

Propuesta de programa de detección precoz de alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros durante el período neonatal

Proposal for a programme for the early detection of thyroid function disorders in premature infants during the neonatal period

Susana Ares Segura¹, Paula Casano-Sancho² y María Chueca Guindulain³,
en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología
Pediátrica (SEEP)

¹ Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

² Sección de Endocrinología Pediátrica, Institut de Recerca Pediàtrica, Hospital Sant Joan de Déu, Universidad de Barcelona, CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

³ Sección de Endocrinología Pediátrica, Complejo Hospitalario de Navarra, Pamplona, Navarra, España

Resumen

El programa de cribado o detección precoz del hipotiroidismo congénito es uno de los mayores avances logrados en pediatría. Las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo y la maduración cerebral, que continúan en la etapa neonatal. Las alteraciones de la función tiroidea en niños prematuros y con bajo peso en los primeros meses de vida originan lesiones irreversibles en el sistema nervioso central y son una de las causas más frecuentes y evitables de retraso mental. El diagnóstico en el período neonatal es difícil, por lo que requiere estudio analítico para poder efectuar el tratamiento adecuado.

La relevancia de este problema justifica su difusión a todas las áreas de pediatría. El objetivo principal es evitar el daño cerebral en estos pacientes. Otros aspectos para optimizar el desarrollo adecuado de estos niños con todos los controles periódicos necesarios y lograr la inclusión del diagnóstico de las alteraciones tiroideas durante la estancia en unida-

des neonatales y en los primeros meses de vida precisan implementar los recursos de los centros sanitarios y continuar avanzando según los conocimientos actuales.

En el presente documento nos centraremos en el cribado de los recién nacidos pretérmino (<32 semanas de gestación) o con muy bajo peso para la edad gestacional (1.000-1.500 g, muy bajo peso al nacer, o <1.000 g, peso extremadamente bajo al nacer) y la protocolización de la evaluación de la función tiroidea en prematuros.

Actualizamos los procedimientos diagnósticos, las pruebas imprescindibles y complementarias requeridas, la etiología y los diagnósticos diferenciales en esta patología.

Palabras clave: *Bajo peso. Cribado neonatal. Detección precoz. Función tiroidea. Hipotiroidismo congénito. Hormona estimulante de la tiroides. Prematuros. T₄ libre*

Introducción

En los recién nacidos prematuros y de bajo peso podemos encontrar con frecuencia alteraciones tiroideas, como la elevación tardía de la tirotrópina

Correspondencia:
Susana Ares Segura
Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España.

(TSH), la elevación transitoria de la TSH o la hipotiroxinemia. Estas alteraciones pueden ser transitorias o permanentes ⁽¹⁾.

La incidencia del hipotiroidismo congénito (HC) ha aumentado y se sitúa en torno a 1:1.400-1:1.700 de los recién nacidos vivos ⁽²⁾. En los últimos años se ha descrito un aumento de la incidencia de hipotiroidismo en los recién nacidos pretérmino que podría ser incluso mayor que los recién nacidos a término, que llega a 1 de cada 400 recién nacidos prematuros. Es difícil afirmar si este aumento es real o se debe a una mayor detección de casos de formas moderadas o transitorias.

Entre las causas de dicho incremento se encuentran la disminución ⁽³⁾ en los niveles de corte de la TSH en el cribado neonatal, la mayor supervivencia de los niños prematuros ⁽³⁾ y las estrategias para la detección de HC en los recién nacidos pretérmino. Existen diversos métodos de cribado; en la mayoría de los programas en España se incluye la TSH en papel de filtro, otros programas determinan la tiroxina T₄ (total) en papel de filtro y según su valor determinan la TSH, y hay programas que miden ambas de forma simultánea (TSH y T₄).

Problemas específicos en el niño prematuro y de muy bajo o extremadamente bajo peso

Elevación tardía de la tirotropina

Los pacientes prematuros (recién nacidos pretérmino) pueden presentar una elevación tardía de la TSH, y las concentraciones de TSH están dentro del rango del cribado neonatal. Hasta un 5-10% de los recién nacidos con bajo peso o muy bajo peso con HC podría tener un cribado normal a las 48 horas ⁽⁴⁾.

Sobre la elevación tardía de la TSH en los prematuros, existe desconocimiento y se debate sobre si se

trata de una forma transitoria por inmadurez del eje o bien son formas moderadas de HC permanentes.

Al respecto, existen recomendaciones internacionales para la detección del HC.

Se han publicado datos tras la implementación de programas específicos de reevaluación de función tiroidea en recién nacidos pretérmino ⁽⁵⁻⁷⁾.

Dada la alta incidencia de alteraciones en estos pacientes y la posible repercusión en su evolución, parece razonable recomendar realizar una reevaluación de la función tiroidea y hacer seguimiento, dado que actualmente se desconoce la repercusión a largo plazo de la detección o el tratamiento en estos casos.

Elevación transitoria de la tirotropina

La hipertirotropinemia transitoria puede deberse a diferentes factores: enfermedad tiroidea materna (fármacos antitiroideos, traspaso de anticuerpos-TRAB maternos), mutaciones (mutación heterocigota en DUOX-2 o en el receptor de la TSH), exposición prenatal/posnatal a un exceso de yodo (povidona yodada, contrastes yodados), zonas con déficit de yodo o relacionadas con la situación de gravedad o utilización de fármacos descritos en la tabla 1 ⁽¹⁾.

En los últimos años, la mejora en los tratamientos y el manejo de la enfermedad perinatal (esteroides prenatales, ventilación no invasiva, menor uso de medicamentos, etc.) ha disminuido la incidencia de la hipotiroxinemia del prematuro y la hipertirotropinemia tardía en los prematuros extremos ⁽⁸⁾.

