

## Niveles de hormonas tiroideas en recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos

### Thyroid hormone Levels in very preterm neonates and extremely preterm

Carlos Kilchemmann F.<sup>a</sup>, Andrés Román N.<sup>b,c</sup>, Marcela Navarrete R.<sup>b</sup>, Denisse Fuentes B.<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Escuela de Obstetricia y Puericultura, Facultad de Ciencias, Universidad Mayor, Chile

<sup>b</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena

<sup>c</sup>Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil, Universidad de la Frontera, Temuco, Chile.

Recibido el 3 de mayo de 2017; aceptado el 30 de noviembre de 2017

#### Resumen

**Introducción:** La función tiroidea del prematuro se ve alterada por la relativa inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, junto a otros factores como la incidencia de enfermedades o el uso de algunos fármacos. Actualmente existe controversia sobre los niveles normales de tiroxina libre (T4L) en recién nacidos prematuros. Nuestro objetivo fue determinar la distribución de los valores de hormonas T4L y TSH, en recién nacidos menores de 32 semanas o 1.500g de peso al nacer, a los 15 días de edad cronológica, en el servicio de neonatología Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco. **Pacientes y Método:** Estudio de corte transversal, se analizaron los resultados de T4L y TSH desde una base de datos a 308 recién nacidos, los que fueron categorizados en tres rangos de edad gestacional: 31 a 34, 28 a 30 y 23 a 27 semanas. Se utilizó Chi-cuadrado de Pearson para asociaciones entre variables categóricas, y T-Test o ANOVA para comparaciones entre variables continuas. **Resultados:** Observamos diferencias significativas entre los valores promedio de T4L por rangos de edad gestacional ( $p = 0,000$ ), estos fueron 1,13 ng/dl para el rango de 31 a 34 semanas, 1,03 ng/dl para el rango de 28 a 30 semanas y 0,92 ng/dl para el rango de 23 a 27 semanas; no observamos diferencias significativas en los niveles de TSH por categorías de edad gestacional ( $p = 0,663$ ). **Conclusiones:** Establecimos la distribución de los niveles de T4L y TSH en nuestra población de recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos, encontrando diferencias con reportes anteriores.

#### Abstract

**Introduction:** The thyroid function of the preterm infant is altered by the relative immaturity of the hypothalamus-pituitary thyroid gland axis, along with other factors such as the incidence of diseases or the use of some drugs. Currently, there is controversy over normal levels of free thyroxine (FT4) in preterm infants. Our objective was to determine the distribution of FT4 and TSH values in newborn younger than 32 weeks or 1500 g of birth weight at 15 days of chronological age, in the neonatology

#### Palabras clave:

Tiroxina libre;  
Prematuro extremo;  
Hormona estimulante  
de la tiroides

#### Keywords:

Free thyroxine;  
Extremely preterm;  
Thyroid stimulating  
hormone

service at Dr. Hernán Henríquez Aravena Hospital, Temuco. **Patients and Method:** Cross-sectional study; the results of FT4 and TSH from a database of 308 newborns, were analyzed, which were categorized into three gestational age ranges, 31-34, 28-30 and 23-27 weeks. It was used Pearson Chi-square for comparisons between categorical variables, and T-Test or ANOVA for categorical-variable ratios. **Results:** Significant differences were observed between the average values of FT4 by gestational age ranges ( $p = 0.000$ ), these were 1.13 ng/dl for the range of 31 to 34 weeks, 1.03 ng/dl for the range of 28 to 30 weeks and 0.92 ng/dl for the range of 23 to 27 weeks; we did not observe significant differences in TSH levels by gestational age categories ( $p = 0.663$ ). **Conclusions:** We established the distribution of FT4 and TSH levels in our population of very preterm and extremely preterm infants, finding differences with previous papers.

