y 18 días de vida, por lo que recibió sobrecargas yodadas en varias ocasiones. En el momento de la extracción sanguínea para la determinación hormonal se encontraba ventilado mecánicamente, con cobertura antibiótica de amplio espectro, alimentación parenteral total y tratamiento con dopamina. A los 2 meses de vida los valores de T4 libre continuaron siendo inferiores a -2 desviaciones de la media del grupo control (0,93 ng/dl) con valores de TSH de 5,85 mUI/L.

El paciente T-52 se encontraba a las 3 semanas de vida bajo ventilación mecánica y con tratamiento inotrópico con dobutamina y dopamina. A la semana de vida se había colocado un drenaje pleural al presentar un neumotórax (utilización de yodo como antiséptico). A los trece días de vida presentó episodio de hemorragia pulmonar con shock hipovolémico. No se disponen de determinaciones hormonales posteriores.

2.4. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT NORMOTIROXINÉMICOS EN CADA TIEMPO

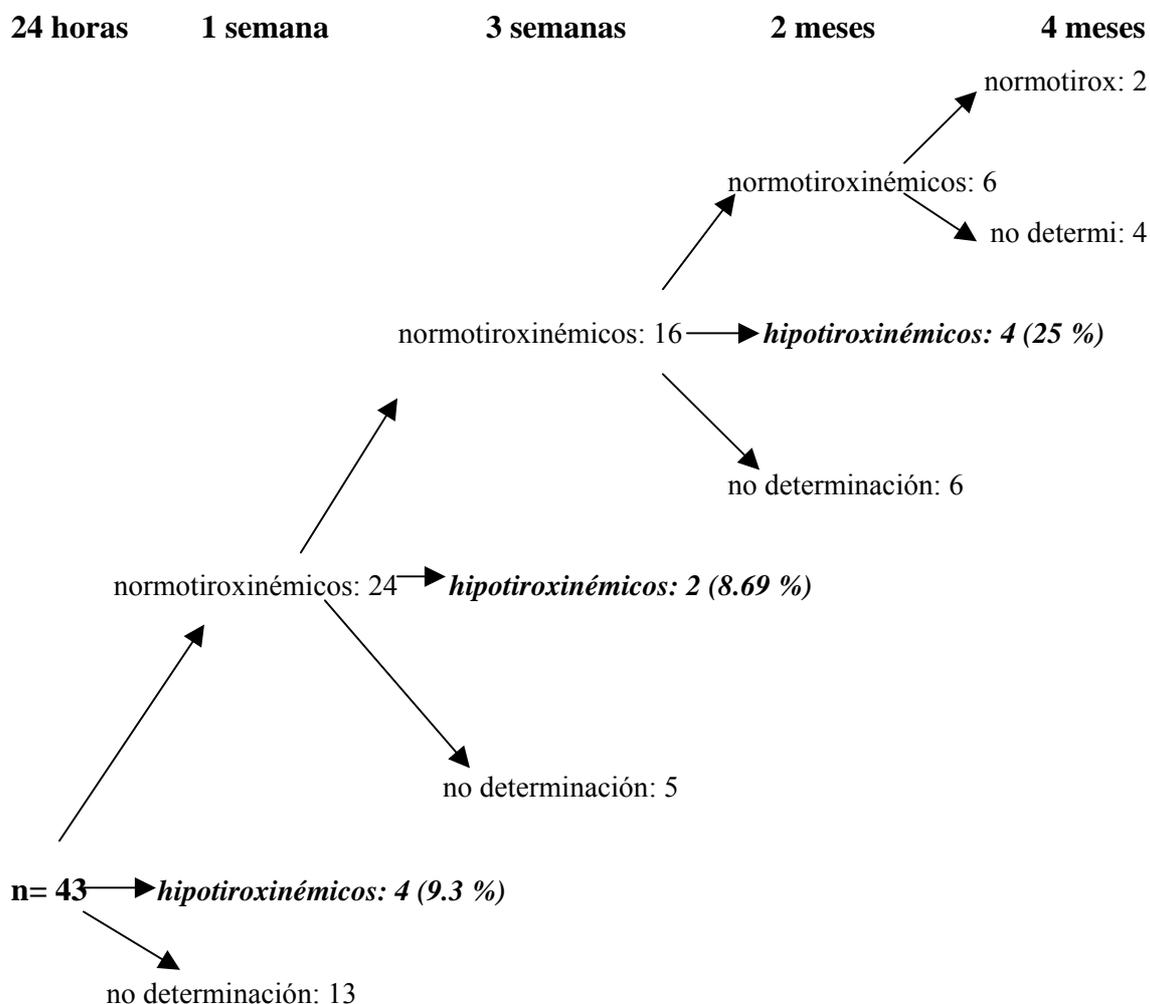
Para conocer la evolución posterior de los RNPT normotiroxinémicos en cada tiempo, se siguieron longitudinalmente todos los RNPT que en algún momento presentaron normotiroxinemia. Dicho estudio también se realizó por separado en los RNPT de 27 a 29 semanas y en los de 24 a 26 semanas de gestación.

RNPT DE 27-29 SEMANAS DE GESTACIÓN

Se siguieron longitudinalmente los RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional que presentaron normotiroxinemia a las 24 horas, 1 semana, 3 semanas y 2 meses de vida.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LAS 24 HORAS DE VIDA

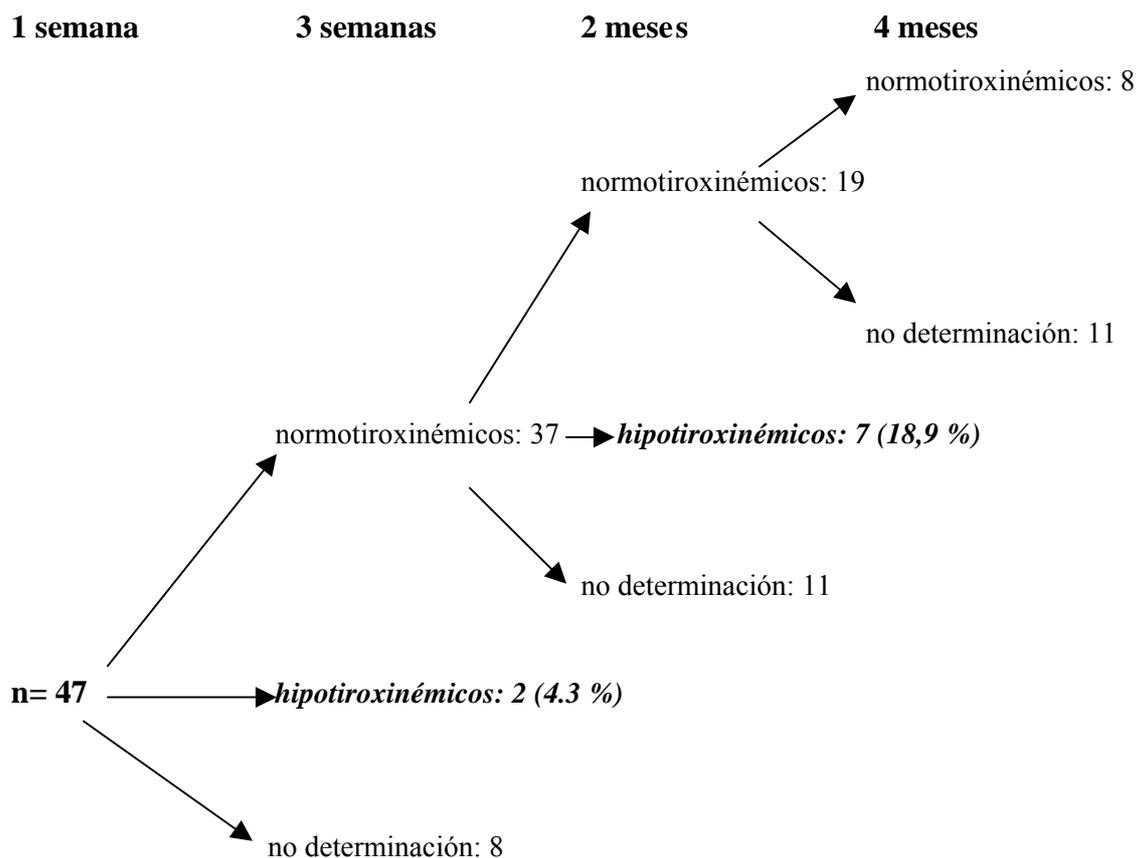
Figura 18: Evolución de la función tiroidea de los RNPT de 27-29 semanas de gestación normotiroxinémicos a las 24 horas de vida



En la figura 18 podemos observar como de los 43 RNPT normotiroxinémicos a las 24 horas, 24 mantienen la función normal a la semana, mientras que 4 se vuelven hipotiroxinémicos. De los 24 RNPT que se mantenían normotiroxinémicos a la semana de vida, cuando son evaluados a las tres semanas, 16 continúan normotiroxinémicos y en 2 empeora la función tiroidea. A los 2 meses de nuevo en 4 recién nacidos empeora la función tiroidea.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LA SEMANA DE VIDA

Figura 19: Evolución de los RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional normotiroxinémicos a la semana de vida



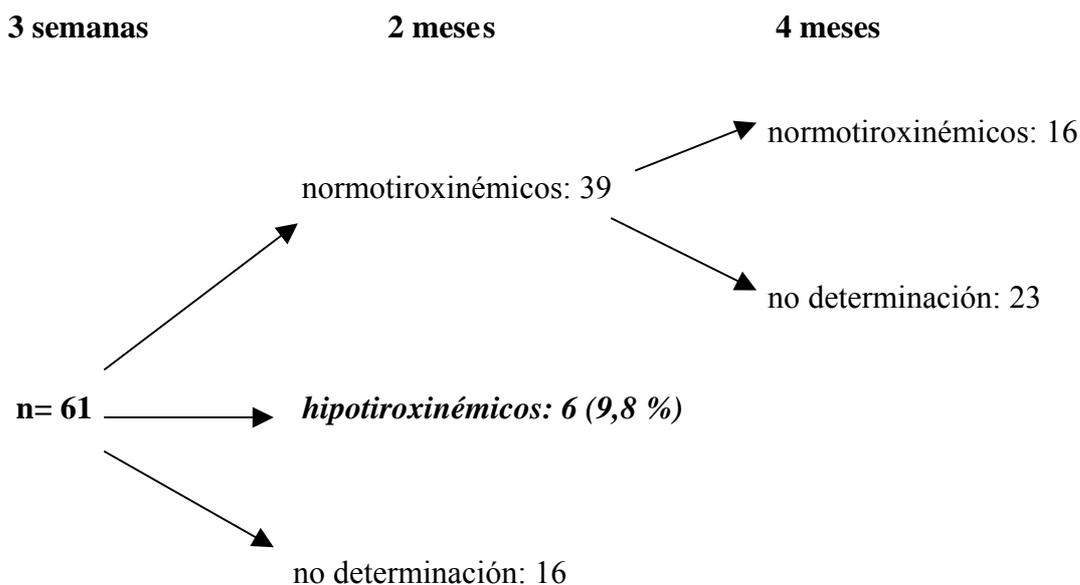
En esta figura podemos observar como no todos los RNPT normotiroxinémicos a la semana de vida mantienen la función tiroidea a las tres semanas: 37 mantienen la normotiroxinemia, pero en 2 empeora la función tiroidea.

A los 2 meses de los 37 RNPT normotiroxinémicos a las tres semanas, 19 persisten normotiroxinémicos y en 7 empeora la función tiroidea.

A los 4 meses no hay ningún RNPT hipotiroxinémico.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LAS TRES SEMANAS DE VIDA

Figura 20: Evolución de los RNPT de 27 a 29 semanas de edad gestacional normotiroxinémicos a las tres semanas de vida



En la figura 20 podemos observar que tampoco todos los RNPT normotiroxinémicos a las 3 semanas de vida mantienen la función tiroidea a los 2 meses. En 39 RNPT sí que se mantiene la situación de normotiroxinemia, pero en 6 empeora la función tiroidea, mientras que en 16 RNPT no se dispone valores de hormonas tiroideas.

A los 4 meses no hay ningún RNPT hipotiroxinémico.

Se estudió la evolución clínica de los RNPT de 27-29 semanas en que empeora la función tiroidea. Observamos que:

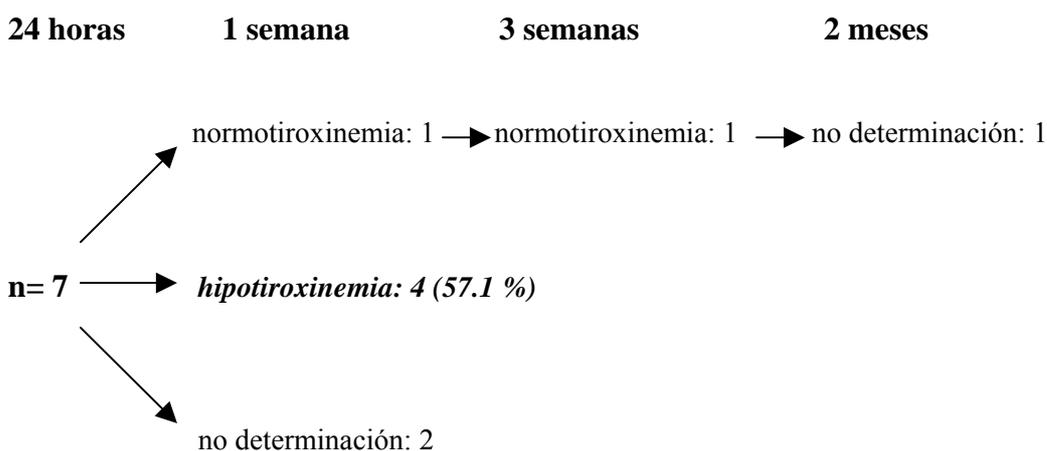
- De los cuatro RNPT en que empeora la función tiroidea a la semana de vida, uno presenta un cuadro clínico de sobreinfección respiratoria, uno presenta coartación de aorta, y dos no presentan empeoramiento de su situación clínica.
- De los 2 RNPT en que empeora la función tiroidea a las tres semanas de vida, los dos presentan normalidad clínica (no requerimientos de ventilación mecánica, no signos clínico-analíticos de infección, no requerimientos de agentes vasoactivos).
- De los 7 RNPT en que empeora la función tiroidea a los dos meses de vida, uno había recibido una sobrecarga yodada los días previos, 3 presentaban empeoramiento respiratorio por sobreinfección y 3 se encontraban en una situación clínica normal.

RNPT DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

Se siguieron longitudinalmente los RNPT de 24 a 26 semanas de edad gestacional que presentaron normotiroxinemia a las 24 horas, 1 semana, 3 semanas y 2 meses.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LAS 24 HORAS DE VIDA

Figura 21: Evolución de la función tiroidea de los RNPT de 24-26 semanas de gestación normotiroxinémicos a las 24 horas de vida



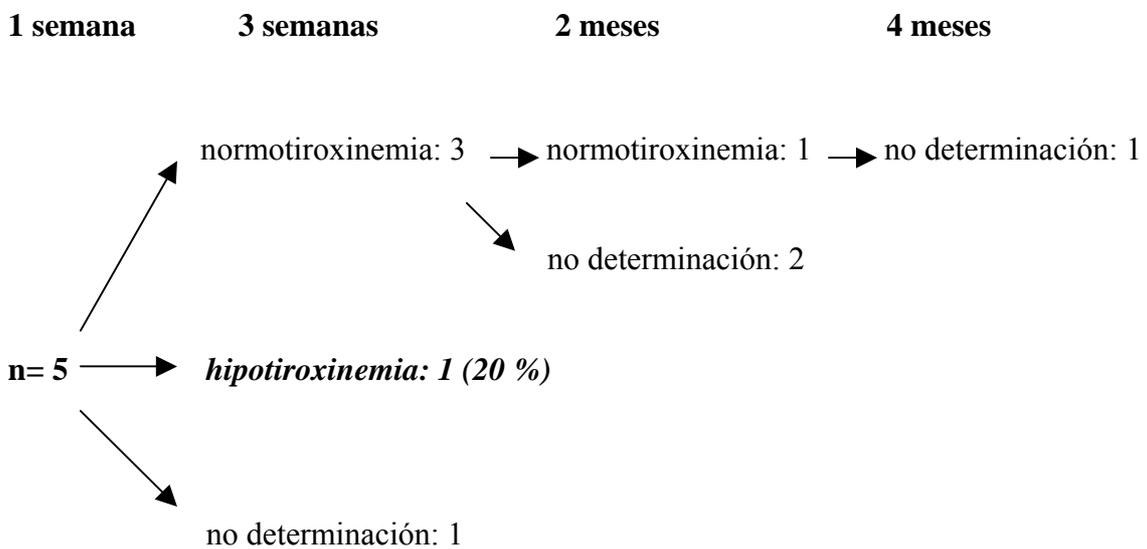
En esta figura podemos observar como de los 7 RNPT normotiroxinémicos a las 24 horas, sólo en uno la función es normal a la semana de vida, mientras que en 4 la función empeora. El paciente normotiroxinémico a la semana se mantiene normotiroxinémico a las tres semanas.

Al contrario de lo que ocurría en los RNPT de 27-29 semanas, en los que la mayoría de los normotiroxinémicos mantenían la función a la semana, en la mayoría

(57,1 %) de éstos RNPT de 24-26 semanas de gestación con función normal a las 24 horas, la función tiroidea empeora posteriormente.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LA SEMANA DE VIDA

Figura 22: Evolución de la función tiroidea de los RNPT de 24-26 semanas de gestación normotiroxinémicos a la semana de vida

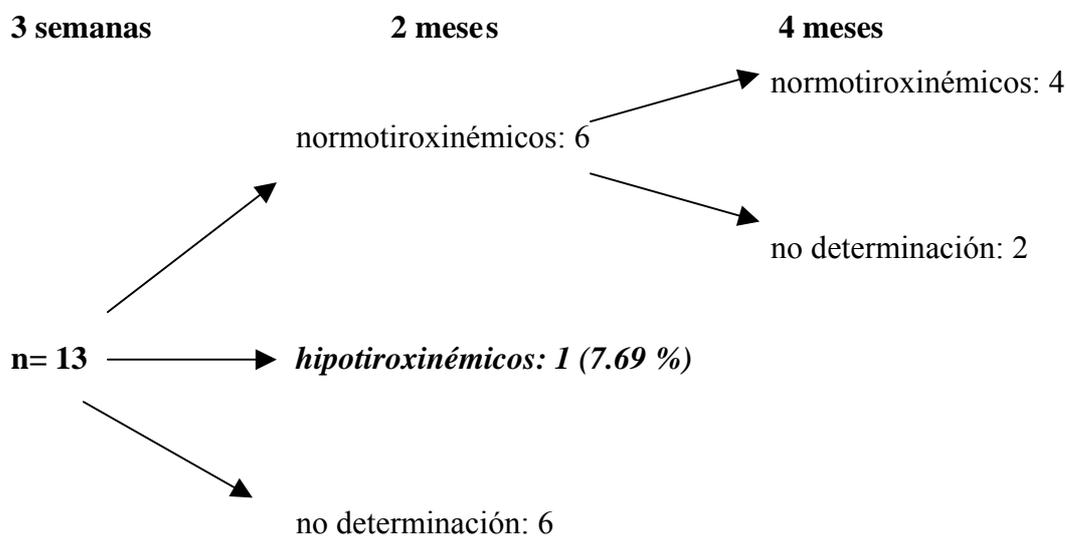


En esta figura se observa como de los 5 RNPT hipotiroxinémicos a la semana de vida, 3 mantienen la función tiroidea a las tres semanas y en uno la función empeora.