## Introducción

La hormona tiroidea es esencial para la maduración de muchos tejidos, incluyendo el cerebro, así como para el desarrollo de la termogénesis en el período neonatal. La función tiroidea del prematuro se ve alterada por la relativa inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, junto a otros factores como la incidencia de enfermedades o el uso de algunos fármacos. Posterior al nacimiento ocurre un aumento en los niveles de tiroxina libre (T4L) y de tirotropina (TSH), similar a lo observado en recién nacidos de término pero en una magnitud menor a menor edad gestacional o a mayor comorbilidad. La hipotiroxinemia transitoria del prematuro, definida como una reducción temporal de los valores de T4L sin elevación de los valores de TSH, puede durar entre 6 a 8 semanas y podría explicar algún grado de retraso en el neurodesarrollo a largo plazo observado en prematuros de muy bajo peso<sup>1</sup>, sin embargo, esta condición por sí sola, no produce menor coeficiente intelectual ni alteraciones motoras a largo plazo, de acuerdo a los resultados de una cohorte estudiada hasta los 19 años de edad<sup>2</sup>. La hipotiroxinemia habitualmente se produce en recién nacidos prematuros enfermos y es un desafío diagnóstico diferenciarlo de la disfunción tiroidea del paciente crítico. Actualmente no existe consenso acerca de los valores normales de T4L en recién nacidos prematuros<sup>3-5</sup>, dado que el criterio de anormalidad basado en el valor de T4L dos desviaciones estándar bajo la media, pareciera no reflejar la ausencia de morbilidad en todos los casos. Investigaciones previas reportan una prevalencia de este trastorno en recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos de 12,2% a 23,5% dependiendo del punto de corte utilizado<sup>6-9</sup>.

Los beneficios de la administración de hormona tiroidea en prematuros aún no están del todo claros, en una revisión sistemática Cochrane que analizó los resultados de 5 ensayos clínicos aleatorizados, los autores concluyen que no existe diferencia significativa en la mortalidad (RR 0,70-95% IC 0,42 a 1,17), riesgo de parálisis cerebral (RR 0,72-95% IC 0,28 a 1,84) o

desarrollo neurológico anormal a los 6 años (RR 0,66-95% IC 0,22 a 1,99)<sup>10</sup>. Sin embargo, Van Wassenae (2002) reporta diferencias significativas en parámetros que evalúan el neurodesarrollo a los 2 y 5 años de edad al comparar los resultados de prematuros tratados con hormona tiroidea con niveles plasmáticos de T4L bajo el percentil 25 (0,78 a 0,97 ng/dl) en comparación con el 75% de valores más alto (0,97 a 1,63 ng/dl)<sup>11</sup>. Existe también evidencia sobre que niveles elevados de hormonas tiroideas también se asocian a eventos adversos<sup>12</sup>. Nuestro objetivo fue determinar la distribución de los valores de hormonas T4L y TSH, en recién nacidos menores de 32 semanas o 1.500 g de peso al nacer, a los 15 días de edad cronológica, en el servicio de neonatología Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

## Pacientes y Método

### Diseño

Realizamos un estudio de corte trasversal. Las variables clínicas y los resultados de valores séricos de T4L y TSH se recolectaron desde una base de datos estadística anonimizada de epicrisis del servicio de neonatología del hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena, Temuco, Chile. En los servicios de obstetricia y neonatología de nuestro centro no se utilizan soluciones antisépticas con yodo las que pueden alterar las concentraciones de hormonas tiroideas.

### Laboratorio

El método de laboratorio utilizado para la determinación de ambos niveles fue inmunoensayo de micropartículas quimiluminiscente, en un analizador Architect. Las muestras corresponden a sangre venosa tomadas a los 15 días de edad cronológica.

### Pacientes

Fueron incluidos todos los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas o menor de 1.500 g de peso al nacer, hospitalizados en el Servicio de Neona-

tología del Hospital Dr. Hernán Henríquez Aravena de Temuco, entre el 1 de Enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2015.

### Análisis estadístico

Se estimaron medidas de tendencia central, dispersión y posición, se utilizó Chi-cuadrado de Pearson para asociaciones entre variables categóricas, y T-Test o ANOVA para comparaciones entre variables continuas, calculamos un tamaño muestral mínimo de 208 sujetos, considerando un  $\alpha = 0,05$ , con un nivel de significación al 95% y una proporción esperada en la población de 20%. Para el análisis estadístico se utilizó el software STATA 13.