De los 3 RNPT normotiroxinémicos a las tres semanas sólo de uno se disponen de datos de la función tiroidea y ésta se mantiene normal.

SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL NORMOTIROXINÉMICOS A LAS TRES SEMANAS DE VIDA

Figura 23: Evolución de los RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional normotiroxinémicos a las tres semanas de vida.



En la figura 23 se muestra que en uno de los RNPT de 24 a 26 semanas de edad gestacional con normotiroxinemia a las tres semanas, empeora la función tiroidea a los dos meses. En 6 de estos RNPT se mantiene la normotiroxinemia.

Todos los RNPT normotiroxinémicos a las tres semanas de los que se dispone de valores de función tiroidea a los dos meses mantienen la normotiroxinemia.

Se estudió la evolución clínica de los 7 RNPT de 24-26 semanas en los que empeora la función tiroidea en cualquiera de los tiempos evaluados. Se observó que:

- En 5 RNPT el empeoramiento de la función tiroidea coincide con un empeoramiento clínico, 2 por sepsis, uno por enterocolitis necrotizante y dos por inestabilidad hemodinámica con cultivos negativos.
- Un RNPT presenta una situación clínica estable sin requerir tratamiento de soporte con drogas vasoactivas.

2.5. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE T4 LIBRE ENTRE - 2 DESVIACIONES ESTÁNDAR Y +2 DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LA MEDIA DEL GRUPO CONTROL, EN CADA TIEMPO EVALUADO

Para definir la hipotiroxinemia hemos utilizado menos dos desviaciones estándar de la media del grupo control como punto de referencia; sin embargo podríamos haber utilizado menos una desviación estándar.

En este apartado presentamos como se distribuyen los valores de T4 libre de nuestra muestra en relación a los valores de T4 libre del grupo control.

De nuevo, para facilitar el estudio, los RNPT de 24-26 semanas de gestación y los RNPT de 27-29 semanas de gestación han sido valorados por separado.

RNPT DE 27-29 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

En la tabla 32 se muestra la distribución de los RNPT de 27-29 semanas de edad gestacional en función de los valores de T4 libre, comparados con los del grupo control. Se presenta el número y porcentaje de pacientes que tuvieron hipotiroxinemia (valores de T4 libre inferiores a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control) en cada tiempo evaluado. Además se representa el número y porcentaje de RNPT distribuidos entre -2 desviaciones estándar y +2 desviaciones estándar de la media del grupo control.

Podemos observar como en todos los tiempos existen RNPT que presentan valores superiores a la media del grupo control (el 27,6 % de los RN a la hora de vida, el 8,2 % a las 24 horas, el 11,9 % a la semana, el 27,4 % a las tres semanas, el 17,2 % a los 2 meses y el 57,2 % a los 4 meses). Si consideráramos la hipotiroxinemia como los

valores de T4 libre inferiores a -1 una desviación estándar del grupo control, seguirían existiendo RNPT de 27-29 semanas de edad gestacional normotiroxinémicos.

A las tres semanas y a los cuatro meses hay un RNPT con valores de T4 libre superiores a +2 desviaciones estándar del grupo control.

Tabla 32: Distribución de los RNPT de 27-29 semanas de edad gestacional en cada tiempo en función de sus valores de T4L en relación a los del grupo control

	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
< - 2 DS	0	20 (32,8 %)	13 (22%)	3 (4,8 %)	8 (19 %)	0
]-2DS, -1DS]	11 (37,9 %)	27 (44,3 %)	26 (44,1%)	13 (21 %)	13 (22,4 %)	2 (7,1 %)
]-1DS, X]	10 (34,5 %)	9 (14,7 %)	13 (22 %)	29 (46,8 %)	27 (46,6 %)	10 (35,7 %)
][X, +1DS]	8 (27,6 %)	5 (8,2 %)	6 (10,2 %)	10 (16,1 %)	6 (10,3 %)	10 (35,7 %)
][+1DS, +2DS]	0	0	1 (1,7 %)	6 (9,7 %)	4 (6,9 %)	5 (17,9 %)
> +2 DS	0	0	0	1 (1,6 %)	0	1 (3,6 %)
TOTAL	29	61	59	62	58	28

RNPT DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

La tabla 33 muestra la distribución de los RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional en función de los valores de T4 libre comparados con los del grupo control. Se presenta el número y porcentaje de pacientes que tuvieron hipotiroxinemia en cada tiempo evaluado. Además se representa el número y porcentaje de RNPT distribuidos entre -2 desviaciones estándar y +2 desviaciones estándar de la media del grupo control.

En todos los tiempos excepto a las 24 horas, existen RNPT que presentan valores superiores a la media del grupo control (el 14,2 % de los RN a la hora de vida, el 4 % a la semana, el 22,3 % a las 3 semanas, el 14,2 % a los 2 meses y el 42,8 % a los 4 meses) Si consideráramos hipotiroxinemia como los valores de T4 libre inferiores a -1 una desviación estándar del grupo control, seguirían existiendo RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional normotiroxinémicos.

A las tres semanas hay un RNPT con valores de T4 libre superiores a +2 desviaciones estándar de la media del grupo control.

En comparación con el grupo de 27-29 semanas existe un menor número de recién nacidos con valores de T4 libre superiores a la media del grupo control.

Tabla 33: Distribución de los RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional en cada tiempo en función de sus valores de T4L en relación a los del grupo control

	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
< - 2 DS	0	19 (73,1 %)	20 (80 %)	5 (27,8 %)	5 (35,7 %)	0
] -2DS, -1DS]	7 (50 %)	6 (23,1 %)	3 (12 %)	7 (38,9 %)	5 (35,7 %)	2 (28,6 %)
] -1DS, X]	5 (35,7 %)	1 (3,8 %)	1 (4%)	2 (11,1 %)	2 (14,3 %)	2 (28,6 %)
] X, +1DS]	1 (7,1 %)	0	1 (4%)	3 (16,7 %)	1 (7,1 %)	2 (28,6 %)
] 1DS, +2DS]	1 (7,1 %)	0	0	0	1 (7,1 %)	1 (14,2 %)
> +2 DS	0	0	0	1 (5,6 %)	0	0
TOTAL	14	26	25	18	14	7

3. INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DEL RNPT

3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT SANOS

De acuerdo con los criterios mencionados en el apartado IV.2.7, 5 pacientes se consideraron exentos de patología: 4 recién nacidos de 29 semanas de gestación y un recién nacido de 28 semanas.

En la tabla 34 se expresan los valores de hormonas tiroideas (media y rango) de estos RNPT sanos, junto con los valores correspondientes a la media y la media -2 desviaciones estándar del grupo control. Así mismo se muestra el grado de significación estadística para la diferencia entre los valores hormonales de los RNPT sanos y los del grupo control.

Todos los RNPT sanos presentaron normotiroxinemia (valores de T4 libre superiores a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control) en todos los tiempos evaluados.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 libre en ninguno de los tiempos evaluados entre el grupo control y el grupo de RNPT sanos de 28-29 semanas de gestación.

Los valores de TSH en el grupo de RNPT sanos de 28-29 semanas son significativamente más bajos que los del grupo control a la hora y a las 24 horas, pero siempre son superiores a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control. En el resto de tiempos evaluados no se observan diferencias estadísticamente significativas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de rT3 en ninguno de los tiempos evaluados.

Los valores de T3 son más bajos con significación estadística en los recién nacidos de 28-29 semanas a las 24 horas, 1 semana y 2 meses de vida.

Los valores de T4 son inferiores de manera estadísticamente significativa sólo a la semana de vida.

Tabla 34: Comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT sanos de 28-29 semanas de gestación con los RNPT del grupo control

	T4L (ng/dl)						
	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media	1,08	1,41	1,88	1,39	1,27	1,41	1,39
Media – 2DS	0,5	0,5	0,87	0,74	0,72	0,97	0,85
P	-	0,7101	0,9336	0,3639	0,4915	0,2401	0,2930
SANOS 28-29							
Media		1,5	1,83	1,62	1,18	1,24	1,19
Rango			1,5-2,08		0,94-1,49	1,11-1,31	
N	0	1	4	1	3	3	1

	TSH (mUI/L)						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
	CONTROL						
Media	6,63	40,49	12,38	4,56	3,39	3,47	3,35
Media – 2DS	0,89	1,04	0	0	0	0,57	0,57
P	-	0,0474	0,0131	0,3473	0,7387	0,0953	0,9636
SANOS 28-29							
Media		9,75	4,56	3,37	3,09	2,17	3,3
Rango		2,89-16,6	1,32-11,4	1,51-6,06	1,42-5,46	1,59-2,76	
N	0	2	4	3	3	3	1

	rT3 (ng/dl)						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
	CONTROL						
Media	316,3	219,7	236,5	127,77	81,14	62,41	43,11
Media – 2DS	117,52	53,3	95,08	34,55	18,9	26,27	31,55
P	-	-	0,1236	0,6206	0,7753	0,2719	-
SANOS 28-29							
Media			296,83	104,4	77,6	83,1	
Rango			221-345,6		74,5-80,7		
N	0	0	3	1	2	1	0

Tabla 34 (cont): Comparación de los valores de hormonas tiroideas de los RNPT sanos de 28-29 semanas de gestación con los RNPT del grupo control

T3 (ng/ml)							
	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media	0,79	1,35	1,43	1,34	1,48	1,75	1,92
Media - 2DS			0,19	0,44	0,98	0,95	0,96
P	-	0,5632	0,0344	0,0381	0,0927	0,0006	0,1303
SANOS 28-29							
Media		1	0,92	0,84	1,15	1,02	1,28
Rango			0,56-1,88	0,67-1	0,86-1,46	0,91-1,1	
N	0	1	4	2	3	3	1

T4 (µg/dl)							
	TIEMPO						
	CORDÓN	1 HORA	24 HORAS	1 SEMANA	3 SEMANAS	2 MESES	4 MESES
CONTROL							
Media	9,92	11,27	14,77	12,39	10,23	10,91	11,13
Media - 2DS	3,72	4,67	6,77	5,53	5,85	6,47	6,17
P	-	1	0,154	0,0105	0,3857	0,0516	0,1549
SANOS 28-29							
Media		11,08	12,3	7,5	9,19	7,97	8,27
Rango		8,76-13,4	9,1-15,6	5,3-8,8	7,8-11,5	6,65-10,2	
N	0	2	4	3	3	3	1

Se compararon los valores de rT3 de los RNPT sanos de 28 y 29 semanas de edad gestacional con los valores de rT3 de los RNPT con patología de la misma edad gestacional. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados (datos no mostrados).

3.2. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT CON PATOLOGÍA

DISTRIBUCIÓN POR PATOLOGÍAS

De los 117 RNPT, 112 presentaron algún tipo de patología a lo largo de su seguimiento.

En la tabla 35 se presenta el número de RNPT de 24-26 semanas y de 27-29 semanas de edad gestacional que presentaron en algún momento de su evolución las diferentes categorías de patología consideradas.

Tabla 35: Distribución por patologías de los RNPT de 24-26 semanas (n=37) y de 27-29 semanas de gestación (n= 80)

	24 a 26 SG	27 a 29 SG
Distres respiratorio grave	32 (86,5 %)	37 (46,3 %)
Distres respiratorio leve	6 (16,2 %)	30 (37,5 %)
Enfermedad pulmonar crónica	5 (13,5 %)	20 (25 %)
Sepsis	22 (59,5 %)	28 (35 %)
Enterocolitis necrotizante	12 (32,4 %)	8 (10 %)
Sufrimiento fetal agudo	17 (45,9 %)	15 (18,7 %)
Conducto arterioso persistente	17 (45,9 %)	29 (36,3 %)
Cardiopatía congénita distinta de conducto arterioso persistente	1 Doble salida ventrículo derecho	2 Coartación de aorta Atresia pulmonar
Hemorragia intraventricular grados I-II	10 (27 %)	13 (16,3 %)
Hemorragia intraventricular grados III-IV	9 (24,3 %)	2 (2,5 %)

Podemos observar como la incidencia de patología es superior en los RNPT de menor edad gestacional, salvo la enfermedad pulmonar crónica. La definición de la enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad requiere dos meses de vida postnatal y a esta edad es muy inferior el índice de supervivencia de los RNPT más inmaduros.

Todos los recién nacidos recibieron alimentación parenteral durante los primeros 10 días de vida.

Los RNPT de 27-29 semanas de gestación de peso adecuado para su edad gestacional siguieron la pauta mixta de alimentación del RNPT de la Unidad de Neonatología (ver apéndice), con introducción progresiva de la alimentación enteral a partir del segundo día de vida.

En los RNPT de 24-26 semanas y en los RNPT de 27-29 semanas de bajo peso, la introducción de la alimentación enteral se retrasó un intervalo de tiempo variable en función del estado clínico del recién nacido.

A las 24 horas de vida todos los RNPT se encontraban en alimentación parenteral exclusiva y recibían un aporte de yodo de 0,2 µg/Kg/día.

A la semana de vida todos los RNPT recibían aporte de alimentación parenteral y algunos de ellos además alimentación enteral en mayor o menor cuantía.

Por lo tanto, el aporte estimado de yodo a la semana de vida fue variable, entre 0,2 µg/Kg/día para aquellos que recibían alimentación parenteral exclusiva, y 5,8-12,2 µg/Kg/día para aquellos que se encontraban en el séptimo día de la pauta de alimentación mixta del inmaduro. Aquellos RN en los que la introducción de la alimentación enteral se había retrasado, recibían un aporte de yodo variable dependiendo de los días de retraso en la introducción de la misma, con respecto a la

pauta preestablecida (1,4-3 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$, para el primer día de alimentación enteral y 4,2-9 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{día}$ para el quinto día de alimentación enteral).

A las tres semanas de vida sólo uno de los recién nacidos de los que se dispone de datos de la función tiroidea permanecía con alimentación parenteral.

3.2.1. INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS DE GESTACIÓN

No todos los RNPT con patología presentaron alteración de la función tiroidea.

En la tabla 36 se muestra el número y porcentaje de recién nacidos de 27-29 semanas que presentaron cada una de las categorías de patología especificadas y se encontraban hipotiroxinémicos.

Tabla 36: Incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT de 27-29 semanas de gestación en función de la patología y de las intervenciones terapéuticas en cada tiempo evaluado

Patología	GRUPO HIPOTIROXINÉMICO			
	TIEMPO			
	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses
PCA	5/9 (55,6 %)	3/6 (50 %)	0/1 (0 %)	0
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	0/2 (0 %)	1/2 (50 %)	0/2 (0 %)	0
DRG	12/27 (44,4 %)	7/28 (25 %)	1/30 (3,3 %)	
EPCP			0/15 (0 %)	3/20 (15 %)
ECN	1/1 (100 %)	2/4 (50 %)	1/3 (33,3 %)	0
Sepsis	7/11 (63,6 %)	3/11 (27,3 %)	1/8 (12,5 %)	1/1 (100 %)
HIV I-II		1/13 (7,7 %)	0/12 (0 %)	1/11 (9,1 %)
HIV III-IV		1/2 (50 %)	0/2 (0 %)	0/2 (0 %)
Agente terapéutico				
Dopamina	8/13 (61,5 %)	6/10 (60 %)	1/3 (33,3 %)	0
Dobutamina	4/8 (50 %)	3/11 (27,3 %)	0/4 (0 %)	0
Ventilación mecánica	12/31 (38,7 %)	8/18 (44,4 %)	1/7 (14,3 %)	2/2 (100 %)
Doxapram			1/1 (100 %)	0

PCA: persistencia del conducto arterioso. DRG: distres respiratorio grave. EPCP: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. ECN: enterocolitis necrotizante. HIV: hemorragia intraventricular.

Nota: El 0 hace referencia a que ninguno de los RNPT evaluados presentaban la patología o el agente terapéutico especificados en el tiempo determinado.

Podemos observar como a las 24 horas y a la semana de vida entorno al 50% de los pacientes con conducto arterioso persistente estaban hipotiroxinémicos. A las tres semanas de vida sólo uno de los recién nacidos evaluados presenta persistencia del conducto arterioso y se encuentra en situación de normotiroxinemia.

En la tabla 37 se presenta la distribución de los RNPT de 27-29 semanas con PCA e hipotiroxinémicos en función del tratamiento recibido para el PCA. Se puede observar que la hipotiroxinemia no es exclusiva de los RNPT que recibieron dopamina o indometacina.

Tabla 37: Distribución de los RNPT de 27-29 semanas con PCA e hipotiroxinémicos en función del tratamiento recibido

TRATAMIENTO	n	%
DOPAMINA	0	0 %
INDOMETACINA	3	37,50 %
DOPAMINA E INDOMETACINA	4	50 %
NINGUNO	1	12,50 %

De los dos pacientes con cardiopatías congénitas diferentes de PCA ninguno de ellos se encontraba en situación de hipotiroxinemia a las 24 horas ni a las tres semanas de vida. A la semana uno de ellos presentaba hipotiroxinemia.

El porcentaje de pacientes con distres respiratorio grave e hipotiroxinemia disminuye con la edad postnatal, desde el 44,4 % a las 24 horas hasta el 3,3 % a las tres semanas de vida.

El 15 % de los RNPT con enfermedad pulmonar crónica se encontraban en situación de hipotiroxinemia a los dos meses.

El porcentaje de RNPT con enterocolitis necrotizante hipotiroxinémicos disminuye durante las primeras tres semanas de vida, desde el 100% a las 24 horas al

33,3 % a las tres semanas. De los 4 RNPT con enterocolitis necrotizante e hipotiroxinemia en todos los tiempos evaluados 2 (50 %) recibían tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT con sepsis también disminuye durante las tres primeras semanas de vida desde el 63,6% a las 24 horas, hasta el 12,5 % a las tres semanas. Sin embargo a los dos meses el único RNPT séptico de que se dispone de datos de la función tiroidea se encontraba en situación de hipotiroxinemia.

De los 12 RNPT hipotiroxinémicos con sepsis en todos los tiempos evaluados, 5 (41,7 %) estaban recibiendo tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes que presentaron hemorragia intraventricular grados I-II durante la primera semana de vida, fue inferior al 10 % en todos los tiempos evaluados.

En los pacientes que durante la primera semana de vida presentaron hemorragia intraventricular grados III-IV la incidencia de la hipotiroxinemia fue del 50 % a la semana de vida. Posteriormente ninguno de los pacientes que sobrevivieron presentaron hipofunción tiroidea.

En la tabla 36 también se muestra la incidencia de la hipotiroxinemia en aquellos RNPT sometidos a diferentes agentes terapéuticos.

El porcentaje de recién nacidos que recibieron dopamina y que presentaron hipotiroxinemia las 24 horas y a la semana de vida fue del 60 %. A las tres semanas sólo el 30 % de los RNPT en tratamiento con dopamina se encontraban en situación de

hipotiroxinemia. A los dos meses ninguno de los RNPT evaluados estaban recibiendo tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes en tratamiento con dobutamina disminuye durante la primera semana de vida (50 % a las 24 horas y 27 % a la semana). Ninguno de los pacientes en tratamiento con dobutamina a las tres semanas estaba hipotiroxinémico.

De los 7 RNPT en tratamiento con dobutamina e hipotiroxinémicos, 6 (85,7 %) estaban recibiendo además tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes con ventilación mecánica varía durante las primeras tres semanas de vida entre el 44 % (a la semana) y el 14 % (a las 3 semanas). A los dos meses los dos pacientes sometidos a ventilación mecánica se encuentran en situación de hipotiroxinemia.

Sólo un RNPT de 27-29 semanas recibía doxapram en el momento de la determinación de hormonas tiroideas y presentaba hipotiroxinemia.

En la tablas 38 y 39 se presenta la comparación de los valores de T4 libre de los RNPT que presentaron o no diferentes patologías y agentes terapéuticos. En **negrita** se subrayan los factores que modifican los valores de T4 libre de manera estadísticamente significativa.

Tabla 38: Comparación de los valores de T4 libre de los RNPT de 27-29 semanas de gestación en función de la presencia o no de diferentes patologías

PATOLOGÍA	TIEMPO	T4L (ng/dl)		p
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
PCA	24 horas	1,00 (9)	1,16 (52)	0,2809
	1 semana	0,72 (6)	1,00 (53)	0,065
	3 semanas	1,17 (1)	1,16 (61)	0,9108
	2 meses	0	1,23 (58)	-
DRG	24 horas	0,98 (27)	1,25 (34)	0,0186
	1 semana	0,92 (28)	1,02 (31)	0,247
EPCP	3 semanas	1,12 (15)	1,17 (47)	0,4632
	2 meses	1,19 (20)	1,25 (38)	0,3139
ECN	24 horas	0,6 (1)	1,14 (60)	0,1639
	1 semana	0,83 (4)	0,98 (55)	0,37
	3 semanas	0,83 (3)	1,17 (59)	0,162
	2 meses	0	1,23 (58)	-
SEPSIS	24 horas	0,79 (11)	1,2 (50)	0,0012
	1 semana	0,85 (11)	1,00 (48)	0,211
	3 semanas	1,01 (8)	1,18 (54)	0,2026
	2 meses	0,62 (1)	1,24 (57)	0,1
HIV I-II*	1 semana	1,09 (13)	0,97 (39)	0,295
	3 semanas	1,20 (12)	1,12 (45)	0,386
	2 meses	1,32 (11)	1,19 (42)	0,131
HIV III-IV*	1 semana	0,69 (2)	0,97 (39)	0,256
	3 semanas	1,3 (2)	1,12 (45)	0,430
	2 meses	1,4 (2)	1,19 (42)	0,4144

PCA: persistencia del conducto arterioso. DRG: distres respiratorio grave. EPCP: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. ECN: enterocolitis necrotizante. HIV: hemorragia intraventricular.

*Los RNPT con HIV se comparan con los RNPT con ecografía cerebral normal.

Tabla 39: Comparación de los valores de T4 libre de los RNPT de 27-29 semanas de gestación en función de si recibían o no diferentes agentes terapéuticos

TRATAMIENTOS	TIEMPO	T4L (ng/dl)		P
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
DOPAMINA	24 horas	0,92 (13)	1,18 (48)	0,0316
	1 semana	0,72 (10)	1,02 (49)	0,022
	3 semanas	0,95 (3)	1,17 (59)	0,5142
	2 meses	0	1,23 (58)	-
DOBUTAMINA	24 horas	1,04 (8)	1,14 (53)	0,6535
	1 semana	0,87 (11)	0,99 (48)	0,216
	3 semanas	1,17 (4)	1,16 (58)	0,8744
	2 meses	0	1,23 (58)	-
VENTILACIÓN MECÁNICA	24 horas	1,00 (31)	1,27 (30)	0,023
	1 semana	0,81 (18)	1,04 (41)	0,021
	3 semanas	0,95 (7)	1,19 (55)	0,0594
	2 meses	0,74 (2)	1,25 (56)	0,0296
DOXAPRAM	3 semanas	0,58 (1)	1,17 (61)	0,1102
	2 meses	0	1,23 (58)	-

A partir de los datos presentados en las tablas 38 y 39, se identifican los siguientes factores como modificadores de los valores de T4 libre:

DISTRES RESPIRATORIO GRAVE

A las 24 horas de vida los RNPT con distres respiratorio grave presentan valores significativamente más bajos de T4 libre que los RNPT que no la presentan. A la semana no se observan diferencias entre ambos grupos.

SEPSIS

Los RNPT sépticos a las 24 horas de vida presentan valores de T4 libre significativamente más bajos que los RNPT que no presentan sepsis. Posteriormente no existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4 libre de los dos grupos.

TRATAMIENTO CON DOPAMINA

A las 24 horas y a la semana de vida los RNPT sometidos a tratamiento con dopamina presentan valores de T4 libre significativamente más bajos que los RNPT que no la recibieron. A las 3 semanas y a los 2 meses los valores de T4 libre no son diferentes entre los dos grupos.

VENTILACIÓN MECÁNICA

En todos los tiempos evaluados, excepto a las tres semanas de vida, los RNPT en ventilación mecánica presentan valores más bajos de T4 libre que los RNPT no sometidos a ventilación mecánica.

La presencia de conducto arterioso persistente, enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y el tratamiento con dobutamina no modifican los valores de T4 libre de manera estadísticamente significativa.

3.2.2. INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LOS RNPT DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN

En la tabla 40 se muestra el número y porcentaje de recién nacidos de 24-26 semanas de gestación que presentaron cada una de las categorías de patología especificadas y se encontraban en situación de hipotiroxinemia.

Tabla 40: Incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT de 24-26 semanas de gestación en función de la patología y de las intervenciones terapéuticas en cada tiempo evaluado

Patología	GRUPO HIPOTIROXINÉMICO			
	TIEMPO			
	24 horas	1 semana	3 semanas	2 meses
PCA	5/5 (100 %)	6/6 (100 %)	0	0
CARDIOPATÍA CONGÉNITA	0/1 (0 %)	0	0	0
DRG	18/24 (75 %)	16/20 (80 %)	5/15 (33,3 %)	
EPCP			4/11 (36,4 %)	5/13 (38,5 %)
ECN	3/3 (100 %)	7/8 (87,5 %)	1/1 (100 %)	0
Sepsis	4/7 (57,1 %)	3/3 (100 %)	2/3 (66,7 %)	0
HIV I-II		9/9 (100 %)	1/7 (14,3 %)	4/8 (50 %)
HIV III-IV		3/4 (75 %)	0/2 (0 %)	0
Agente terapéutico				
Dopamina	14/19 (73,7 %)	12/13 (92,3 %)	3/3 (100 %)	0
Dobutamina	6/10 (60 %)	3/3 (100 %)	3/3 (100 %)	0
Ventilación mecánica	18/24 (75 %)	14/17 (82,4 %)	4/9 (44,4 %)	1/2 (50 %)
Doxapram			1/1 (100 %)	0

PCA: persistencia del conducto arterioso. DRG: distres respiratorio grave. EPCP: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. ECN: enterocolitis necrotizante. HIV: hemorragia intraventricular.

Nota: El 0 hace referencia a que ninguno de los RNPT evaluados presentaban la patología o el agente terapéutico especificados en el tiempo determinado.

Podemos observar que todos los RNPT con persistencia del conducto arterioso se encontraban en situación de hipotiroxinemia.

A las 24 horas todos estos RNPT estaban recibiendo tratamiento con dopamina y a la semana tan sólo 1 de los 4 recién nacidos no estaba recibiendo tratamiento con dopamina. En la tabla 41 se presenta la distribución de los 11 RNPT de 24-26 semanas con PCA e hipotiroxinemia en cualquiera de los tiempos evaluados en función del tratamiento recibido (8 de ellos recibieron dopamina y 7 indometacina).

Tabla 41: Distribución de los RNPT de 24-26 semanas con PCA e hipotiroxinémicos en función del tratamiento recibido (n= 11)

TRATAMIENTO	n	%
DOPAMINA	4	36,4 %
INDOMETACINA	3	27,2 %
DOPAMINA E INDOMETACINA	4	36,4 %
NINGUNO	0	0 %

El paciente con cardiopatía congénita diferente de PCA presentó una función normal a las 24 horas de vida.

El porcentaje de pacientes con distres respiratorio grave e hipotiroxinemia se encuentra entre el 75 % y el 80 % en la primera semana de vida.

A los dos meses de vida el 38,5 % de los RNPT con enfermedad pulmonar crónica se encontraban en situación de hipotiroxinemia.

El porcentaje de RNPT con enterocolitis necrotizante hipotiroxinémicos es muy alto (87 %-100 %) durante la primeras tres semanas de vida. De los 11 RNPT con enterocolitis necrotizante e hipotiroxinemia, 8 (72,7 %) recibían tratamiento con dopamina.

Más de la mitad (incluso el 100 % a la semana de vida) de los RNPT con sepsis durante las primeras tres semanas de vida presentan hipotiroxinemia. 9 de los 10 (90 %) RNPT con sepsis e hipotiroxinemia en todos los tiempos evaluados estaban recibiendo tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes que presentaron hemorragia intraventricular grados I-II durante la primera semana de vida fue del 100 % a la semana y del 14 % a las tres semanas de vida.

En los pacientes que durante la primera semana de vida presentaron hemorragia intraventricular grados III-IV la incidencia de la hipotiroxinemia fue del 75 % a la semana de vida. Posteriormente ninguno de los pacientes que sobrevivieron presentaron hipofunción tiroidea.

En la tabla 40 también se muestra la incidencia de la hipotiroxinemia en aquellos RNPT sometidos a diferentes agentes terapéuticos.

El porcentaje de recién nacidos que recibieron dopamina y que presentaron hipotiroxinemia es alto durante las primeras tres semanas de vida (73,7 %-100 %). A los dos meses ninguno de los RNPT evaluados estaban recibiendo tratamiento con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes en tratamiento con dobutamina es del 60 % a las 24 horas de vida. A la semana y a las tres semanas todos los RNPT que estaban recibiendo dobutamina se encontraban en situación de hipotiroxinemia. 11 de los 12 (91,7 %) RNPT hipotiroxinémicos en tratamiento con dobutamina (en todos los tiempos evaluados) recibían tratamiento concomitante con dopamina.

La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes con ventilación mecánica durante la primera semana de vida se sitúa entorno al 80 %. A las tres semanas y a los dos meses es del 44-50 %.

Sólo un RNPT de los de 24-26 semanas de gestación recibía doxapram en el momento de la determinación de hormonas tiroideas y presentaba hipotiroxinemia.

En las tablas 42 y 43 se presenta la comparación de los valores de T4 libre entre los RNPT que presentan y los RNPT que no presentan determinadas patologías y agentes terapéuticos en los diferentes tiempos. En negrita se subrayan los factores que modifican los valores de T4 libre de manera estadísticamente significativa.

Tabla 42: Comparación de los valores de T4 libre de los RNPT de 24-26 semanas de gestación en función de la presencia o no de diferentes patologías

PATOLOGÍA	TIEMPO	T4L (ng/dl)		P
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
PCA	24 horas	0,63 (5)	0,89 (21)	0,1342
	1 semana	0,49 (6)	0,61 (19)	0,4261
	3 semanas	0	0,94 (18)	-
	2 meses	0	1,04 (14)	-
DRG	24 horas	0,83 (24)	0,98 (2)	0,7000
	1 semana	0,52 (20)	0,83 (5)	0,0381
EPCP	3 semanas	0,85 (11)	1,10 (7)	0,2041
	2 meses	1,02 (12)	1,18 (2)	0,5835
ECN	24 horas	0,66 (3)	0,86 (23)	0,355
	1 semana	0,55 (8)	0,60 (17)	0,8841
	3 semanas	0,15 (1)	0,99 (17)	0,1008
	2 meses	0	1,04 (14)	-
SEPSIS	24 horas	1,00 (7)	0,78 (19)	0,5628
	1 semana	0,41 (3)	0,60 (22)	0,1320
	3 semanas	0,55 (3)	1,02 (15)	0,0503
	2 meses	0	1,04 (14)	-
HIV I-II*	1 semana	0,52 (9)	0,56 (11)	0,6556
	3 semanas	0,90 (7)	0,73 (7)	0,304
	2 meses	0,93 (7)	1,14 (5)	0,2020
HIV III-IV*	1 semana	0,50 (4)	0,56 (11)	0,9130
	3 semanas	1,16 (2)	0,73 (7)	0,263
	2 meses	0	1,14 (5)	-

PCA: persistencia del conducto arterioso. DRG: distres respiratorio grave. EPCP: enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad. ECN: enterocolitis necrotizante. HIV: hemorragia intraventricular.

* Los RNPT con HIV se compararon con los RNPT con ecografía cerebral normal

Tabla 43: Comparación de los valores de T4 libre de los RNPT de 24-26 semanas de gestación en función de si recibían o no diferentes agentes terapéuticos

TRATAMIENTOS	TIEMPO	T4L (ng/dl)		P
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
DOPAMINA	24 horas	0,85 (19)	0,90 (7)	0,3397
	1 semana	0,45 (13)	0,72 (12)	0,0192
	3 semanas	0,42 (3)	1,05 (15)	0,0150
	2 meses	0	1,04 (14)	-
DOBUTAMINA	24 horas	0,97(10)	0,76 (16)	0,3698
	1 semana	0,13 (3)	0,64 (22)	0,0107
	3 semanas	0,39 (3)	1,05 (15)	0,009
	2 meses	0	1,04 (14)	-
VENTILACIÓN MECÁNICA	24 horas	0,82 (24)	1,10 (2)	0,268
	1 semana	0,51 (17)	0,73 (8)	0,066
	3 semanas	0,92 (9)	0,97 (9)	0,5071
	2 meses	1,31 (2)	0,99 (12)	0,4647
DOXAPRAM	3 semanas	0,60 (1)	0,96 (17)	0,2467
	2 meses	0	1,04 (14)	-

A partir de los datos de las tablas 42 y 43, se identifican los siguientes factores como modificadores de los valores de T4 libre :

DISTRES RESPIRATORIO GRAVE

A la semana de vida los RNPT con distres respiratorio grave presentan valores significativamente más bajos de T4 libre que los RNPT que no lo padecen. Sin embargo

a las 24 horas no se observan diferencias entre ambos grupos (sólo hay 2 RNPT evaluados que no presentan distres respiratorio grave).

TRATAMIENTO CON DOPAMINA

A la semana y a las tres semanas de vida los RNPT sometidos a tratamiento con dopamina presentan valores de T4 libre significativamente más bajos que los RNPT que no recibieron dicho tratamiento. A las 24 horas los valores de T4 libre no son diferentes entre los dos grupos.

TRATAMIENTO CON DOBUTAMINA

A la semana y a las tres semanas de vida los RNPT sometidos a tratamiento con dobutamina presentan valores de T4 libre significativamente más bajos que los RNPT que no recibieron dicho tratamiento. A las 24 horas los valores de T4 libre no son diferentes en los dos grupos.

La presencia de conducto arterioso persistente, enfermedad pulmonar crónica, sepsis, enterocolitis necrotizante y ventilación mecánica no modifica los valores de T4 libre de manera estadísticamente significativa.

En el caso de PCA, distres respiratorio grave y sepsis se realizaron las pruebas de significación estadística agrupando a todos los RNPT de 24 a 29 semanas de gestación, para aumentar la potencia estadística. En la tabla 44 se muestran estos resultados.

Se observan valores de T4 libre significativamente inferiores en los RNPT con PCA a las 24 horas y a la semana, con distres respiratorio grave durante la primera

semana y con sepsis a la semana y a las tres semanas de vida, frente a los RNPT que respectivamente no presentaron dichas patologías.

Tabla 44: Comparación de los valores de T4 libre de los RNPT de 24-29 semanas de gestación en función de la presencia o no de diferentes patologías

PATOLOGÍA	TIEMPO	T4L (ng/dl)		p
		media (n)	media (n)	
		<i>sí</i>	<i>no</i>	
PCA	24 horas	0,87 (14)	1,08 (73)	0,048
	1 semana	0,60 (12)	0,89 (72)	0,012
DRG	24 horas	0,9 (51)	1,24 (36)	0,001
	1 semana	0,74 (48)	0,99 (36)	0,002
SEPSIS	24 horas	0,87 (18)	1,08 (69)	0,062
	1 semana	0,76 (14)	1,02 (70)	0,04
	3 semanas	0,86 (11)	1,13 (69)	0,021
	2 meses	0	1,19 (72)	-

PCA: persistencia del conducto arterioso. DRG: distres respiratorio grave.

3.3. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT FALLECIDOS

Fallecieron 21 pacientes (6 RNPT de 27-29 semanas y 15 RNPT de 24-26 semanas de gestación). Sus valores de función tiroidea fueron los siguientes:

RNPT de 27 a 29 semanas de gestación

1. T159 exitus en el 10º día de vida. Función normal a las 6 horas. Hipotiroxinemia a las 24 horas y a la semana de vida (T4L: 0,36 ng/dl, TSH: 0,55 mUI/L, T3: 0,42 ng/ml, T4: 1,33 µg/dl).
2. T143 exitus en el 6º día. Función a las 24 horas normal. No se realizaron más determinaciones.
3. T184 exitus a los 51 días de vida. Función normal a la hora, a las 24 horas, a la semana y a las tres semanas.
4. T188 exitus al 8º día. Función normal a la semana de vida.
5. T229 exitus en el 90º día de vida. Función normal a las 3 semanas. Presentó hipotiroxinemia a los 2 meses de vida (T4L: 0,96 ng/dl, TSH: 8,62 mUI/L, T3: 0,63 ng/ml, T4: 7,31 µg/dl).
6. T254 exitus en el tercer mes de vida. Presentó hipotiroxinemia a la semana y a los 2 meses (T4L: no se dispone de valor hormonal, TSH: 1,9 mUI/L, T3: 0.5 ng/ml, inferior a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control, T4: 7,27 µg/dl, superior a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control).

RNPT de 24 a 26 semanas de gestación

7. T44 exitus a los 3 meses y 10 días de vida. Presentó hipotiroxinemia a la semana (T4L: 0,1 ng/dl), tres semanas (T4L: 0,44 ng/dl) y dos meses (T4L: 0,93 ng/dl).

8. T45 exitus a los 19 días de vida. Presentó hipotiroxinemia a la semana de vida (T4L: 0,1 ng/dl, TSH: 1,32 mUI/L).
9. T52 exitus al mes de vida. Presentó hipotiroxinemia a la semana (T4L: 0,15 ng/dl, TSH: 0,12 mUI/L) y a las tres semanas (T4L: 0,15 ng/dl, TSH: 18,5 mUI/L, rT3: 19,91 ng/dl).
10. T54 exitus al mes y 10 días de vida. Presentó hipotiroxinemia a la semana (T4L: 0,67 ng/dl, TSH: 2,24 mUI/L) y normotiroxinemia a las tres semanas.
11. T57 exitus a los 12 días de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,51 ng/dl, TSH: 2,44 mUI/L). A la semana presentó normotiroxinemia.
12. T62 exitus a las 48 horas de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,51 ng/dl, TSH: 2,84 mUI/L, rT3: 118,8 ng/dl).
13. T63 exitus a las 48 horas de vida. A las 24 horas no se dispone de valores de T4L ni de T3, TSH: 3,6 mUI/L, T4: 3,4 µg/dl, rT3: 116,4 ng/dl.
14. T66 exitus a los 19 días de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas y a la semana (T4L: 0,15 ng/dl, TSH: 1,89 mUI/L, rT3: 17,05 ng/dl).
15. T133 exitus al quinto día de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,6 ng/dl, TSH: 2,94 mUI/L).
16. T147 exitus al sexto día de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,65 ng/dl, TSH: 1,47 mUI/L).
17. T165 exitus en el tercer día de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 48 horas (T4L: 0,19 ng/dl, TSH: 0,8 mUI/L, rT3: 95,3 ng/dl).
18. T221 exitus al sexto día de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,83 ng/dl, TSH: 0,8 mUI/L)
19. T243 exitus al cuarto día de vida. Presentó normotiroxinemia a las 24 horas.