**Tabla 1. Comparación de variables clínicas entre grupos categorizados por edad gestacional**

	23-27 semanas N = 72	28-30 semanas N = 127	31-34 semanas N = 109	p
Peso de nacimiento Media (desv. est)	925,5 (224,9)	1237 (273,2)	1484,9 (272,5)	0,000
Requerimiento de surfactante N (%)	48/71 (67,6)	60/126 (47,6)	17/106 (16,03)	0,000
Pequeño para EG N (%)	62/72 (86,1)	88/127 (69,2)	41/109 (37,6)	0,000
Eco cerebral anormal N (%)	16/69 (23,1)	16/125 (11,8)	11/102 (10,7)	0,06
Fondo de ojo anormal N (%)	10/64 (15,6)	1/117 (0,8)	7/78 (9,3)	0,001
SPO <sub>2</sub> continua anormal N (%)	11/50 (22)	9/98 (9,1)	3/69 (4,3)	0,007

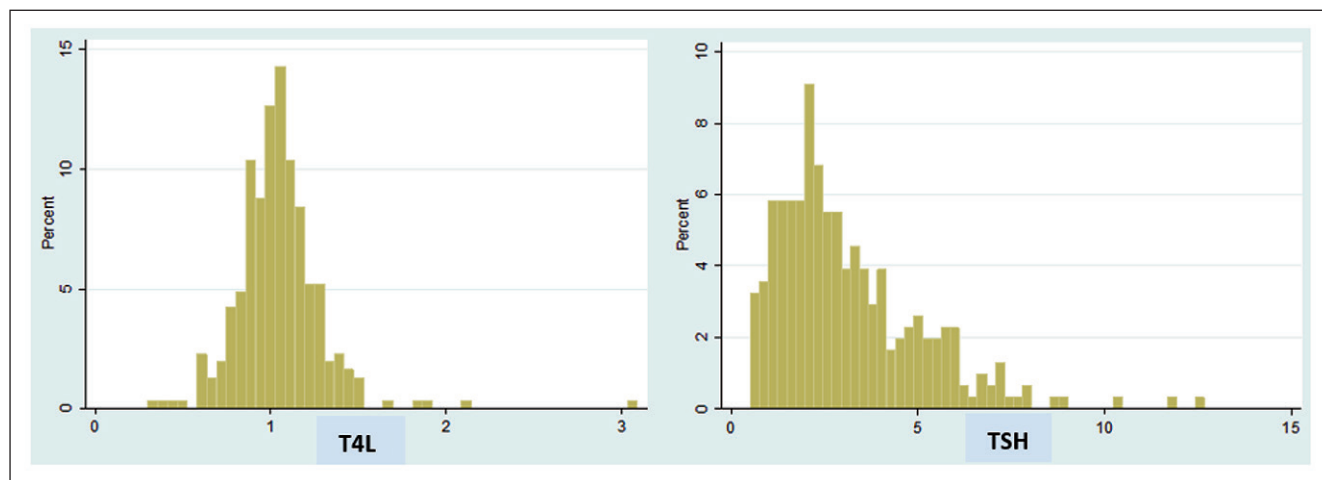
### Consideraciones éticas

El protocolo fue aprobado por el comité ético científico de la Universidad Mayor.

### Resultados

La muestra estuvo constituida por 308 recién nacidos, los que fueron categorizados en 3 grupos de acuerdo a la edad gestacional: 23 a 27 semanas, 28 a 30 semanas y 31 a 34 semanas. 10% (n = 31) de los recién nacidos incluidos se encontraban conectados a ventilación mecánica a los 15 días de edad cronológica, ninguno de los pacientes incluidos recibió drogas vasoactivas o corticoides en el período de toma de muestras. Los resultados de las principales variables clínicas analizadas se reportan en la tabla 1. Consideramos pequeño para la edad gestacional a los recién nacidos con peso menor a p10 según las tablas Alarcón-Pittaluga.