20. T245 exitus a las 48 horas de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,72 ng/dl, TSH: 1,77 mUI/L, rT3: 128 ng/dl).
21. T257 exitus al tercer día de vida. Presentó hipotiroxinemia a las 24 horas (T4L: 0,82 ng/dl, TSH: 0,44 mUI/L, rT3: 243,7 ng/dl).

3.4. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE FACTORES MATERNOS Y PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

En las tablas 45 y 46 se presentan los valores de la media de T4 libre en función de la presencia o no de una serie de factores maternos y perinatales, así como la significación estadística para la diferencia entre el grupo que presenta y el que no presenta cada uno de estos factores. En **negrita** están subrayados los factores que influyen de manera estadísticamente significativa en los valores de T4 libre.

Tabla 45: Relación entre la presencia de factores prenatales y los valores de T4 libre en el cordón, a la hora y a las 24 horas de vida.

FACTORES PRENATALES	TIEMPO	T4L (ng/dl)		P
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
DIABETES GESTACIONAL	Cordón	0,93 (3)	1,00 (17)	0,703
	1 hora	1,21 (4)	1,09 (38)	0,52
	24 horas	1,25 (5)	1,04 (77)	0,322
PREECLEMPSIA ECLAMPSIA	Cordón	1,08 (3)	0,98 (17)	0,572
	1 hora	1,41 (1)	1,09 (41)	-
	24 horas	0,89 (9)	1,08 (73)	0,219
ESTEROIDES PRENATALES	Cordón	0,98 (17)	1,07 (4)	0,558
	1 hora	1,13 (39)	0,69 (4)	0,022
	24 horas	1,11 (67)	0,82 (19)	0,01
CORIOAMNIONITIS MATERNA	Cordón	0,80 (5)	1,03 (16)	0,355
	1 hora	0,50 (9)	0,60 (17)	0,7873
	24 horas	1,05 (24)	0,97 (60)	0,454
GESTACIÓN MÚLTIPLE	Cordón	0,98 (3)	0,99 (18)	0,95
	1 hora	1,22 (13)	1,06 (28)	0,203
	24 horas	1,17 (27)	1,00 (54)	0,110

Tabla 46: Relación entre los valores de T4 libre en el cordón, a la hora y a las 24 horas de vida y determinados factores perinatales

FACTORES PERINATALES	TIEMPO	T4L (ng/dl)		P
		media (n)	media (n)	
		<i>si</i>	<i>no</i>	
TIPO PARTO Si: vaginal no: cesárea	cordón	1,08 (6)	0,96 (15)	0,439
	1 hora	0,99 (19)	1,17 (24)	0,131
	24 horas	1,09 (33)	1,01 (54)	0,497
SEXO si: niña no: niño	cordón	1,03 (9)	0,97 (12)	0,618
	1 hora	1,08 (18)	1,09 (25)	0,924
	24 horas	1,08 (42)	1,02 (44)	0,564
SUFRIMIENTO FETAL AGUDO	cordón	0,85 (5)	1,03 (15)	0,063
	1 hora	0,98 (11)	1,14 (29)	0,24
	24 horas	0,88 (26)	1,14 (56)	0,013
CATÉTER UMBILICAL	cordón	0,95 (17)	1,21 (4)	0,262
	1 hora	1,04 (29)	1,24 (11)	0,146
	24 horas	0,93 (64)	1,42 (20)	0,000

Se identificaron como posibles factores modificadores de los valores de T4 libre los siguientes:

- Maduración prenatal con esteroides: los RNPT madurados prenatalmente con betametasona presentan valores significativamente más altos de T4 libre a la hora y a las 24 horas de vida. A la semana de vida los valores de T4 libre siguen siendo superiores en los RNPT tratados prenatalmente con betametasona, pero las diferencias no son estadísticamente significativas (datos no mostrados).
- Sufrimiento fetal agudo: los RNPT que padecieron sufrimiento fetal presentan valores de T4 libre significativamente más bajos a las 24 horas de vida.

- Cateterización de vasos umbilicales: los RNPT que requirieron cateterización de vasos umbilicales presentaron valores de T4 libre significativamente más bajos a las 24 horas de vida.

También se estudió la correlación entre el peso al nacimiento y la edad gestacional y los valores de T4 libre en el cordón, 1 hora y 24 horas de vida. En la tabla 47 se muestran estos resultados.

Se observa una correlación positiva entre los valores de T4 libre a las 24 horas de vida con el peso al nacimiento y con la edad gestacional.

Tabla 47: Correlaciones entre el peso al nacimiento y la edad gestacional con los valores de T4 libre en el cordón, a la hora de vida y a las 24 horas

	Tiempo	Coefficiente de correlación	P
PESO AL NACIMIENTO	Cordón	0,029	0,901
	1 hora	0,2826	0,066
	24 horas	0,3603	0,001
EDAD GESTACIONAL	Cordón	0,1094	0,637
	1 hora	0,1026	0,513
	24 horas	0,3303	0,002

VI. DISCUSIÓN

Las hormonas tiroideas son esenciales para el desarrollo cerebral normal^{3,146,147}. El eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal empieza a ser funcionalmente activo a partir de las 20-22 semanas de gestación³. Desde el momento del nacimiento dicho eje debe mantenerse de manera autónoma y aportar al recién nacido los niveles adecuados de hormonas tiroideas para que éstas puedan desempeñar su papel en el desarrollo y función de diferentes órganos y sistemas, debiendo también responder al aumento de las necesidades metabólicas que implica la adaptación a la vida extrauterina.

El aumento de la supervivencia en los últimos años de los recién nacidos pretérmino (RNPT) ha promovido el interés por conocer qué ocurre cuando el desarrollo intraútero del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo (HHT) es interrumpido precozmente. Dada la frecuencia con la que estos RNPT presentan disfunción psicomotriz⁹ y el efecto deletéreo que podría suponer una situación de hipotiroidismo sobre el desarrollo neurológico, es necesario conocer la función del eje HHT en estos RNPT para posteriormente plantear la necesidad o no de un tratamiento sustitutivo.

Además de la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo, estos RNPT presentan otros factores de riesgo para desarrollar trastornos de la función tiroidea, como son la frecuencia de enfermedades concomitantes y los problemas asociados al exceso o defecto de yodo.

Un problema que plantea el estudio de la función tiroidea en los RNPT de menos de 30 semanas de gestación es qué valores hormonales deben considerarse de referencia para hablar de normo e hipofunción tiroidea. En un trabajo previo¹² hemos demostrado que la función del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en los RNPT sanos de 30 a 35 semanas de edad gestacional es comparable a la de los RNAT sanos desde las 24 horas

de vida. Dado que existe un número escaso de RNPT sanos menores de 30 semanas de gestación, hemos asumido como valores de referencia orientativos con los que comparar la función tiroidea de nuestros recién nacidos la muestra de RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación, aunque hay que tener en cuenta el diferente grado de madurez de las dos poblaciones (RNPT de 30-35 semanas y RNPT de 24-29 semanas). Sin embargo es interesante remarcar que los valores de T4 libre de los RNPT de 24 a 29 semanas en cada tiempo evaluado presentan una amplia distribución entre los valores correspondientes a -2 DS y $+2$ DS de la media de esta población control (tablas 32 y 33, páginas 158 y 159). Esto significa que a una determinada edad gestacional y a un determinado tiempo de vida postnatal existen RNPT con valores de T4 libre más altos que otros.

Otros problemas que plantea el estudio de la función tiroidea en los RNPT son qué parámetro hormonal y qué punto de corte debe utilizarse para definir la hipotiroxinemia¹⁴⁸.

Consideramos la determinación de T4 libre en plasma como el mejor indicador aislado de la función tiroidea en el RNPT, ya que los valores totales de hormonas tiroideas (T4 y T3) dependen de los niveles plasmáticos de las proteínas transportadoras (TBG, prealbúmina y albúmina). En los RNPT los niveles de TBG son inferiores a los de los RNAT y aumentan con la edad gestacional^{1,8,38} y además la hipoalbuminemia es frecuente en estos pacientes. Por otra parte la forma más frecuente de hipotiroxinemia en los RNPT es de origen central y por lo tanto los valores de TSH plasmáticos son poco discriminativos.

Por todo ello hemos utilizado los valores de T4 libre y de TSH para evaluar la función tiroidea en nuestra población. La hipotiroxinemia ha sido definida en función de

los valores de T4 libre, utilizando los valores de TSH para clasificarla como central o periférica. Los valores de rT3 han sido analizados para valorar la actividad desyodasa periférica en estos recién nacidos.

En este estudio hemos definido como hipotiroxinemia los valores de T4 libre inferiores a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control, en cada uno de los tiempos evaluados. La hipotiroxinemia fue considerada central cuando los valores bajos de T4 libre se asociaban a valores de TSH inferiores a +2 desviaciones estándar de la media del grupo control y fue considerada periférica cuando los valores de TSH fueron superiores a +2 desviaciones estándar del grupo control.

La función tiroidea materna en el momento del parto fue normal en todos los RNPT. Nuestro estudio ha sido realizado en un área geográfica (Cataluña) repleta de yodo. Estos datos sugieren que el aporte materno de yodo y hormonas tiroideas al feto ha sido adecuado durante el desarrollo intrauterino.

De los 117 RNPT que formaron parte del estudio, 5 fueron considerados exentos de patología de acuerdo con los criterios mencionados en el apartado IV.2.7, el resto presentaron algún tipo de patología a lo largo de su seguimiento.

Los objetivos de nuestro estudio han sido: 1) Elaboración de tablas de valores hormonales en los RNPT de 24-29 semanas de gestación. 2) Comparación de la función tiroidea de cada uno de los RNPT con los valores de referencia del grupo control. 3) Estudiar cuando éstos RNPT alcanzan valores de hormonas tiroideas similares a los de la población control. 4) Analizar cuales son los posibles factores de riesgo para sufrir

hipotiroxinemia postnatal. 5) Tratar de conocer si todos los RNPT de 24-29 semanas de gestación presentan igual evolución en su función tiroidea.

1. VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL

En las tablas 5 a 10 (páginas 85 a 95) se presentan los valores de hormonas tiroideas (TSH, T4 libre, T4, T3 y rT3) de los RNPT de 29, 28, 27, 26, 25 y 24 semanas de gestación en cada uno de los tiempos evaluados (cordón, 1 hora, 24 horas, 1 semana, 3 semanas, 2 meses y cuatro meses).

En todas las edades gestacionales se observa como tras el nacimiento se produce una liberación aguda de TSH, alcanzando un pico máximo a la hora de vida. Posteriormente los niveles descienden alcanzando en todos los grupos valores mínimos a la semana de vida. Se observa un segundo aumento de los valores de TSH entre las tres semanas y los dos meses de vida. Este segundo aumento podría deberse a la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo y a la diferente situación clínica de estos pacientes, con desaparición de posibles noxas que previamente podrían estar influyendo en la función hipotalamo-hipofisario-tiroidea. En los RNPT de 28 semanas de gestación el aumento de los valores de TSH a los dos meses se debe a la presencia de dos casos de hipotiroidismo periférico por sobrecarga yodada.

El aumento de los valores de TSH lleva consigo un aumento concomitante en los niveles plasmáticos de T4 libre, T4 y T3, que alcanzan un pico a las 24 horas de vida.

En todas las edades gestacionales los valores de T4 libre, T4 y T3 presentan valores mínimos a la semana de vida, y desde entonces se produce un aumento progresivo en los valores hormonales hasta los cuatro meses. Este hecho coincide con lo observado previamente^{5,6,13,149}.

El aumento en los niveles de T3 es debido al aumento de la síntesis tiroidea tanto de T4 como de T3, y a una mayor conversión periférica de T4 en T3 al aumentar progresivamente la actividad desyodasa tipo I^{5,46}. Es motivo de controversia en qué grado contribuyen estos dos factores al aumento postnatal de los niveles plasmáticos de T3.

En todas las edades gestacionales los valores de rT3 son máximos en la primera determinación, en el cordón en los RNPT de 29 y 28 semanas y a las 24 horas de vida en el resto de edades gestacionales. A partir de este momento disminuyen. A las tres semanas se observa un aumento de los valores de rT3 en los RNPT de 24 semanas y a los 2 meses en los RNPT de 28 semanas y de 25 semanas, pero el número escaso de determinaciones no permite sacar conclusiones.

La disminución de la actividad desyodasa tipo III fetal y la desaparición de dicha actividad placentaria tras el nacimiento son las responsables de la disminución progresiva en los valores de rT3; además también contribuye a ello la disminución del sustrato T4 durante la primera semana de vida^{1,16}.

En la tabla 11 y la figura 4 (páginas 97 y 98) se expresa la evolución de los valores de T4 libre en función de la edad gestacional y en cada uno de los tiempos valorados. Datos similares se expresan en la tabla 12 y en la figura 5 (páginas 102 y 103) para los valores de TSH, y en la tabla 13 y en la figura 6 (páginas 105 y 106) para los valores de rT3.

La disminución de los valores de T4 libre observada durante la primera semana de vida es tanto más acusada conforme menor es la edad gestacional (salvo en los de 25 semanas, en los que los valores de la media de T4 libre son inferiores a los de los RNPT de 24 semanas de gestación). En la figura 4 también se observa como los valores de T4

libre entre las 24 horas y los dos meses son superiores en los RNPT de 29, 28 y 27 semanas que en los de 24, 25 y 26 semanas de gestación. Esta observación coincide con la realizada por otros autores ^{8,13,149}.

Al comparar los valores de TSH entre las diferentes edades gestacionales, sólo se observan diferencias estadísticamente significativas a las 24 horas de vida, con valores inferiores en los grupos de menor edad gestacional.

Los valores de T4 libre, TSH y rT3 son similares entre sí en los RNPT de 27, 28 y 29 semanas de gestación, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Sin embargo estos valores de función tiroidea son inferiores en los RNPT de 24, 25 y 26 semanas hasta los dos meses de vida.

Cuando se comparan las medias de los valores de T4 libre de los RNPT de 27-29 semanas con la media de los valores de T4 libre de los RNPT de 24-26 semanas de gestación, se observa una diferencia estadísticamente significativa, con valores superiores en el grupo de mayor edad gestacional, a las 24 horas, una semana y tres semanas de vida (tabla 16, página 115). Estas diferencias no son estadísticamente significativas en el cordón, a la hora y a partir de las tres semanas de vida (aunque los valores de la media de T4 libre siguen siendo superiores en el grupo de 27 a 29 semanas).

Las medias de los valores de TSH y rT3 de los RNPT de 24-26 semanas y de los RNPT de 27-29 semanas, solamente son diferentes de manera estadísticamente significativa a las 24 horas de vida (tablas 17 y 18, páginas 116 y 118) con valores siempre superiores en el grupo de mayor edad gestacional.

Es probable que a las 24 horas de vida los niveles plasmáticos de rT3 dependan fundamentalmente de la cantidad de T4 libre circulante y no de la inmadurez del sistema de desyodasas (menor actividad desyodasa tipo I con mayor actividad desyodasa tipo

III) de los RNPT más inmaduros^{5,23}, dado que los RNPT con valores superiores de T4 libre (RNPT de 27-29 semanas) son aquellos que también tienen valores superiores de rT3 a las 24 horas de vida.

Estos datos muestran que los valores de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea (T4 libre y TSH) son menores en edades gestacionales inferiores. El grado de inmadurez de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea es mucho más acentuado en los RNPT de menos de 27 semanas de gestación. Por esta razón, se han dividido a los RNPT de nuestro trabajo en estos dos grupos: RNPT inmaduros (27 a 29 semanas de gestación) y RNPT grandes inmaduros (24 a 26 semanas de gestación), y a partir de este momento se realizará el estudio de estos dos grupos por separado.

Aunque anatómica y funcionalmente el sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo está desarrollado a partir de las 22-24 semanas de gestación^{1,3}, nuestros datos muestran diferentes grados de maduración de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea entre ambas poblaciones de RNPT (24-26 semanas versus 27-29 semanas de gestación). Los recién nacidos más inmaduros, de menos de 27 semanas de gestación, son capaces globalmente de realizar el pico inicial de TSH a la hora y de T4 libre a las 24 horas de vida, pero posteriormente el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo no es capaz de mantener dicha función.

El número de RNPT de 24-26 semanas valorados es pequeño, lo cual limita la posibilidad de obtener resultados significativos en este grupo. Este hecho es debido al menor número de partos en estas edades gestacionales y a la menor supervivencia en esta población.

Es difícil comparar nuestros valores de hormonas tiroideas con los obtenidos por otros autores. Los diferentes trabajos publicados utilizan criterios de inclusión diferentes, agrupan a los RNPT por semanas de gestación utilizando diferentes intervalos, los tiempos de evaluación hormonal a partir de la semana de vida varían, los métodos de análisis hormonal son diferentes y/o los criterios para definir los RNPT sanos son distintos.

2. COMPARACIÓN DE LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS Y DE 24-26 SEMANAS DE GESTACIÓN CON LOS RNPT DEL GRUPO CONTROL (RN SANOS DE 30-35 SEMANAS DE GESTACIÓN)

2.1. COMPARACIÓN DE LOS VALORES DE HORMONAS TIROIDEAS ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS RNPT DE 27-29 SEMANAS Y DE 24-26 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL

Tanto los RNPT de 27-29 semanas como los RNPT de 24-26 semanas de gestación presentan valores de T4 libre significativamente inferiores a los del grupo de RNPT sanos de 30-35 semanas, desde la hora de vida hasta los dos meses (ambos inclusive). Sólo a los cuatro meses de vida los RNPT de 24 a 29 semanas alcanzan valores de T4 libre comparables a los de los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación. En el cordón no existen diferencias estadísticamente significativas en los valores de T4 libre entre ninguno de los tres grupos.

Durante las primeras 24 horas de vida los valores de TSH son significativamente superiores en el grupo control comparado con los dos grupos de menos de 30 semanas de gestación. Además en ambos grupos esta diferencia se sigue observando a la semana de vida. Por tanto, el pico inicial de TSH en respuesta a los estímulos que implica el medio extrauterino, está disminuida en los RNPT más inmaduros.

En el cordón no se observan diferencias en los valores de TSH.

En el grupo de 27-29 semanas los valores de TSH son significativamente superiores al grupo control a las tres semanas y los dos meses. Este hecho podría

deberse a una mayor sensibilidad de la glándula tiroidea a la TSH, a una mayor bioactividad de la TSH debido a cambios madurativos en su patrón de glicosilación¹⁵⁰ o a una mayor maduración del mecanismo de retroalimentación negativo de la T4 libre sobre la secreción de TSH en el grupo más maduro.

En el grupo de 24-26 semanas los valores de TSH también son superiores al grupo control a las tres semanas de vida, pero las diferencias no son estadísticamente significativas.

Van Wassenaer⁸, también observa valores de TSH superiores en el grupo de menor edad gestacional (25-27 semanas de gestación, comparado con el de 28-29 semanas) a los 14 y 21 días de vida.

Observamos por tanto, que los RNPT de 24-26 semanas y los RNPT de 27-29 semanas de gestación presentan durante las primeras 24 horas de vida cambios adaptativos en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo similares a los de los RNPT de 30-35 semanas (pico en los valores de TSH y posteriormente de T4 libre), pero de menor intensidad, al igual que ocurría al comparar los RNPT de 27-29 semanas con los RNPT de 24-26 semanas de gestación. Estos datos muestran una evolución progresiva de la función tiroidea con la edad gestacional.