En la figura 1 se puede observar la distribución relativa de los valores de T4L y TSH para los 308 recién nacidos incluidos, ambas variables presentan distribuciones asimétricas. Observamos diferencias significativas en los valores medios y en la distribución de valores de T4L entre los grupos categorizados por edad gestacional. Estas diferencias no resultaron significativas en la distribución de valores de TSH por edad gestacional como se observa en la figura 2. Las medidas de posición y dispersión de los niveles de T4L y TSH para cada categoría y los resultados globales se reportan en la tabla 2. En nuestra muestra el percentil 25 de T4L fue de 0,75 ng/dl para el grupo de 23 a 27 semanas, 0,9 ng/dl para el grupo de 28 a 30 semanas y 1 ng/dl para el grupo de 31 a 34 semanas. El percentil 10 de T4L fue de 0,61 ng/dl para el grupo de 23 a 27 semanas, 0,81 ng/dl para el grupo de 28 a 30 semanas y 0,91 ng/dl para el grupo de 31 a 34 semanas.



**Figura 1.** Distribución relativa de los valores de T4L (ng/dl) y TSH ( $\mu$ IU/l) en 308 recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1.500 g al nacer.

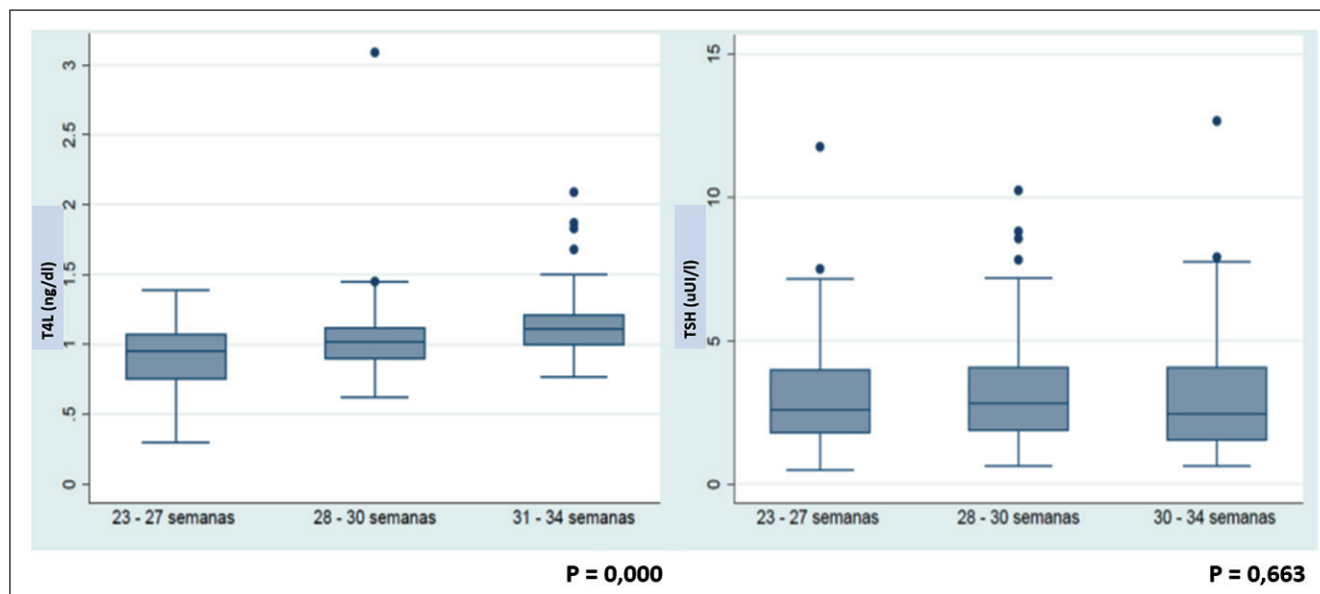


Figura 2. Gráfico de cajas, distribución de niveles de T4L y TSH.

Tabla 2. Distribución de niveles de T4L y TSH en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación o menores de 1.500 g al nacer

	23 – 27 semanas N = 72		28 – 30 semanas N = 127		31 – 34 semanas N = 109		total N = 308	
	T4L (ng/dl)	TSH (µUI/l)	T4L (ng/dl)	TSH (µUI/l)	T4L (ng/dl)	TSH (µUI/l)	T4L (ng/dl)	TSH (µUI/l)
Media	0,92	3,11	1,03	3,23	1,13	3,00	1,04	3,12
(Desv. Est)	(0,22)	(1,97)	(0,25)	(1,85)	(0,21)	(1,98)	(0,24)	(1,92)
p5	0,51	0,71	0,77	1,13	0,85	0,76	0,7	0,95
p10	0,61	1,04	0,81	1,33	0,91	1,08	0,79	1,16
p25	0,75	1,81	0,9	1,88	1	1,55	0,91	1,74
p50	0,95	2,59	1,02	2,82	1,11	2,46	1,03	2,62
p75	1,07	3,97	1,12	4,08	1,21	4,06	1,15	4,05
p90	1,19	5,92	1,28	5,8	1,41	5,56	1,29	5,8
p95	1,27	7,15	1,32	6,69	1,5	6,72	1,41	6,72

## Discusión

La determinación de T4L en recién nacidos prematuros muy prematuros y prematuros extremos es un cuidado estándar en las unidades neonatales nacionales y a nivel mundial, sin embargo existe controversia sobre cuáles son los niveles que se consideran normales en este grupo de recién nacidos, Adams (1995) en un estudio transversal de 104 recién nacidos prematuros, con mediciones a los 7 días de vida, reporta un valores promedio de T4L de 2,4 ng/dl para el rango de 31 a 33 semanas de edad gestacional, 2 ng/dl para el rango de 28 a 30 semanas y 1,4 para el rango de 25 a 27 semanas<sup>13</sup>. Williams (2004) en estudio prospectivo de 475 recién

nacidos prematuros, con mediciones de hormonas tiroideas de cordón y a los 7, 15 y 28 días, reporta valores promedio de T4L a los 15 días de vida de 2 ng/dl para el rango de 31 a 34semanas de edad gestacional, 1,6 ng/dl para el rango de 28 a 30 semanas y 1,4 para el rango de 23 a 27 semanas<sup>14</sup>. Nuestros resultados difieren de los estudios antes mencionados, al analizar los resultados de T4L y TSH en 308 recién nacidos prematuros, a los 15 días de edad cronológica, los valores promedios que reportamos son menores para cada rango de edad gestacional. Las razones de estas diferencias pueden explicarse principalmente por los diferentes ensayos de laboratorio utilizados en cada centro y los criterios de inclusión de los sujetos estudiados, nuestro estudio

incluye una muestra de prematuros menores de 30 semanas, mayor al de publicaciones previas<sup>13</sup>, nuestros datos muestran también una dispersión mucho menor a los datos publicados previamente. Junto a esto reportamos medidas de posición como el percentil 10 o el percentil 25 para tres categorías de edad gestacional a los 15 días de edad cronológica, las que presentan diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,000$ ), estos valores podrían utilizarse como punto de corte para determinar condiciones patológicas como la hipotiroxinemia transitoria del prematuro. Los valores promedios de TSH no muestran diferencias significativas entre las tres categorías de edad gestacional estudiadas, estos resultados coinciden con trabajos prospectivos previos<sup>15</sup>.

Los criterios utilizados para definir hipotiroxinemia y por lo tanto su prevalencia presentan importantes variaciones en estudios previos, la mayoría de estos considera un solo punto de corte independiente de la edad gestacional, Lee (2015) reporta una prevalencia de disfunción tiroidea de 12,2% en una muestra de 246 recién nacidos menores de 1.500g., considerando como punto de corte niveles de T4L  $< 0,7$  ng/dl y TSH  $< 20$  mIU/l<sup>6</sup>, Uchiyama (2015) reporta una prevalencia de 20% en una muestra de 500 pacientes menores de 30 semanas, considerando como punto de corte niveles de T4L  $< 0,8$  ng/dl y TSH  $< 10$  mIU/l<sup>7</sup> y finalmente, Lim (2014) reporta una prevalencia de 23,5% en una muestra de 196 recién nacidos menores de 1.500 g, considerando como punto de corte niveles de T4L menores de 0,8 ng/dl y TSH  $< 5,05$  mIU/l<sup>8</sup>. Nosotros observamos diferencias significativas en los valores promedio de T4L, percentil 25 y percentil 10 al categorizar por edad gestacional, otras publicaciones también sugieren el uso de puntos de corte de acuerdo a rangos de edad gestacional, Demirel (2013) reporta una prevalencia de 15,3% en una muestra de 124 recién nacidos menores de 35 semanas, utilizando puntos de corte de T4L categorizados por edad gestacional:  $< 0,6$  ng/dl para neonatos de 25 a 27 semanas,  $< 0,8$  ng/dl para neonatos de 28 a 30 semanas y  $< 1$  ng/dl para neonatos de 31 a 34 semanas<sup>9</sup>, los cuales coinciden con el percentil 10 de nuestros datos, excepto en el grupo de 31 a 34 semanas en el cual observamos un valor menor ( $p_{10} = 0,91$  ng/dl).