Los valores de rT3 en el cordón de los RNPT del grupo control son superiores a los del cordón de los RNPT 27 a 29 semanas (no valorado en el grupo de 24-26 semanas). También son superiores los valores de rT3 en el grupo control a la semana de vida comparado con los RNPT de 24-26 semanas y de 27-29 semanas, y a las 24 horas comparado con el grupo de 24-26 semanas. Los valores de rT3 más altos en el grupo control coinciden con valores también superiores de T4 libre.

En resumen, podemos decir que durante la primera semana de vida los valores de rT3 son superiores en los RNPT de mayor edad gestacional, y esto coincide con lo observado por Pavelka et al⁵.

A los dos y a los cuatro meses de vida los valores de rT3 son superiores en el grupo de 27-29 semanas al grupo control. A los dos y cuatro meses también son superiores en el grupo de 24-26 comparado con el grupo control, pero no existe significación estadística.

Dado que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de T3 de los RNPT de 24-26 y de 27-29 semanas en ninguno de los tiempos evaluados se compararon los valores de T3 conjuntamente entre el grupo de 24-29 semanas y el grupo control. Se observó que existían diferencias estadísticamente significativas en los valores de T3 hasta los cuatro meses de vida, con valores siempre superiores en el grupo control. Estas diferencias hasta las tres semanas de vida pueden deberse a la menor síntesis de hormonas tiroideas por la glándula tiroides, ya que coinciden con valores significativamente inferiores de T4 libre. A partir de la tres semanas, ya no se observan diferencias en los valores de T4 libre, por lo que los valores más bajos de T3 total pueden deberse a una menor síntesis de proteínas transportadoras de hormonas tiroideas en el grupo más inmaduro^{151,152}. Estos valores inferiores de T3 también pueden deberse a una menor actividad desyodasa tipo I en el grupo más inmaduro, dado que a los 2 y 4 meses los valores de rT3 son superiores en este grupo.

El cociente T4/rT3 está influido por las actividades desyodasas periféricas tipo I (conversión de T4 en T3, de rT3 en T2 y en menor medida T4 en rT3) y tipo III (conversión de T4 en rT3). En las tablas 25a y 25b (páginas 134 y 135) podemos

observar como este cociente es mayor conforme mayor es la edad gestacional, hasta los 12 meses de vida. Además se observa que el cociente T4/rT3 aumenta progresivamente desde el nacimiento en cada grupo de edad gestacional (24-26 semanas, 27-29 semanas y 30-35 semanas).

A partir de las 30 semanas de gestación se produce una maduración progresiva del enzima desyodasa tipo I fetal^{1,23}. La actividad desyodasa tipo I en hígado es cuatro veces superior en recién nacidos a término frente a los RNPT de similar edad postnatal y además los RNPT presentan una elevada actividad desyodasa tipo III en tejidos periféricos⁵. Nuestros datos podrían corresponder con la situación de inmadurez de la actividad desyodasa tipo I periférica en los RNPT de menor edad gestacional. Tras el parto en el RNPT continúa postnatalmente la maduración del sistema de desyodasas con el mismo patrón que el observado intraútero^{23,34}. Nuestros datos, por tanto, reflejan la maduración temporal del sistema de desyodasas tras el nacimiento.

Al comparar los valores del cociente T4/rT3 de los RNPT de 24-26 y de los RNPT de 27-29 semanas de gestación, sólo se observan diferencias significativas a las 24 horas de vida, con superiores en el grupo de mayor edad gestacional. Estos datos muestran que el sistema periférico de desyodasas es funcionalmente similar en ambas poblaciones de RNPT a partir de la primera semana de vida y coinciden con los datos previamente publicados tanto in vitro como in vivo⁵.

La influencia del déficit de proteínas transportadoras en los valores totales de hormonas tiroideas de los RNPT afecta a los valores de T4 pero también a los de rT3, por lo que al calcular el cociente este efecto se minimiza. En efecto, la rT3 proviene de la conversión periférica de T4 y ambas son transportadas por las mismas proteínas transportadoras (aunque la afinidad de la TBG por la T4 es mayor que por la rT3²²).

En la figura 17 y en las tablas 26a y 26b (páginas 137, 138 y 139) se presenta la evolución de los valores del cociente T4L/TSH. En todos los grupos de edad gestacional dicho cociente presenta un valle a la hora de vida (coincidiendo con el pico de TSH) y posteriormente un aumento. El aumento en esta relación indica una maduración progresiva de la respuesta del tiroides a la TSH ^{1,153}.

No se observan diferencias significativas en este cociente entre los RNPT de 24-26 semanas y los de 27-29 semanas. Sin embargo si existen diferencias a la hora y a las 24 horas de vida, entre el grupo control y el conjunto de los RNPT de 24-29 semanas, con valores superiores en el grupo de menor edad gestacional, lo cual concuerda con el pico inferior de TSH en el grupo más inmaduro. Estos datos sugieren que a partir de la 24 horas de vida, independientemente de la edad gestacional, la sensibilidad tiroidea a la TSH hipofisaria es similar. Al aumentar la edad gestacional aumentan los valores de TSH y de T4 libre, mientras que el cociente permanece constante¹⁵³.

En resumen, hemos observado que conforme menor es la edad gestacional menor es la intensidad de la respuesta del eje hipotálamo-hipofisario en la adaptación a la vida extrauterina. En los RNPT sanos de 30-35 semanas aunque esta respuesta de TSH es menor, permitía alcanzar niveles de T4 libre comparables a los de los RNAT sanos a partir de las 24 horas de vida¹². En los RNPT de menos de 30 semanas esta menor respuesta condiciona valores de T4 libre más bajos. Los RNPT de 24-29 semanas presentan durante los primeros dos meses de vida valores de T4 libre inferiores a los de grupo control y además existen diferencias significativas entre los dos grupos de edad gestacional 24-26 y 27-29 semanas durante las primeras tres semanas de vida.

Las reservas de hormonas tiroideas en el RNPT pueden verse transitoriamente deplecionadas después del pico neonatal de T4 (que todos son capaces de realizar) ante

la demanda aguda de hormonas tiroideas por los tejidos periféricos⁸⁴. Además en RNPT de menos de 30 semanas existía un paso trasplacentario de hormonas tiroideas de la madre al feto. La supresión tras el parto de este aporte materno de hormonas tiroideas, también sería responsable de la disminución de los niveles de T4 libre observada en estos RNPT.

2.2. ESTUDIO DE LA HIPOTIROXINEMIA

Uno de los objetivos de nuestro trabajo es estudiar la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en los RNPT de 24 a 29 semanas de gestación (ambas inclusive) para conocer la incidencia de la hipotiroxinemia en esta población. Para ello hemos definido arbitrariamente la hipotiroxinemia como los valores de T4 libre inferiores a menos dos desviaciones estándar de la media del grupo control de RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.

En la tabla 27 (página 142) se presenta la incidencia de la hipotiroxinemia en cada tiempo y para cada edad gestacional. Globalmente se observa que la frecuencia de la hipotiroxinemia es mayor durante la primera semana de vida en todas las edades gestacionales. Además la incidencia de la hipotiroxinemia es mayor en los grupos de menor edad gestacional. Sin embargo a partir de la semana de vida no se produce una disminución progresiva del porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos, sino que en todas las edades gestacionales evaluadas (salvo en los RNPT de 29 y 25 semanas de gestación) se observa un repunte de la incidencia de la hipotiroxinemia a los dos meses de vida.

A los cuatro meses ninguno de los RNPT evaluados presenta hipotiroxinemia y este hecho coincide con lo observado previamente, ya que a los 4 meses de vida no se

observaban diferencias estadísticamente significativas entre nuestra población y el grupo control.

Al comparar los valores de rT3 entre los grupos hipotiroxinémicos y normotiroxinémicos se observa que o bien no existen diferencias estadísticamente significativas o, si existen diferencias, siempre los valores son superiores en el grupo normotiroxinémico. Estos datos sugieren que la hipotiroxinemia no se asocia a una disminución de la actividad desyodasa tipo I y por tanto, el síndrome del eutiroides enfermo no sería responsable de la hipotiroxinemia de nuestros RNPT. Estos datos coinciden con los observados por van Wassenae⁸. Sin embargo se han descrito pacientes adultos con enfermedades sistémicas no tiroideas muy críticas que presentan valores bajos de T4 libre y de T3, con valores también bajos de rT3 debido a la falta de sustrato^{118,119}.

La hipotiroxinemia fue central en la gran mayoría de los RNPT. Sólo en cuatro recién nacidos del total de RNPT hipotiroxinémicos en todos los tiempos, la hipotiroxinemia fue periférica (valores de TSH superiores a +2 desviaciones estándar de la media del grupo control). De ellos en tres se pudo demostrar sobrecarga yodada por intervenciones quirúrgicas o procedimientos invasivos previos y en otro no se detectaron factores de riesgo. Este hecho pone de manifiesto la gran sensibilidad de los RNPT a la sobrecarga yodada, incluso en edades postnatales de tres semanas y dos meses. Esta sensibilidad del RNPT a la sobrecarga yodada es debida a la inmadurez de su glándula tiroidea, en la que no están completamente desarrollados los mecanismos de escape al fenómeno Wolf-Chaikoff^{32,33,154}, y a la elevada absorción transcutánea de

yodo tras la aplicación de antisépticos yodados, debido a la mayor superficie cutánea con respecto a la superficie corporal y a una menor cantidad de pániculo adiposo.

2.3. SEGUIMIENTO LONGITUDINAL DE LOS RNPT NORMOTIROXINÉMICOS

Una cuestión importante, dado que implica la necesidad o no del seguimiento de la función tiroidea tras el nacimiento, es conocer si los RNPT normotiroxinémicos en cada uno de los tiempos evaluados mantienen posteriormente la normotiroxinemia.

En las figuras 18 a 23 (páginas 161 a 167) se puede observar que la normotiroxinemia a las 24 horas, 1 semana y 3 semanas de vida no implica normotiroxinemia posterior, tanto en los RNPT de 24-26 semanas como en los de 27-29 semanas.

Por tanto, dado que los RNPT pueden presentar hipotiroxinemia hasta los dos meses de vida, y que además la normotiroxinemia dentro de este intervalo de tiempo no implica normotiroxinemia posterior (salvo a los dos meses), consideramos que debería monitorizarse la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea (TSH y T4 libre) semanalmente durante los dos primeros meses de edad en los RNPT de 24-29 semanas de gestación.

2.4. DISTRIBUCIÓN DE LOS VALORES DE T4 LIBRE ENTRE -2 DESVIACIONES ESTÁNDAR Y +2 DESVIACIONES ESTÁNDAR DE LA MEDIA DEL GRUPO CONTROL

En las tablas 32 y 33 (páginas 158 y 159) se observa el número y porcentaje de RNPT de 27 a 29 semanas y de 24 a 26 semanas de gestación hipotiroxinémicos en cada tiempo evaluado. Además del número y porcentaje de RNPT con valores de T4 libre distribuidos en intervalos de 1 desviación estándar, desde -2 desviaciones estándar hasta $+2$ desviaciones estándar de la media del grupo control.

Observamos una amplia distribución de los valores de T4 libre en los RNPT de 24-26 semanas y de 27-29 semanas en el intervalo comprendido entre -2 y $+2$ desviaciones estándar de la media del grupo control.

En cada tiempo y para cada edad gestacional existe un importante porcentaje de RNPT con valores de T4 libre superiores o iguales a -1 desviación estándar de la media del grupo control. Estos datos muestran que si en lugar de -2 desviaciones estándar, hubiéramos utilizado como punto de corte para definir la hipotiroxinemia -1 desviación estándar, aunque el porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos sería mayor, seguirían existiendo en todos los tiempos evaluados un número de RNPT de 24 a 29 semanas de gestación con valores de T4 libre normales.

En todos los tiempos evaluados (salvo a las 24 horas en el grupo de 24 a 26 semanas de gestación) existe un porcentaje de RNPT que presentan valores de T4 libre superiores a la media del grupo control.

Se observa como independientemente del punto de corte utilizado, existe una distribución heterogénea de los valores de T4 libre en los RNPT de 24-26 semanas y 27-29 semanas en relación al grupo control. Sólo a partir de los dos meses se distribuyen el

50 % por encima y el 50 % por debajo de los valores correspondientes a la media del grupo control.

En resumen, nuestros datos muestran que la biodisponibilidad periférica de T4 libre no es similar en todos los tiempos de edad valorados para la misma edad gestacional. Es decir, para una edad gestacional determinada (por ejemplo 25 semanas) y para un tiempo de vida determinado (por ejemplo una semana) existen recién nacidos con valores de T4 libre marcadamente superiores a los que tienen otros RNPT de esta misma edad gestacional. Si estas diferencias pueden influir en la evolución de la enfermedad durante el periodo neonatal o tener repercusiones en el desarrollo del sistema nervioso central es una cuestión que queda por aclarar.

3. INFLUENCIA DE LA PATOLOGÍA Y DE LOS AGENTES TERAPÉUTICOS EN LA FUNCIÓN DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO

3.1. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT SANOS

Cinco pacientes se consideraron exentos de patología: 4 de 29 semanas de gestación y 1 de 28 semanas. Todos ellos presentaron una función tiroidea normal (valores de T4 libre superiores o iguales a -2 desviaciones estándar de la media del grupo control) en todos los tiempos evaluados.

Aunque los valores de TSH son significativamente más bajos que los del grupo control a la hora y a las 24 horas de vida, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tiempos evaluados al comparar los valores de T4 libre de estos recién nacidos con los del grupo control (tabla 34, páginas 162 y 163).

Los RNPT sanos no presentan la caída en los valores de T4 libre que se observaba en los RNPT de similar edad gestacional (28-29 semanas) durante la primera semana de vida. Los valores de T4 libre son máximos a las 24 horas y posteriormente disminuyen progresivamente hasta alcanzar valores estables a partir de las tres semanas.

Tampoco se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores de rT3 en ninguno de los tiempos evaluados, lo cual sugiere que las actividades desyodadas tipos I y III son similares en ambos grupos.

Los valores de T3 son significativamente inferiores en los RNPT de 28-29 semanas comparados con el grupo control, hasta los dos meses de vida. Los valores de T4 son inferiores en los RNPT de 28-29 semanas a la semana de vida.

El hecho de que no se observen diferencias en los valores de T4 libre sugiere que los valores inferiores de T3 y T4 totales podrían deberse a valores inferiores de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas en los RNPT de 28 y 29 semanas^{1,37,38}.

No se observaron diferencias al comparar los valores de rT3 de los RNPT de 28-29 semanas sanos con los que presentaban patología. Tampoco se observaron diferencias en los valores de rT3 al comparar los RNPT de 30-35 semanas sanos con los patológicos¹². Estos datos coinciden con lo observado previamente por otros autores⁶. Se postula que la rT3 no puede utilizarse como marcador de enfermedad no tiroidea en los RNPT^{5,6,155}.

En resumen, dado el pequeño número de RNPT sanos de menos de 30 semanas de gestación debido a los estrictos criterios de normalidad definidos, es difícil obtener conclusiones fiables a partir de este escaso número de RNPT evaluados. No obstante, nuestros datos podrían indicar que el sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo de los RNPT sanos de 28 y 29 semanas de gestación es capaz de proveer las necesidades postnatales de hormonas tiroideas, a pesar de cierto grado de inmadurez funcional.

Estos RNPT, si mantienen su situación de ausencia de patología, no constituirían un grupo de riesgo a desarrollar hipotiroxinemia.

3.2. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RNPT CON PATOLOGÍA

No todos los RNPT con patología presentaron alteración de la función tiroidea. Globalmente podemos decir que los RNPT hipotiroxinémicos presentaron mayor porcentaje de cada una de las patologías o agentes terapéuticos evaluados.

Se estudió la incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes con diferentes patologías y agentes terapéuticos. Posteriormente se valoró si existían diferencias significativas en los valores de T4 libre entre los grupos que presentaron o no las diferentes patologías y agentes terapéuticos (tablas 36 a 44, páginas 167 a 181).

Al estudiar la incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes con diferentes patologías o agentes terapéuticos, se observa un comportamiento diferente en los RNPT de 27-29 semanas y los RNPT de 24-26 semanas. Los RNPT más inmaduros parecen más susceptibles a la hipotiroxinemia ante la situación de patología y además el efecto posible de cada patología o agente terapéutico se mantiene durante las primeras tres semanas de vida. En los RNPT de 27-29 semanas de gestación la relación de la patología con la hipotiroxinemia disminuye durante la tres primeras semanas de vida (excepto la ventilación mecánica).

A continuación discutimos los resultados obtenidos para los agentes terapéuticos y patologías evaluados.

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

En los RNPT de 27-29 semanas de gestación la incidencia de hipotiroxinemia en los pacientes con conducto arterioso persistente es del 50 % durante la primera semana

de vida. Sin embargo en los RNPT de 24-26 semanas todos los RNPT con esta patología están hipotiroxinémicos en este periodo de tiempo.

En todos los casos la hipotiroxinemia fue de origen central.

La hipotiroxinemia fue independiente del tratamiento con dopamina y/o indometacina en los RNPT de 27-29 semanas, ya que está presente tanto en los RNPT que recibieron (37,5 % de los RNPT con PCA e hipotiroxinemia recibieron indometacina y el 50 % indometacina y dopamina) como en los que no recibieron dichos tratamientos (el 12,5 % de los RNPT hipotiroxinémicos con PCA). Todos los RNPT de 24-26 semanas con persistencia del conducto arterioso recibieron tratamiento farmacológico.

No se observó asociación estadísticamente significativa entre la presencia de conducto arterioso persistente y los valores de T4 libre en ninguno de los tiempos estudiados para ninguno de los grupos de edad gestacional. Pero considerados globalmente los RNPT de 24 a 29 semanas, se encontró asociación entre la presencia de PCA a las 24 horas y a la semana y valores más bajos de T4 libre.

En un estudio previo¹² se observó que el 100 % de los RNPT de 30-35 semanas con persistencia del conducto arterioso presentaban hipotiroxinemia no atribuible al tratamiento con dopamina, grado de inmadurez o patología asociada.

Se desconoce el significado de la asociación entre hipotiroxinemia y PCA, pero los cambios de flujo sanguíneo cerebral que implican la persistencia del conducto arterioso (inversión del flujo diastólico) podrían suponer una alteración de la perfusión del área hipotalámico-hipofisaria y esto condicionar la disminución de la secreción de TRH-TSH.

DISTRES RESPIRATORIO GRAVE

En los RNPT de 27-29 semanas de gestación la incidencia hipotiroxinemia en RNPT con distres respiratorio grave a las 24 horas de vida fue del 44,4 %.

Sin embargo en los RNPT de 24-26 semanas de gestación la incidencia hipotiroxinemia en RNPT con distres respiratorio grave a las 24 horas de vida fue del 75%.

En los RNPT de 27-29 semanas la relación de esta patología con la función tiroidea disminuye progresivamente (sólo el 3,3% de los RNPT que presentaron distres severo se encuentran hipotiroxinémicos a las tres semanas). Sin embargo en los RNPT de 24-26 semanas la asociación de distres respiratorio e hipotiroxinemia se mantiene alta a la semana de vida (80 % de los RNPT con distres grave presentaron hipotiroxinemia). Probablemente la gravedad clínica a la semana de vida de los RNPT de 24-26 semanas que presentaron distres grave es superior a la de los RNPT de 27-29 semanas.

Al agrupar a todos los RNPT de 24-29 semanas se observa como los RNPT con distres respiratorio grave presentan valores de hormonas tiroideas significativamente inferiores a las de los RNPT que no lo presentan a las 24 horas y a la semana de vida.

La relación entre la hipotiroxinemia y el distres respiratorio en el RN ya ha sido observada por otros autores^{113,115,156,157}, mientras que otros no observan diferencias^{12,122} en los valores de T4 libre en los recién nacidos con y sin distres respiratorio grave

Es difícil establecer si el distres respiratorio grave es causa o consecuencia de la hipotiroxinemia.

La relación entre la hipotiroxinemia y el distres respiratorio se observa sólo durante la primera semana de vida, que es cuando más intensa es esta patología.

Franklin¹¹³ encuentra correlación entre los valores de T4 libre y el distres respiratorio grave a los 5 días de vida, pero no en el cordón, ni a los 10 y 15 días.

ENFERMEDAD PULMONAR CRÓNICA DE LA PREMATURIDAD

En los RNPT de 27-29 semanas la incidencia de hipotiroxinemia en los pacientes con enfermedad pulmonar crónica fue inferior a la de los pacientes sin dicha enfermedad.

En los RNPT de 24-26 semanas de edad gestacional la incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT con enfermedad pulmonar crónica fue del 36-38 %, tanto a las tres semanas como a los dos meses de vida. La incidencia de la hipotiroxinemia en los pacientes de la misma edad gestacional sin enfermedad pulmonar crónica fue del 14% a las tres semanas y del 0 % a los dos meses. Estos datos muestran que la presencia de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad duplica la incidencia de la hipotiroxinemia. La presencia de hipotiroxinemia a las tres semanas puede suponer un marcador de riesgo a desarrollar posteriormente neumopatía crónica.

No se observaron valores de T4 libre significativamente diferentes en pacientes con y sin neumopatía crónica en ninguno de los grupos de edad gestacional.

La enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad se caracteriza por un estado de elevado consumo calórico. Una situación de hipotiroxinemia podría implicar una disminución de la capacidad tisular de aporte energético, por lo que no podría satisfacerse la demanda energética que implica el aumento del trabajo respiratorio.

Actualmente se habla de displasia broncopulmonar cuando existen requerimientos de oxígeno y cambios radiológicos compatibles a las 36 semanas de edad gestacional corregida y de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad cuando los requerimientos de oxígeno y los cambios radiológicos compatibles se

producen a los dos meses de edad postnatal. Se ha visto que la primera definición tiene mayor valor pronóstico¹⁵⁸. A los dos meses de vida sólo los RNPT de 28 y 29 semanas de gestación tienen 36 o más semanas de edad gestacional corregida, por lo que hemos utilizado en nuestro trabajo el concepto de enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad.

El estudio de Biswas¹²³ relaciona los valores de T4 libre durante los primeros 7 días de vida (área bajo la curva de los valores de T4 libre en el cordón, 24, 48 y 72 horas y 7 días) con la presencia de displasia broncopulmonar y parámetros de función respiratoria. No observan relación entre los valores de T4 libre y la displasia broncopulmonar, aunque si observan relación entre los valores de T4 libre y el número de días con oxigenoterapia y con el porcentaje de pacientes ventilados mecánicamente a la semana de vida. Dembinski¹⁰³ tampoco encuentra relación entre los valores de T4 libre y la enfermedad respiratoria crónica en la tercera y sexta semanas de vida. Van Wassenae¹²⁸ sí encuentra relación entre valores de T4 libre más bajos y mayor frecuencia de displasia broncopulmonar y de requerimientos de oxigenoterapia a las 36 semanas de edad gestacional corregida.

Nuestros datos muestran que probablemente en los RNPT más inmaduros pueda existir asociación entre hipotiroxinemia y enfermedad pulmonar crónica mientras que en los maduros no, sin que podamos establecer ningún tipo de relación causa efecto

SEPSIS

En los RNPT de 27-29 semanas la incidencia de hipotiroxinemia en los RNPT sépticos es superior a la incidencia de hipotiroxinemia en el total de los RNPT en todos los tiempos evaluados. En estos RNPT sépticos la incidencia de la hipotiroxinemia

disminuye con la edad postnatal, pero a los dos meses el único paciente séptico de que se dispone de datos de la función tiroidea se encontraba hipotiroxinémico.

Los RNPT de 24-26 semanas con sepsis también presentaron mayor porcentaje de hipotiroxinemia que el global de RNPT de 24-26 semanas a la semana y las tres semanas de vida (a la semana de vida el 100% de los RNPT de 24-26 semanas sépticos están hipotiroxinémicos). En estos RNPT persiste alta la incidencia de la hipotiroxinemia durante las primeras tres semanas de vida (66,7 % a las tres semanas).

En todos los casos la hipotiroxinemia fue central.

Los RNPT con sepsis tuvieron valores significativamente más bajos de T4 libre a las 24 horas de vida en los RNPT de 27-29 semanas. Al considerar globalmente los RNPT de 24 a 29 semanas de gestación, se observan valores de T4 libre significativamente inferiores en los RNPT sépticos a la semana y a las tres semanas de vida.

Los RNPT sépticos son los RNPT más graves, que con frecuencia reciben tratamiento con dopamina como agente vasoactivo (el 41,7 % de los RNPT sépticos de 27-29 semanas y el 90 % de los RNPT sépticos de 24-26 semanas). Se postula que las citoquinas podrían ser responsables de la inactivación parcial de la TSH o de la supresión de su secreción^{103,159,160,161}. Romagnoli¹²¹ encuentra valores de T4 significativamente más bajos en los RNPT sépticos.

Los pacientes sépticos, por tanto, son un grupo de riesgo para sufrir hipotiroxinemia. De nuevo son necesarios más estudios para determinar si esta asociación entre sepsis e hipotiroxinemia puede ser causa o consecuencia.

ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

El 87,5-100% de los RNPT de 24-26 semanas con enterocolitis necrotizante se encuentran hipotiroxinémicos. Esta incidencia es superior a la incidencia de la hipotiroxinemia en el total de los RNPT de 24-26 semanas durante las primeras tres semanas de vida.

En los RNPT de 27-29 semanas con enterocolitis necrotizante la incidencia de la hipotiroxinemia es del 100% a las 24 horas de vida (un único RNPT), pero disminuye con el tiempo de vida postnatal. De este modo a la semana y a las tres semanas de vida la incidencia de hipotiroxinemia en los RNPT con esta patología es muy inferior a la de los RNPT de 24-26 semanas (50 % a la semana y 33,3 % a las tres semanas).

No se observó diferencia significativa en los valores de T4 libre entre los pacientes que presentaron y los que no presentaron enterocolitis necrotizante en ninguno de los tiempos evaluados.

Un porcentaje importante de RNPT con enterocolitis necrotizante (el 66,6 % de los RNPT de 27-29 semanas y el 72,7 % de los RNPT de 24-26 semanas) recibían tratamiento con dopamina.

Todos los pacientes con enterocolitis necrotizante recibían alimentación parenteral total, lo que supone un aporte de yodo inferior al del resto de RNPT a la semana y a las tres semanas de vida (ver apéndice). Sin embargo la hipotiroxinemia fue central en todos los casos excepto en un RNPT (a las tres semanas de vida), que había recibido una sobrecarga yodada

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR

En los RNPT de 27-29 semanas no se observó asociación entre el grado de hemorragia intraventricular y la presencia de hipotiroxinemia, aunque el 50 % de los RNPT con hemorragia intraventricular grados III-IV presentan hipotiroxinemia a la semana de vida.

El los RNPT de 24-26 semanas el 100% y el 75 % de los RNPT con hemorragia intraventricular grados I-II y III-IV respectivamente, presentaron hipotiroxinemia a la semana de vida.

Se postula que grados más severos de hemorragia intraventricular podrían condicionar mayor grado de isquemia cerebral, que podría afectar a la región hipotálamo-hipofisaria¹⁰³.

No se encontraron valores de T4 libre significativamente inferiores en los RNPT con hemorragia ventricular en ninguno de los tiempos evaluados. Tampoco se encontró correlación entre la hipotiroxinemia y la hemorragia intraventricular en el trabajo de Dembinski¹⁰³. Sin embargo Huang¹⁷⁰ sí que encuentra relación entre la hipotiroxinemia y las alteraciones de la ecografía cerebral.

TRATAMIENTO CON DOPAMINA

La relación entre hipotiroxinemia y el tratamiento con dopamina también es más evidente en los RNPT más inmaduros. El 82,3 % (29/35) de los RNPT de 24-26 semanas en tratamiento con dopamina durante las primeras tres semanas de vida presentan hipotiroxinemia.

Sin embargo el 60 % (14/23) de los RNPT de 27-29 semanas en tratamiento con dopamina durante la primera semana de vida se encuentran hipotiroxinémicos. Este porcentaje es significativamente superior a la incidencia de la hipotiroxinemia en el total de la muestra, que para este intervalo de tiempo oscila entre el 31,7 %-21,7 %. Algo similar ocurre a las tres semanas de vida, donde la incidencia de hipotiroxinemia es del 33 % en los RNPT en tratamiento con dopamina, frente al 4,7 % del total de RNPT hipotiroxinémicos de 27-29 semanas.

Al estudiar la significación estadística se observa como en ambos grupos de edad gestacional a la semana de vida los RNPT en tratamiento con dopamina presentan valores de T4 libre significativamente más bajos. A las tres semanas también se observa esta asociación en los RNPT de 24-26 semanas, y a las 24 horas en los RNPT de 27-29 semanas.

Vanhole¹⁰² también encuentra valores de T4 y T3 significativamente más bajos en los RNPT en tratamiento con dopamina independientemente del tratamiento con levotiroxina.

La dopamina es una catecolamina natural, utilizada en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales como fármaco fundamentalmente inotrópico (dosis habituales entre 5-10 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$) y a dosis de 2,5 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{minuto}$ produce vasodilatación esplácnica y renal. Existen receptores dopaminérgicos en el eje hipotálamo-hipofisario que controlan la secreción de prolactina, hormona de crecimiento y TSH. Tanto in vitro como in vivo se ha confirmado el efecto supresor de la dopamina sobre la secreción de TSH^{162,163,164,165,166}.

Aunque no el 100 % de los RNPT en tratamiento con dopamina presentan hipotiroxinemia, probablemente si hubiéramos definido la hipotiroxinemia como

valores inferiores a -1 desviación estándar del grupo control, el porcentaje de pacientes hipotiroxinémicos en tratamiento con dopamina se aproximaría al 100% durante la primera semana de vida.

En un trabajo previo¹² se observó que en los RNPT de 30-35 semanas de gestación en tratamiento con dopamina el 100 % estaban hipotiroxinémicos a las 24 horas de vida y el 50 % a la semana. Se concluye que el tratamiento con dopamina constituye un factor de riesgo para presentar hipotiroxinemia.

Nuestros datos muestran que el tratamiento con dopamina condiciona hipotiroxinemia en la inmensa mayoría de los RNPT que la reciben, sobretudo en edades gestacionales más bajas.

TRATAMIENTO CON DOBUTAMINA

En los RNPT de 27-29 semanas la incidencia de hipotiroxinemia en los RNPT tratados con dobutamina es similar a la incidencia global de hipotiroxinemia en este grupo de edad gestacional. Además no se observó relación entre el tratamiento con dobutamina y los valores de T4 libre en ninguno de los tiempos evaluados.

En los RNPT de 24-26 semanas de gestación el 100% los pacientes en tratamiento con dobutamina a la semana y a las tres semanas presentan hipotiroxinemia. Los valores de T4 libre fueron significativamente más bajos en los RNPT en tratamiento con dobutamina en este intervalo de tiempo.

La dobutamina es una catecolamina no natural que se utiliza como agente inotrópico en la Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales. No actúa sobre los receptores dopaminérgicos¹⁶⁷. El tratamiento con dobutamina implica inestabilidad hemodinámica y por tanto mayor severidad de la patología que podría contribuir a la hipotiroxinemia. Además en muchas ocasiones el tratamiento con dobutamina se asocia

al tratamiento con dopamina (en el 91,7 % de los RNPT de 24-26 semanas de gestación).

Nuestros datos muestran un efecto diferencial entre la dopamina que inhibe la secreción de TSH a nivel central y la dobutamina que actúa fundamentalmente como agente inotrope y cronotrope positivo a nivel cardiaco.

VENTILACIÓN MECÁNICA

En los RNPT de 27-29 semanas con ventilación mecánica la incidencia de hipotiroxinemia es similar a la incidencia de hipotiroxinemia en el total de los RNPT en las primeras 24 horas de vida. A partir de entonces, en todos los tiempos posteriores, la incidencia de hipotiroxinemia es superior en los RNPT con ventilación mecánica.

En los RNPT de 24-26 semanas con ventilación mecánica la incidencia de hipotiroxinemia durante la primera semana de vida es similar a la incidencia de hipotiroxinemia en el total de los RNPT. A las tres semanas y a los dos meses la incidencia de hipotiroxinemia es superior en los RNPT con ventilación mecánica.

Se observan valores de T4 libre significativamente más bajos en los RNPT de 27-29 semanas en ventilación mecánica en todos los tiempos (salvo a las tres semanas). En los RNPT de 24-26 semanas sólo a la semana de vida los pacientes sometidos a ventilación mecánica presentan valores de T4 libre significativamente inferiores.

La ventilación mecánica implica mayor severidad de la patología del RNPT de más de una semana de vida. A las 24 horas de vida la ventilación mecánica se asocia a distres respiratorio grave del recién nacido. Biswas et al.¹²³ encuentran correlación entre los valores de T4 libre durante la primera semana de vida y la ventilación mecánica a los 7 días.

TRATAMIENTO CON DOXAPRAM

Los dos RNPT que recibían doxapram (25 y 27 semanas de gestación) en el momento de la determinación de hormonas tiroideas presentaban hipotiroxinemia.

El doxapram es un fármaco empleado en las unidades neonatales para el tratamiento de las apneas-bradicardias severas. El mecanismo exacto de acción del doxapram se desconoce, pero parece actuar estimulando la liberación de dopamina por el seno carotideo¹⁶⁸. El doxapram atraviesa la barrera hematoencefálica, actuando también sobre las neuronas del centro respiratorio, por lo que podría estimular la secreción de dopamina también a nivel central.

HIPOTIROXINEMIA Y EXITUS

De los siete RNPT fallecidos en las 48 horas siguientes a una determinación hormonal, todos excepto uno presentaron hipotiroxinemia. Estos datos coinciden con lo observado previamente^{5,7,114,169}. De nuevo es necesario esclarecer si se trata de una consecuencia del estado clínico del paciente y/o de los tratamientos aplicados o bien si la hipotiroxinemia puede contribuir al estado clínico del RNPT.

En general parece existir una relación entre la patología y la hipotiroxinemia. A mayor severidad de la patología (sepsis, distres grave, necesidad de ventilación mecánica o de drogas vasoactivas) mayores la incidencia de hipotiroxinemia. Esto coincide con lo observado por Huang et al¹⁷⁰.

3.3. ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE FACTORES MATERNOS Y PERINATALES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

De todos los factores prenatales valorados se ha encontrado significación estadística con el tratamiento prenatal con betametasona, observándose valores de T4 libre significativamente mayores a la hora y las 24 horas de vida en los RNPT madurados prenatalmente (tabla 45, página 185).

Franklin¹¹³ no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los valores de T4 libre de los RNPT sanos tratados y no tratados prenatalmente con corticoides. Tampoco se observaron diferencias entre los valores de T4 libre durante las primeras 24 horas de vida en los RNPT sanos y con patología de 30-35 semanas tratados y no tratados prenatalmente con corticoides¹².

Los RNPT madurados prenatalmente presentan un menor riesgo de sufrir distres respiratorio grave. Como ya hemos visto los valores de T4 libre se correlacionaban con el distres respiratorio grave durante la primera semana de vida. Probablemente resulte más beneficioso para la evolución clínica posterior el tratamiento prenatal en los RNPT de menos de 30 semanas de gestación.

En animales de experimentación se ha comprobado que la administración exógena de glucocorticoides al feto tiene un efecto positivo en el metabolismo de las hormonas tiroideas, disminuyendo la actividad desyodasa tipo III y aumentando la actividad desyodasa tipo I hepática. Se desconoce si la administración prenatal de corticoides a la madre también induce estos cambios en el metabolismo de las hormonas tiroideas en fetos humanos²³.

De los factores perinatales estudiados (tabla 46, página 186) se ha encontrado relación estadísticamente significativa entre los valores de T4 libre y la cateterización

del cordón umbilical y el sufrimiento fetal agudo. La cateterización umbilical implica una mayor severidad del estado clínico del RNPT. La asfixia neonatal implica hipoperfusión cerebral o hipoxia, lo cual podría alterar la función del eje hipotálamo-hipofisario. Son necesarios nuevos estudios para determinar si la severidad del estado clínico del RNPT es causa o consecuencia de la hipotiroxinemia.

En resumen, nuestros datos relativos a la influencia en la función tiroidea de la patología neonatal, perinatal y de los factores maternos, muestran que:

- Los RNPT sanos de 28 y 29 semanas de gestación presentan una función tiroidea normal en todos los tiempos evaluados.
- En los RNPT con patología existen distintos grados de hipotiroxinemia, siendo esta mucho más marcada en los de menor edad gestacional y durante las primeras tres semanas de vida.
- Existe una relación entre la patología y la hipotiroxinemia. A mayor severidad de la patología (sepsis, distres grave, necesidad de ventilación mecánica o de drogas vasoactivas) mayor incidencia de hipotiroxinemia.
- Esta hipotiroxinemia está claramente asociada al uso de agentes terapéuticos como la dopamina y el doxapram.
- La presencia de persistencia del conducto arterioso es un factor que condiciona hipotiroxinemia independientemente de los agentes terapéuticos utilizados en esta patología.
- Todos los RNPT, excepto uno, en los que disponíamos de datos de función tiroidea en 48 horas previas al exitus estaban hipotiroxinémicos.

- La influencia de la patología en la función tiroidea parece ser multifactorial, pudiendo existir otros factores desconocidos, no evaluados, que también sean responsables de la hipotiroxinemia.
- Los RNPT que fueron madurados prenatalmente con betametasona presentan valores de T4 libre significativamente superiores durante las primeras 24 horas de vida, pero no posteriormente.
- Los RNPT que presentaron sufrimiento fetal agudo o que requirieron cateterización del cordón umbilical presentaron valores de T4 libre inferiores a las 24 horas de vida.

VII. CONCLUSIONES

1. La adaptación a la vida extrauterina sigue siendo un estímulo potente para el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo incluso en los RNPT de 24-29 semanas de gestación. Estos RNPT son capaces de responder al aumento de los requerimientos de hormonas tiroideas que supone la vida extrauterina mediante el pico de secreción de TSH a la hora de vida y el posterior aumento de T3 y T4 a las 24 horas de vida.
2. Los valores de hormonas tiroideas en los RNPT de 24-29 semanas de gestación durante los primeros dos meses de vida son significativamente inferiores a los de los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.
3. La función hipotálamo-hipofisario-tiroidea de los RNPT sanos de 28-29 semanas de gestación no es diferente de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea de los RNPT sanos de 30-35 semanas de gestación.
4. Teniendo en cuenta que los valores de T4 libre de los recién nacidos sanos durante los primeros dos meses de vida varían con la edad postnatal, también se modifica el valor de T4 libre por debajo del cual se considera hipotiroxinemia.
5. No todos los RNPT de 24-29 semanas de gestación presentan hipotiroxinemia.
6. La incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT de 24-29 semanas de edad gestacional aumenta conforme menor es la edad gestacional, observándose un mayor porcentaje de RNPT hipotiroxinémicos en los RNPT de 24-26 semanas que en los RNPT de 27-29 semanas de edad gestacional.