Identificamos algunas limitaciones de este estudio, en primer lugar, el estudio incluye pacientes de un solo centro, lo que puede limitar la capacidad de generalizar los resultados, en segundo lugar, el estudio se basa en datos retrospectivos almacenados en bases estadísticas, por lo que existen variables que no fue posible analizar como por ejemplo los niveles de triyodotironina, enfermedades tiroideas maternas, aplicar escalas de gravedad para los sujetos incluidos, entre otros.

En conclusión, establecimos la distribución de los niveles de T4L y TSH en nuestra población de recién nacidos muy prematuros y prematuros extremos, encontrando diferencias con estudios anteriores. Encontramos también diferencias significativas en el valor promedio, percentil 10 y 25 en tres rangos de edad gestacional, estos resultados podrían utilizarse como punto de corte para determinar condiciones patológicas como la hipotiroxinemia transitoria del prematuro y usarse como referencia para los objetivos terapéuticos. Nos parece necesario también complementar nuestros resultados con estudios prospectivos a largo plazo en la población estudiada.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Feingold S, Brown R. Neonatal Thyroid Function. *NeoReviews* 2010;11(11).
2. Hollanders JJ, Israëls J, van der Pal SM, Verkerk PH, Rotteveel J, Finken MJ; Dutch POPS-19 Collaborative Study Group. No Association Between Transient Hypothyroxinemia of Prematurity and Neurodevelopmental Outcome in Young Adulthood. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(12):4648-53.
3. Van Wassenaer AG, Kok JH, Dekker FW, de Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res.* 1997;42(5):604-9.
4. Forghani N, Aye T. Hypothyroxinemia and Prematurity. *NeoReviews* 2008;9(2).
5. Rose S, Brown R. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics.* 2006;117(6):2290-303.
6. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015;58(6):224-9.

7. Uchiyama A, Kushima R, Watanabe T, Kusuda S. Effect of l-thyroxine supplementation on infants with transient hypothyroxinemia of prematurity at 18 months of corrected age: randomized clinical trial. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015;28(1-2):177-82.
8. Lim G, Lee YK, Han HS. Early discontinuation of thyroxine therapy is possible in most very low-birthweight infants with hypothyroidism detected by screening. *Acta Paediatr.* 2014;103(3):e123-9.
9. Demirel U, Özek E, Bereket A, Demirel B, Topuzoğlu A, Akman İ. Does transient hypothyroxinemia influence metabolic bone disease of prematurity? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(18):1844-9.
10. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD001070.
11. Van Wassenaer AG, Briët JM, van Baar A, et al. Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. *Pediatrics.* 2002;110(3):534-9.
12. Scratch SE, Hunt RW, Thompson DK, et al. Free thyroxine levels after very preterm birth and neurodevelopmental outcomes at age 7 years. *Pediatrics.* 2014;133(4):e955-63.
13. Adams LM, Emery JR, Clark SJ, Carlton EI, Nelson JC. Reference ranges for newer thyroid function tests in premature infants. *J Pediatr.* 1995;126(1):122-7.
14. Williams FL, Simpson J, Delahunty C, et al; Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group. Developmental trends in cord and postpartum serum thyroid hormones in preterm infants. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5314-20.
15. Zhu L, Zhang X, He X, et al. Reference intervals for serum thyroid hormones in preterm hospitalized infants. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(5-6):463-7.