7. La incidencia de la hipotiroxinemia varía con la edad postnatal en todas las edades gestacionales estudiadas.
8. La incidencia de la hipotiroxinemia en los RNPT varía en función del punto de corte utilizado para definirla. Pero tanto si utilizamos -2 desviaciones estándar de la media del grupo control, como si utilizamos -1 desviación estándar, en cada tiempo y en cada edad gestacional existen RNPT normotiroxinémicos.
9. La hipotiroxinemia fue central en la gran mayoría de casos. Sólo en cuatro RNPT la hipotiroxinemia fue de origen periférico y en tres de ellos correspondía a sobrecargas yodadas.
10. La normotiroxinemia a las 24 horas, 1 semana y 3 semanas de vida postnatal no implica necesariamente normotiroxinemia en edades posteriores.
11. Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada RNPT durante los primeros dos meses de vida, recomendándose un control semanal de los valores de T4 libre y TSH a partir de las 24 horas de vida.
12. El programa de detección precoz del hipotiroidismo congénito realizado en los recién nacidos a término no es aplicable a esta población de RNPT, ya que podrían pasar desapercibidos casos positivos.

13. La hipotiroxinemia es multifactorial y se relaciona con la severidad del estado clínico del RNPT y con algunos agentes terapéuticos utilizados (dopamina y doxapram).

14. Parece existir una relación entre la persistencia del conducto arterioso y la hipotiroxinemia.

15. Frente a los estudios publicados en que se realiza un tratamiento con hormonas tiroideas indiscriminado a todos los RNPT de 25-29 semanas de gestación, nuestros datos muestran que no todos estos RNPT se encuentran en situación de hipotiroxinemia y que en caso de realizarse algún tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas, solo los RNPT hipotiroxinémicos serían subsidiarios.

VIII. APÉNDICE

Tabla 48: Valores de hormonas tiroideas en RNPT sanos de 30-35 semanas de edad gestacional¹²

	TSH(mUI/L)	T4L(ng/dl)	T4 (µg/dl)	T3 (ng/ml)	rT3 (ng/dl)
Cordón					
Media ± DS	6,63±3,76	1,08±0,29	9,92±3,1	0,79±0,62	316,3±99,39
Rango	(1,5-16,5)	(0,54-1,9)	(4,1-16,7)	(0,35-2,61)	(173,4-627,8)
n	34	35	37	37	36
1 hora					
Media ± DS	40,49±19,93	1,41±0,46	11,33±3,3	1,37±0,67	219,7±83,2
Rango	(4,8-74,6)	(0,59-2,5)	(6,1-20,9)	(0,44-3,9)	(76,1-362,8)
n	43	41	44	41	24
24 horas					
Media ± DS	12,38±6,13	1,88±0,46	15,04±3,86	1,59±0,51	236,5±62,59
Rango	(3,09-30,1)	(1,3-3)	(9,52-24)	(0,86-3,2)	(93,8-359,2)
n	66	60	65	55	50
1 semana					
Media ± DS	4,56±2,41	1,39±0,31	12,62±3,28	1,42±0,4	127,77±46,18
Rango	(0,87-10,2)	(0,9-2,2)	(7,1-22,3)	(0,76-2,5)	(60,9-271,4)
n	64	64	66	63	48
3 semanas					
Media ± DS	3,39±1,73	1,27±0,26	10,42±2,16	1,52±0,38	81,14±31,62
Rango	(0,95-7,92)	(0,91-1,8)	(7-16,2)	(1-2,8)	(38-193,6)
n	59	59	59	60	50
2 meses					
Media ± DS	3,47±1,44	1,41±0,23	11,01±2,21	1,78±0,38	62,41±18,07
Rango	(0,94-6,28)	(1-2)	(7,92-18,6)	(0,91-2,4)	(32,9-106,8)
n	52	52	51	51	40
4 meses					
Media ± DS	3,35±1,36	1,39±0,28	11,27±2,47	1,94±0,48	43,11±11,56
Rango	(0,97-6,18)	(0,99-2,1)	(7,72-17,8)	(1,11-3,2)	(24,2-65,1)
n	37	37	38	38	29
6 meses					
Media ± DS	3,44±2,41	1,55±0,4	12,02±2,12	1,96±0,47	42,08±17,31
Rango	(0,34-10,6)	(0,9-2,8)	(8,5-16,9)	(1,1-3,1)	(25,4-101,6)
n	27	27	27	27	27
9 meses					
Media ± DS	3,06±0,99	1,53±0,27	11,45±1,97	1,92±0,23	34,32±12,42
Rango	(1,72-5,29)	(1,1-2)	(8-15,4)	(1,5-2,2)	(22,63-55,5)
n	9	9	9	9	9
12 meses					
Media ± DS	3,0±1,95	1,36±0,29	9,84±2,24	1,88±0,35	27,35±7,06
Rango	(0,67-11,2)	(0,86-2,3)	(5,9-16,3)	(1,3-2,7)	(13,39-42,3)
n	28	28	28	28	28
18 meses					
Media ± DS	3,39±1,63	1,66±0,11	11,23±1,27	1,85±0,41	27,59±6,0
Rango	(1,96-6,57)	(1,5-1,8)	(9,9-13,5)	(1,5-2,5)	(20,35-35,2)
n	6	5	6	6	5
24 meses					
Media ± DS	2,75±1,22	1,59±0,27	10,26±1,44	1,74±0,3	30,89±9,6
Rango	(1,08-5,04)	(1,2-2,3)	(8,1-12,3)	(1,4-2,5)	(14-52,5)
n	17	17	17	17	15

Tabla 49: Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral-oral (Alprem®: 7-10 µg/100ml). Datos expresados por kilogramo de peso y día.

Día	Parenteral		Oral		Total	
	Volumen (ml)	µg Yodo	Volumen (ml)	µg Yodo	Volumen (ml)	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	12,3-26,3	175	12,3-26,3

Tabla 50: Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición enteral exclusiva. Datos expresados por kilogramo de peso y día.

Día	Volumen (cc)	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

Tabla 51: Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral exclusiva. Datos expresados por kilogramo de peso y día.

Día	Volumen (cc)	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 51: Ingesta de yodo diaria en los recién nacidos prematuros alimentados con nutrición parenteral-oral. Datos expresados por kilogramo de peso y día.

Día	Parenteral		Oral		Total	
	Volumen (ml)	µg Yodo	Volumen (ml)	µg Yodo	Volumen (ml)	µg Yodo
1	65	0,2	0	0	65	0,2
2	82	0	20	1,8-2	102	1,8-2
3	90	0,2	30	2,6-3	120	2,8-3,2
4	92	0	40	3,5-4	132	3,52-4
5	92	0,2	50	4,4-5	142	4,6-5,2
6	90	0	60	5,3-5	150	5,3-5
7	72	0,2	80	7-8	152	7,2-8,2
8	60	0	100	8,8-10	160	8,8-10
9	45	0,2	120	10,6-12	165	10,7-12,2
10	20	0	150	13,2-15	170	13,2-15
11	0	0	175	15,4-17,5	175	15,4-17,5

IX. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Fisher D.A. Thyroid function in premature infants. *Clin Perinatol* 1998; 25: 999-1014.
- ² Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, Felto CB, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid-stimulating hormone in the fetus. *N Engl J Med.* 1991; 324: 532-536.
- ³ G. Monrreale de E, F. Escobar del Rey. Hormonas Tiroideas durante el desarrollo Fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno-fetal. En Pombo Tratado de Endocrinología Pediátrica. McGraw-Hill Interamericana.
- ⁴ A. Carrascosa, P. Ruiz-Cuevas, N. Potau, J. Almar, S. Riqué, G. Peguero. Función tiroidea en el recién nacido a término y en el recién nacido prematuro. *An Esp Pediatr* 1999; supl 125: 44-46.
- ⁵ S. Pavelka, P. Kopecky, B. Bendlova, P. Stolba, I. Vítková, V. Vobruba, R. Plavka, J. Houstek, J. Kopecky. Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill premature infants. *Pediatr Res* 1997; 42: 812-818.
- ⁶ Van Wassenaer A.G. Kok J.H., Briet J.M., Pijning A.M., De Vijlder J.M. Thyroid function in very preterm newborns: possible implications. *Thyroid* 1999; 9 (1): 85-91.
- ⁷ Reuss, ML, Levinton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine Values from newborn screening of 919 infants born before 29 weeks' gestation. *Am J Public Health* 1997; 87: 1693-1697.
- ⁸ Van Wassenaer A.G. Kok J.H., Dekker F.W., De Vijlder J.M. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-609.
- ⁹ Vohr BR, Wright LL, Dusik AM, Mele L, Verter J et al. Neurodevelopmental and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993-1994. *Pediatrics* 2000; 105: 1216-1226.
- ¹⁰ Den Ouden A.L., Kok J.H., Verkerk P. H., Verloove-Vanhorick S.P. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996; 39: 142-145.
- ¹¹ Reuss M.L, Paneth N., Pinto-Martín JA., Lorenz JM., Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl Med.* 1996; 334: 821-827.
- ¹² Ruíz-Cuevas P. Estudio de la función hipotálamo-hipofisario-tiroidea en recién nacidos prematuros e 30-36 semanas de gestación. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. 2003.

-
- ¹³ Biswas S, Buffery J, Enoch H., Bland JM., Walters D, Markiewicz M. Longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. *Pediatrics* 2002; 109: 222-227.
- ¹⁴ Rodríguez-Hierro F. Glándula tiroides. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez-Hierro F (ed). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Doyma, Barcelona 2000; 623-645.
- ¹⁵ Ares S, Quero J, Durán S, Presasa MJ, Herruzo R, Monrreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies. *Arch Dis Child* 1994; 71: 184-191.
- ¹⁶ Van Wassenaer AG, Stulp MR, Valianpour F, Tamminga P, Ris Stalp C, de Randamie JS, van Beusekom C, de Vijlder JJ. The quantity of thyroid hormone in human milk is too low to influence plasma thyroid hormone levels in the very preterm infant. *Clin Endocrinol* 2002; 56 (5): 621-627.
- ¹⁷ Fisher DA. Fetal thyroid function: diagnosis and management of fetal thyroid disorders. *Clin Obstet gynecol* 1997; 40 (1): 16-31.
- ¹⁸ Ares S, Monrreale de Escobar g, Quero J. Lactancia artificial y deficiencia de yodo en el niño prematuro. *An Esp Ped* 1999; Supl 125: 47-51.
- ¹⁹ Rogahn J, Ryan S, Wells J, Fraser B, Squire C, Wild N, Hughes A, Amegavie L. Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000; 83: F86-F90.
- ²⁰ Recommendations on iodine nutrition for mothers and infants in Europe. En: Delange F, Dunn JT, Glinoe D (ed). *Iodine deficiency disorders in Europe: a continuing concern*. Plenum Press, New York 1993: 471-478.
- ²¹ Semba RD, Delange F. Iodine in human milk: perspectives for infant health. *Nutr Rev* 2001; 59 (8): 269-278.
- ²² Larsen PR, Davies TF, Hay LD. The Thyroid Gland. En Wilson JD, Foster DW, Kronenberg HM, Larsen PR (ed). *Williams Textbook of Endocrinology*. WB Saunders Company, 1998. Pág 389-515.
- ²³ Darras VM, Hume R, Visser TJ. Regulation of thyroid hormone metabolism during fetal development. *Mol Cell Endocrinol* 1999, 151: 37-47.
- ²⁴ St Germain DL, Galton VA. The deiodinase family of selenoproteins. *Thyroid* 1997; 7: 655-668.
- ²⁵ Asteria C. Crucial role for type II iodothyronine diiodinase in the metabolic coupling between glial cells and neurons during brain development. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 370-371.

-
- ²⁶ Visser TJ, Kaptein E, Glatt H, Bartsch I, Hagen M, Coughtrie MWH. Characterization of thyroid hormone sulfotransferases. *Chem Biol Interact* 1998; 109: 279-291.
- ²⁷ Dillmann WH. Biochemical basis of thyroid hormone action on the heart. *Am J Med* 1990; 88: 626-630.
- ²⁸ David PJ, Davis FB. Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function. *Ann Thorac Surg* 1993; 56: S16-S23.
- ²⁹ Lawrence WD, Schoenl M, Davis PJ. Stimulation in vitro of rabbit erythrocyte cytosol phospholipid-dependent protein kinase activity. A novel action of thyroid hormone. *J Biol Chem* 1989; 264: 4766-4768.
- ³⁰ Greer MA, Sato N, Wang X, Greer SE, McAdams S. Evidence that the major physiological role of TRH in the hypothalamic paraventricular nuclei may be to regulate the set-point for thyroid hormone negative feed-back on the pituitary thyrotrophine. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 569-575.
- ³¹ Reichlin S. Somatostatin. *N Engl J Med* 1993; 309: 1495-1501.
- ³² Markou K, Georgopoulos N, Kyriazopoulou V, Vagenakis AG. Iodine-induced hypothyroidism. *Thyroid* 2001; 11: 501-510.
- ³³ Vicens-Calvet E, Potau N, Carreras E, Bellart J, Albisu MA, Carascosa A. Diagnosis and treatment in utero of goiter with hypothyroidism caused by iodine overload. *J Pediatr* 1998; 133: 147-148.
- ³⁴ Santini F., Chiovato L., Ghirri P., Lapi P., Mammoli C., Montanelli L., et al. Serum iodothyronines in the human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 493-498.
- ³⁵ Fisher DA: Disorders of the Thyroid in the Newborn and Infant. En Sperling MA(ed): *Pediatric Endocrinology*. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
- ³⁶ Contempré B, Jauniaux E, Calvo R, Jurcovic D, Campbell s, Monrreale de Escobar G. Detection of thyroid hormones in human embryonic cavities during the first trimester of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1719-1722.
- ³⁷ Thorpe-Beeston JG, Nicolaidis KH, McGregor AM. Fetal thyroid function. *Thyroid* 1992; 3: 207-217.
- ³⁸ LaFranchi S. Thyroid function in the preterm infant. *Thyroid* 1999; 9 (1): 71-78.
- ³⁹ Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruíz de Elvira RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol* 1989; 31: 565-571.

-
- ⁴⁰ Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En : Argente Oliver J, Carascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F (ed). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Doyma, Barcelona 2000; 647-700.
- ⁴¹ Fisher DA. Maternal-fetal thyroid function in pregnancy. *Clin Perinatol* 1983; 10: 615-626.
- ⁴² Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Monrreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
- ⁴³ Paneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants?. *Clin Perinatol* 1998; 25: 627-643.
- ⁴⁴ Salvatore D, Low SC, Berry M, Maia AR, Harney JW, Croteau W, St Germain DL, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *J Clin Invest* 1995; 96: 2421-2430.
- ⁴⁵ Karmarkar MG, Prabakaran D, Godbole MM. 5' monodeiodinase activity in developing human cerebral cortex. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (Suppl): 291S-294S.
- ⁴⁶ Fisher DA, Polk DH, Wu SY. Fetal Thyroid metabolism: a pleuralistic system. *Thyroid* 1994; 4: 367-71.
- ⁴⁷ Polk DH, Reviczky A, Wu SY, Huang WS, Fisher DA. Metabolism of sulfoconjugated thyroid hormone derivatives in developing sheep. *Am J Physiol* 1994; 266: E892-6.
- ⁴⁸ Visser TJ. Role of sulfatation in thyroid hormone metabolism. *Clin Biol Interact* 1994; 92: 293-303.
- ⁴⁹ Santini F, Cortelazzi D, Baggiani AM, Marconi AM, Beck-Peccoz PA. Study of serum 3,5,3'-tri-iodothyronine sulfate concentration in normal and hypothyroid fetuses at various gestational stages. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1538-1587.
- ⁵⁰ Delahunty C, Simpson J, Richard K, Cougtrie M, Williams F, Murphy N, Matthews T, Visser T, Hume R. Transient hypothyroxinaemia in preterm infants. *Dev Med Child Neurol suppl* 2001; 86: 26-27.
- ⁵¹ Ferreiro B, Bernal J, Goodyer CG, Branchard CL. Estimation of nuclear thyroid hormone receptor saturation in human fetal brain and lung during early gestation. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 853-856.
- ⁵² Ahlgren SC, Wallace H, Bishop J, Neophytou C, Raff MC. Effects of thyroid hormone on embryonic oligodendrocyte precursor cell development in vivo and in vitro. *Mol Cell Neurosci* 1997; 9: 420-432.

-
- ⁵³ Pop VJ, Kuijpers JL, van Baar AL, Verkerk G, van Son MM, de Vijlder JJ, Vulsmas T, Wiersinga WM, Drexhage HA, Vader HL. Low maternal free thyroxine concentrations during early pregnancy are associated with impaired psychomotor development in infancy. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 147-55.
- ⁵⁴ Ogilvy AL. Neonatal thyroid disorders. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002; 87: F165-171.
- ⁵⁵ Monrreale de Escobar G, Obregón MJ, Escobar del Rey F. Is neuropsychological development related to maternal hypothyroidism or to maternal hypothyroxinemia?. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3975-3987.
- ⁵⁶ Bajoria R, Babawale M. Ontogeny of endogenous secretion of immunoreactive-thyrotropin releasing hormone by human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4148-4155.
- ⁵⁷ Rapaport R, Rose SR, Freemark M. Hypothyroxinemia in the preterm infant: the benefits and risk of thyroxine treatment. *J Pediatr* 2001; 139: 182-188.
- ⁵⁸ Emlinger MW, Kühnel W, Lambrecht HG, Ranke MB. Reference intervals from birth to adulthood for serum thyroxine (T4), triiodothyronine (T3), free T3, free T4, thyroxine binding globulin (TBG) and thyrotropin (TSH). *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 973-979.
- ⁵⁹ Burrow GN, Fisher DA, Larsen PR: Maternal and fetal Thyroid Function. *N Eng J Med* 1994; 331:1072-1078.
- ⁶⁰ Timiras PS, Nzekwe EU. Thyroid hormones and nervous system development. *Biol Neonate* 1989; 55: 376-385.
- ⁶¹ Burch W, van Wyk J. triiodothyronine stimulates cartilage growth and maturation by different mechanism. *Am J Physiol* 1987; 252: 176-182.
- ⁶² Despert F. Hormones thyroïdiennes et développement cerebral. *Journal d'Endocrinologie Pédiatrique* mars 2003.
- ⁶³ Iskaros J, Pickard M, Evans I, Sinha A, Hardiman P, Ekins R. Thyroid hormone receptor gene expression in first trimester human fetal brain. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2620-2623.
- ⁶⁴ Bernal J, Pekonen F. Ontogenesis of the nuclear 3,5,3'-triiodothyroxine receptor in the human fetal brain. *Endocrinology* 1984; 114: 677-679.
- ⁶⁵ Monrreale de Escobar G,. The role of thyroid hormone in fetal neurodevelopment. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* 2001; 14: 1453-1462.
- ⁶⁶ Haddow JE, Polomaki GE, Allan WC. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child. *N Engl J Med* 1999; 341: 549-555.

-
- ⁶⁷ Wolter R, Noel P, de Cock P. Neuropsychological study in treated thyroid dysgenesis. *Acta Paediatr Scand* 1979; suppl 277: 41-46.
- ⁶⁸ Fisher DA. The importance of early management in optimizing IQ in infants with congenital hypothyroidism (editorial). *J. Pediatr* 2000; 136: 273-274.
- ⁶⁹ Bongers-Schokking JJ, Koot HM, Verkerk PH, de Muinck Keizer-Schrama S. Influence of timing and dose of thyroid hormone replacement on development in infants with congenital hypothyroidism. *J Pediatr* 2000; 136: 292-297.
- ⁷⁰ Vulsmas T, Kok JH. Prematurity-associated neurologic and developmental abnormalities and neonatal thyroid function. *N Engl J Med* 1996; 334: 857-858.
- ⁷¹ Porterfield SP, Hendrich CE. The role of thyroid hormones in prenatal and neonatal neurological development-current perspectives. *Endocr Rev* 1993; 14: 94-106.
- ⁷² Muñoz A, Bernal J. Biological activities of thyroid hormone receptors. *European journal of Endocrinology* 1997; 137: 433-445.
- ⁷³ Chan L, Miller TF, Yuxin J, Farina C, Chander A. Antenatal triiodothyronine improves neonatal pulmonary function in preterm lambs. *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5: 122-126.
- ⁷⁴ Gonzales LW, Ballard PL, Ertsey R, Williams MC. Glucocorticoids and thyroid hormones stimulate biochemical and morphological differentiation of human fetal lung in organ culture. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 678-691.
- ⁷⁵ Redding RA, Douglas WHJ, Stein M. Thyroid hormone influence upon lung surfactant metabolism. *Science* 1972; 175: 994-996.
- ⁷⁶ Carrascosa A, Ferrández MA, Audi L, Ballabriga A. Effects of triiodothyronine (T3) and identification of specific nuclear T3-binding sites in cultured human fetal epiphyseal chondrocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 140-144.
- ⁷⁷ Virtanen M, Perheentupa J. Bone age at birth; method and effect of hypothyroidism. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 412-418.
- ⁷⁸ Birk E, Tyndall MR, Erikson LC, Rudolph AM, Roberts JM. Effects of thyroid hormone on myocardial adrenergic β -receptor responsiveness and function during late gestation. *Pediatr Res* 31 1992; 31: 468-473.
- ⁷⁹ Lebenthal E, Lee PC. Interaction of determinants in the ontogeny of the gastrointestinal tract: a unified concept. *Pediatr Res* 1983; 17: 19-24.
- ⁸⁰ De Zegher F, Pernasetti F, Vanhole C, Devlieger H, van den Berghe G, Martial JA. The prenatal role of thyroid hormone evidenced by fetomaternal Pit-1 deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 3127-3130.

-
- ⁸¹ Lewis DS, Jackson EM, Mott GM. Triiodothyronine accelerates maturation of bile acid metabolism in infant baboons. *Am J Physiol* 1995; 268: E889-E896.
- ⁸² Canavan JP, Holt J, goldspink DF. The influence of thyroid hormones on the growth of the atria and ventricles of the heart in immature rats. *J Endocrinol* 1994; 142: 171-179.
- ⁸³ Breall J, Rudolph A, Heymann M. Role of thyroid hormone in postnatal circulatory and metabolic adjustments. *J Clin Invest* 1984; 73: 1418-1424.
- ⁸⁴ Van den Hove MF, Beckers C, Devlieger H, Zegher F, De Nayer P. Hormone synthesis and storage in the thyroid of human preterm and term newborns: Effect of thyroxine treatment. *Biochemie* 1999; 81: 563-570.
- ⁸⁵ Samuels MH, McDaniel PA: Thyrotropin levels during hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3700-3704.
- ⁸⁶ Ares S, Hécto F, Escobar-Monreale JQ, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Monreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1704-1712.
- ⁸⁷ Fisher DA. The hypothyroxinemia of prematurity. Editorial. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701-1703.
- ⁸⁸ Adams LM, Emery JR, Clark SJ, et al: Reference ranges for newer thyroid function test in premature Infants. *J Pediatr* 1995; 126: 122-127.
- ⁸⁹ Rooman RP, Du Caju MVLL, Op De Beeck L. et al. Low thyroxinemia occurs in the majority of very preterm newborns. *Eur J Pediatr* 1996; 155: 211-215.
- ⁹⁰ Linder N, Davidovitch N, Reichman B, Kuint J, Lubin D, Meyerovitch J, Ben-Ami S, Dolfín Z, Sack J. Topical iodine-containing antiseptics and subclinical hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1997; 131: 434-439.
- ⁹¹ Weber G, Vigone MC, Rapa A, Bona G, Chiumello G. Neonatal transient hypothyroidism: aetiological study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998; 79: F70-F72.
- ⁹² Delange F, Dalhem A, Bourdoux P. Increased risk of primary hypothyroidism in premature infants. *J Pediatr* 1984; 105: 462.
- ⁹³ Mandel JM, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000, 10: 693-695.
- ⁹⁴ Rapaport R. Thyroid function in the very low birth weight newborn: rescreen or reevaluate. *J Pediatr* 2002; 140: 287-289.

-
- ⁹⁵ Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, Hoffman D, Mullaney D, Rojas DA, Mitchell ML, Klein RZ. Thyroid function in very low birth weight infants: Effects on neonatal hypothyroid screening. *J. Pediatr* 1996; 128: 548.
- ⁹⁶ Vulsma T, Delemarre HA, de Muinck-Keizer SMPFF et al. Detection and classification of congenital thyrotropin deficiency in the Netherlands. In Vulsma T (ed): *Etiology and pathogenesis of congenital hypothyroidism*. Amsterdam, Rodopi Press 1991; p 123.
- ⁹⁷ Hanna CE, Krainz PL, Skeels MR. Detection of congenital hypopituitary hypothyroidism : ten year experience in the Northwest Regional Screening Program. *J Pediatr* 1986; 109: 959.
- ⁹⁸ Clark SJ, Daming DD, Emery JR, Adams ML, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for thyroid function test in premature infants beyond the first week of life. *Journal of Perinatology* 2001; 21: 531-536.
- ⁹⁹ Reuss, ML, Levinton A, Paneth N, Susser M. Thyroxine Values from Newborn Screening of 919 Infants Born before 29 Weeks' Gestation. *Am J Public Health* 1997;87: 1693-1697.
- ¹⁰⁰ Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Barrtoskesky L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low weight infants. *Pediatrics* 1998; 101: 903-907.
- ¹⁰¹ Van Wassenaer A.G. Kok J.H., Dekker F.W., De Vijlder J.M..Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-609.
- ¹⁰² Vanhole C., Aerssens P., Naulaers G., Casneuf A., Devlieger H., Van den Berghe G., De Zegher F. L-Thyroxine Treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997; 42: 87-92.
- ¹⁰³ Dembinski J, Arpe V., Kroll M., Bartmann P., Hieronimi G. Thyroid function in healthy and sick very-low-birth-weight infants: thyrotropin and free thyroxine Levels until the sixth week of age. *Biol Neonate* 2001; 80: 210-214.
- ¹⁰⁴ Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. *J Pediatr* 1978; 92: 963-965.
- ¹⁰⁵ Diamond FB, Parks JS, Tenore A, Marino JM, Bongiovanni AM. Hypothyroxinemia in sick and well preterm infants. *Clin Pediatr* 1979; 18: 555-561.
- ¹⁰⁶ Hadeed AJ, Asay LD, Klein AH, Fisher DA. Significance of transient postnatal hypothyroxinemia in premature infants with and without respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1981; 68: 494-498.

-
- ¹⁰⁷ Jacobsen BB, Andersen HJ, Peitersen AB, Dige-Petersen H, Hummer L. Serum levels of thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine in full term, small-for-gestational age and preterm newborn babies. *Acta Paediatr Scand* 1997; 66: 681-687.
- ¹⁰⁸ Hirano T, Singh J, Srinivasan G, Pildes R. Postnatal thyroid function in low birth weight infants: a cross-sectional assessment of free thyroxine and thyroid hormone binding globulin. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 244-246.
- ¹⁰⁹ Hirano T, Singh J, Srinivasan G, Pildes R. Postnatal thyroid function in low birth weight infants: a longitudinal assessment of free thyroxine and thyroid hormone binding globulin. *Acta Endocrinol* 1985; 110: 56-60.
- ¹¹⁰ Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *N Engl J Med* 1981; 304: 702-711.
- ¹¹¹ Van Wassenaer AG, Kok JH, Endert E, Vulmsa T, de Vijlder JJM. Thyroxine administration to infants of less than 30 week gestational age does not increase plasma triiodothyronine concentrations. *Acta Endocrinol* 1993; 129: 136-146.
- ¹¹² Lucas A, Rennie J, Baker BA, Morley R. Low plasma triiodothyronine concentrations and outcome in preterm infants. *Arch Dis Child* 1988; 63: 1201-1206.
- ¹¹³ Franklin RC, Purdie GL, O'Grady CM. Neonatal thyroid function: prematurity, prenatal steroids and respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child* 1986; 61: 589-592.
- ¹¹⁴ Reuss MI, Paneth N, Lorenz JM, Susser M. Correlates of low thyroxine values at newborn screening among infants born before 32 weeks gestation. *Early Hum Dev* 1997; 47: 223-233.
- ¹¹⁵ Wilson DM, Hopper AO, Mc Dougall IR et al. Serum free thyroxine values in term, premature and sick infants. *J Pediatr* 1982; 101:113-117.
- ¹¹⁶ Harkavy KL, Encio C. Free thyroxine levels in hospitalised newborns: depressed levels in critical, nonthyroidal illness. *J Perinatol* 1991; 11 (2): 117-121.
- ¹¹⁷ Marsh TD, Freeman D, McKeown RE, Bowyer FP. Increased mortality in neonates with low thyroxine values. *J Perinatol* 1993; 3: 201-204.
- ¹¹⁸ Chopra CRJ. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer?. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-334.
- ¹¹⁹ Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* 1995; 5: 435-441.
- ¹²⁰ Fisher DA. Euthyroid low thyroxine and triiodothyronine states in preterm and sick newborns. *Pediatr Clin Nort Am* 1990; 37: 1297-1312.

-
- ¹²¹ Romagnoli C, Curro V, Luciano R, Tortorolo G, Segni G, Sorcini MC, et al. Serial blood T4 and TSH determinations in low birth weight infants. Influences of gestational age, birth weight and neonatal pathology on thyroid function. *Helv Paediatr Acta* 1982; 37: 331-344.
- ¹²² Job L, Emery JR, Hopper AO, Deming DD, Nystrom GA, Clark SJ, Nelson JC. Serum free thyroxine concentration is not reduced in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1997; 131:489-492.
- ¹²³ Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone supplementation in preterm infants less than 30 weeks gestation: results of the THORN Trial-Thyroid Hormone replacement in Neonates. *Pediatr Res* 2003; 53: 48-56.
- ¹²⁴ O'Shea TM. Cerebral palsy in very preterm infants: new epidemiological insights. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 135-145.
- ¹²⁵ Lucas A, Morley R, Fewtrell MS. Low triiodothyronine concentration in preterm infants and subsequent intelligence quotient (IQ) at 8 year follow up. *BMJ* 1996; 312: 1132-1133.
- ¹²⁶ Meijer WJ, Verloove-Vanhorick SP, Brand R, Van den Brande JL. Transient hypothyroxinaemia associated with developmental delay in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992; 67: 944-947.
- ¹²⁷ Levinton A, Paneth N, Reuss ML, Susser M, Allred EN, Damman O. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr* 1999; 134: 706-711.
- ¹²⁸ Van Wassenae AG, Briët JM, van Baar A, Smit BJ, Tamminga P, de Vijlder JM, Kok JH. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. *Pediatrics* 2002; 109: 534-539.
- ¹²⁹ Chowdhry P, Scalon JW, Auerbach R, Abbasi V. Results of controlled double-blind study of thyroid replacement in very low birth weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984; 73: 301-305.
- ¹³⁰ Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Reduction of mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981; 135: 245-53.
- ¹³¹ Amato M, Pasquier S, Carasso A, von Muralt G. Postnatal thyroxine administration for idiopathic respiratory distress syndrome in preterm infants. *Horm Res* 1988; 29: 27-30.
- ¹³² Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *The Cochrane Library* 2002. Volume (Issue 2).

-
- ¹³³ Smith LM, Leake RD, Berman N, Villanueva S, Brasel JA. Postnatal thyroxine supplementation in infants less than 32 weeks' gestation: effects on pulmonary morbidity. *J Perinatol* 2000; 20: 427-431.
- ¹³⁴ Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW et al. Neonatal Thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. *Pediatrics* 2001; 107: 712-718.
- ¹³⁵ Van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med* 1997; 336: 21-26.
- ¹³⁶ Van Wassenaer A.G, Kok J.H, Dekker FW, Endret E, De Vijlder J.M. Thyroxine administration to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyroxine concentrations. *Eur J Pediatr* 1998; 139: 508-515.
- ¹³⁷ Oden J, Freemark M. Thyroxine supplementation in preterm infants: critical analysis. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 447-452.
- ¹³⁸ Eggermont E, Vanderschueren-Lodeweyckx, De Nayer Ph, Smeets E, Vanacker G, Cornette C, et al. The thyroid-system function in preterm infants of postmenstrual ages of 31 weeks or less: evidence for a "transient lazy thyroid system". *Helv Paediatr Acta* 1984; 39: 209-222.
- ¹³⁹ Ruíz de Oña C, Obregón JM, Escobar del Rey F. Developmental changes in rat brain 5'-deiodinase and thyroid hormones during fetal period. The effects of fetal hypothyroidism and maternal thyroid hormones. *Pediatric Res* 1988; 24: 588-594.
- ¹⁴⁰ Calvo R, Obregon MJ, Ruíz de Oña C, Escobar del Rey F, Monrreale de Escobar G. Congenital hypothyroidism, as studied in rats: crucial role of maternal thyroxine but not of 3,5,3'-triiodothyronine in the protection of the fetal brain. *J Clin Invest* 1990; 86: 889-899.
- ¹⁴¹ Cools F, van Wassenaer AG, Kok JH, de Vijlder JJ. Changes in plasma thyroid hormone levels after a single dose triiodothyronine in premature infants of less than 30 weeks gestational age. *Eur J Endocrinol* 2000; 143 (6): 733-740.
- ¹⁴² Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BL, lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991; 119: 417-423.
- ¹⁴³ Babson AL, Olson DR, Palmieri T, Ross AF, Becker DM, Mulqueen PJ. The IMMULITE™ assay tube: a new approach to heterogeneous ligand assay. *Clin Chem* 1991; 37: 1521-1522.
- ¹⁴⁴ Czernichow P. Thyrotropin and thyroid hormones. En: *Pediatric Endocrinology*. Bertrand JBR, Rappaport R, Sizonenko P (eds). 1993; 79-86.

¹⁴⁵ Valors de referència. Laboratori de Bioquímica i Hematologia. Hospital Materno-infantil Vall d'Hebron. 1999.

¹⁴⁶ Bernal J, Nuñez J. Thyroid hormones and brain development. *Eur J Endocrinol.* 1995; 133: 390-398.

¹⁴⁷ Bernal J. Hormonas tiroideas y sistema nervioso central. *An Esp Pediatr* 2002; 56(supl 4): 38-41.

¹⁴⁸ Golombek SG, La Gammma EF, Paneth NP. Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol* 2002; 22: 563-565.

¹⁴⁹ Mercado M, Yu VYH, Szymonowicz W, Gold H. Thyroid function in very preterm infants. *Early Hum Dev* 1988; 16: 131-141.

¹⁵⁰ Gyves PW, Gesundheit N, Taylor T, Butler JB, Weintraub BD. Changes in thyrotropin (TSH) carbohydrate structure and response to TSH-releasing hormone during postnatal ontogeny: analysis by concanavalin-A chromatography. *Endocrinology* 1987; 121: 133-140.

¹⁵¹ Brock-Jacobsen B, Peitersen B, Andersen HJ, Hummer L. Serum concentrations of thyroxine binding globulin, prealbumin and albumin in healthy fullterm, small-for-gestational-age and preterm newborn infants. *Acta Paed Scand* 1979; 68: 49-55.

¹⁵² Brock-Jacobsen B, Hummer L. Changes in serum concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone-binding proteins during early infancy. *Acta Paed Scand* 1979; 68:411-418.

¹⁵³ Fisher DA, Nelson JC, Carlton EI, Wilcox RB. Maturation of human hypothalamic-Pituitary-Thyroid function and control. *Thyroid* 2000; 10: 229-234.

¹⁵⁴ L'Allemand D, Gruters A, Beyer P, Weber B. Iodine in contrast agents and skin disinfectants is the major cause for hypothyroidism in premature infants during intensive care. *Horm Res* 1987; 28: 42-49.

¹⁵⁵ Burmeister LA. Reverse T3 does not reliably differentiate hypothyroid sick syndrome from euthyroid sick syndrome. *Thyroid* 1995; 5: 435-441.

¹⁵⁶ Cuestas RA, Lindall A, Engel RR. Low thyroid hormones and respiratory distress syndrome of the newborn. *N Engl J Med* 1976, 295: 297-302.

¹⁵⁷ Abbassi V, Merchant K, Abramson D. Postnatal triiodothyronine concentrations in healthy preterm infants and in infants with respiratory distress syndrome in preterm infants. *Pediatr Res* 1977; 11: 802-804.

¹⁵⁸ Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary Dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723-1729.

-
- ¹⁵⁹ Spath-Schwalbe E, Hansen K, Schmidt F, Schrezenmeier H, Marshall L, Burger K, Fehm HL, Born J. Acute effects of recombinant human interleukin-6 on endocrine and central sleep functions in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1573-1579.
- ¹⁶⁰ Sumita S, Ujike Y, Namiki A, Watanabe H, Kawamata M, Watanabe A, Satoh O. Suppression of the thyrotropin response thyrotropin-releasing hormone and its association with severity of critical illness. *Crit Care Med* 1994; 22:1603-1609.
- ¹⁶¹ Yeung MY, Smyth JP. Hormonal factors in the morbidities associated with extreme prematurity and the potential benefits of hormonal supplement. *Biol Neonate* 2002; 81: 1-15.
- ¹⁶² De Zegher F, van den Berghe G, Dumoulin M, Gewillig M, Daenen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism. *Acta Paediatr* 1995; 84: 213-214.
- ¹⁶³ McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7: 125-132.
- ¹⁶⁴ Kaptein EM, Spencer CA, Kamiel MB, Nicoloff JT. Prolonged dopamine administration and thyroid economy in normal and critically ill subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 387-393.
- ¹⁶⁵ Van den Berghe G, de Zegher F, Lauwers P. Dopamine suppresses pituitary function in infants and children. *Crit Care Med* 1994; 22: 1747-1753.
- ¹⁶⁶ Van den Berghe G, de Zegher F. Anterior pituitary function during critical illness and dopamine treatment. *Crit Care Med* 1996; 24: 1580-1590.
- ¹⁶⁷ Hoffman BB, Lefkowitz RJ. Catecolaminas y drogas simpaticomiméticas. En Goodman y Gilman's *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* 8ª ed. Goodman Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Ed Panamericana. México 1991. 197-227.
- ¹⁶⁸ Anderson-Beck R, Wilson L, Brazier S, Hughes IE, Peers C. Doxapram stimulates dopamine release from the intact rat carotid body in vitro. *Neuroscience Letters* 1995; 187: 25-28.
- ¹⁶⁹ Uhrmann S, Marks KH, Maisels MJ, Kulin HE, Kaplan M, Utiger R. Frequency of transient hypothyroxinaemia in low birthweight infants. *Arch Dis Child* 1981; 56: 214-217.
- ¹⁷⁰ Huang CB, Chen FS, Chung MY. Transient hypothyroxinemia of prematurity is associated with abnormal cranial ultrasound and illness severity. *Am J Perinatol* 2002; 19: 139-147.