La elevación persistente, pasadas las dos primeras semanas de vida, de la TSH > 10 mU/L, o la T₄ libre < 0,8 ng/dl son criterios para su tratamiento, reconocidos en la mayoría de los consensos. Los valo-

Tabla 1. Medicamentos y fármacos utilizados en neonatología que influyen en la función tiroidea.

Acción	Fármaco
Disminuyen o aumentan la secreción de la hormona tiroidea	Dopamina Glucocorticoides Octreótido
Disminuyen la secreción de la TSH	Yodo en la piel Contrastes yodados
Disminuyen la concentración de la TBG	Glucocorticoides
Desplazan del sitio de unión a las proteínas	Furosemida
Aumentan el metabolismo hepático	Fenobarbital, Fenitoína

TBG: globulina fijadora de tiroxina; TSH: tirotropina.

res intermedios de TSH entre 6 y 10 mU/L son más controvertidos y dependen de diversos factores; por tanto, el tratamiento será consensuado entre el médico y los padres. En el recién nacido, la persistencia de TSH > 10 mU/L tras el mes de vida, según el consenso publicado por la European Thyroid Association⁽⁸⁾, sería subsidiario de tratamiento hasta los 3 años, con reevaluación posterior. Se recomienda realizar pruebas de imagen (ecografía o gammagrafía ¹³¹I o ⁹⁹Tc) para definir si existe una anomalía estructural que apoyara el diagnóstico de HC permanente. La identificación de alteraciones genéticas asociadas a esta hipertirotropinemia también ayuda a tomar la decisión de tratamiento y a prever la historia natural de la enfermedad.

Hipotiroidismo del prematuro

Los recién nacidos prematuros presentan con mayor frecuencia hipotiroidismo (niveles de T₄/T₄ libre bajos, TSH normal); durante las primeras semanas de vida, se observa hasta en el 50% de < 28 semanas de gestación y es más marcada cuanto más inmaduro o grave esté el niño⁽⁹⁾.

La mayoría de los casos son transitorios, pero en la fase inicial puede ser difícil para el clínico distinguir si se trata de una forma de hipotiroidismo secundario o terciario (hipotalámico-hipofisario) o un déficit de globulina fijadora de tiroxina. Asimismo, no existe evidencia científica suficiente que confirme que el tratamiento con L-tiroxina de la hipotiroidismo del prematuro mejore el desarrollo cognitivo a largo plazo⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En un trabajo reciente⁽¹³⁾ se analizaron 20 artículos sobre el impacto de la hipotiroidismo en el neurodesarrollo y siete ensayos aleatorizados sobre tratamiento sustitutivo con L-tiroxina entre 1981 y 2016. Algunos datos sugieren que la sustitución podría ayudar a los prematuros extremos. Otros trabajos han encontrado relación entre los niveles de T₄/triiodotironina y la evolución clínica (mortalidad, complicaciones cardiovasculares, etc.), aunque la relación causal es difícil de demostrar^(14,15).

La recomendación sería iniciar tratamiento ante la hipotiroidismo que se asocie a elevación de la TSH > 10 mU/L o bien sea persistente (T₄ libre < 0,8 ng/dl en dos determinaciones separadas 1-2 semanas), e individualizar en los pacientes de más riesgo, como los prematuros < 28 semanas o < 1.000 g, sobre todo en los que padecen enfermedad grave (Tabla 2)⁽¹⁾.

Hemos de distinguir la hipotiroidismo transitoria de los casos que sugieran alteración hipotalámico-hipofisaria. Pensaremos en un HC central cuando nos encontremos una T₄ libre baja persistentemente y

una TSH baja o normal, otros déficits hipofisarios (panhipopituitarismo congénito), en los que pueden observarse hipoglucemias neonatales prolongadas, micropene o criptorquidia bilateral, e ictericia prolongada, además de presentar alteraciones en la morfología de la hipófisis (neurohipófisis ectópica/ausencia o hipoplasia de adenohipófisis/alteraciones del tallo hipofisario/anomalías de la línea media, como displasia septoóptica).

También podríamos estar ante el diagnóstico de hipotiroidismo central aislado, cuya incidencia es baja, 1 de cada 30.000 recién nacidos, y no está cubierto en el cribado neonatal realizado con la TSH.

Tabla 2. Patología neonatal asociada a alteraciones de las concentraciones de tiroxina.

• Enfermedad de la membrana hialina
• Displasia broncopulmonar
• Sepsis precoz y tardía
• Síndrome de aspiración meconial
• Neumotórax
• Asfixia
• Hipertensión pulmonar persistente
• Enterocolitis necrosante
• Ductus arterioso persistente

Protocolización de la evaluación de la función tiroidea en recién nacidos pretérmino

Una vez analizadas las peculiaridades de la función tiroidea en los niños pretérmino, se intuye la necesidad de realizar el cribado del hipotiroidismo de una manera diferente de la que se hace en el recién nacido a término (Figura 1).

Por ello, el protocolo que sugerimos para la detección de disfunción tiroidea en pacientes recién nacidos pretérmino ≤ 32 semanas o < 1.500 g sería⁽¹⁶⁻¹⁸⁾:

- Se propone hacerlo a las dos semanas de vida o a las dos semanas del primer cribado, repetir a las cuatro y 10 semanas, y posteriormente en el momento del alta o cuando alcancen 1.500 g^(17,18). Además, en los ≥ 1.500 g se aconseja repetir si permanecen críticamente enfermos.

Se realizará idealmente con TSH y T₄ libre en sangre venosa o TSH en papel de filtro en los centros que pudieran realizarlo.

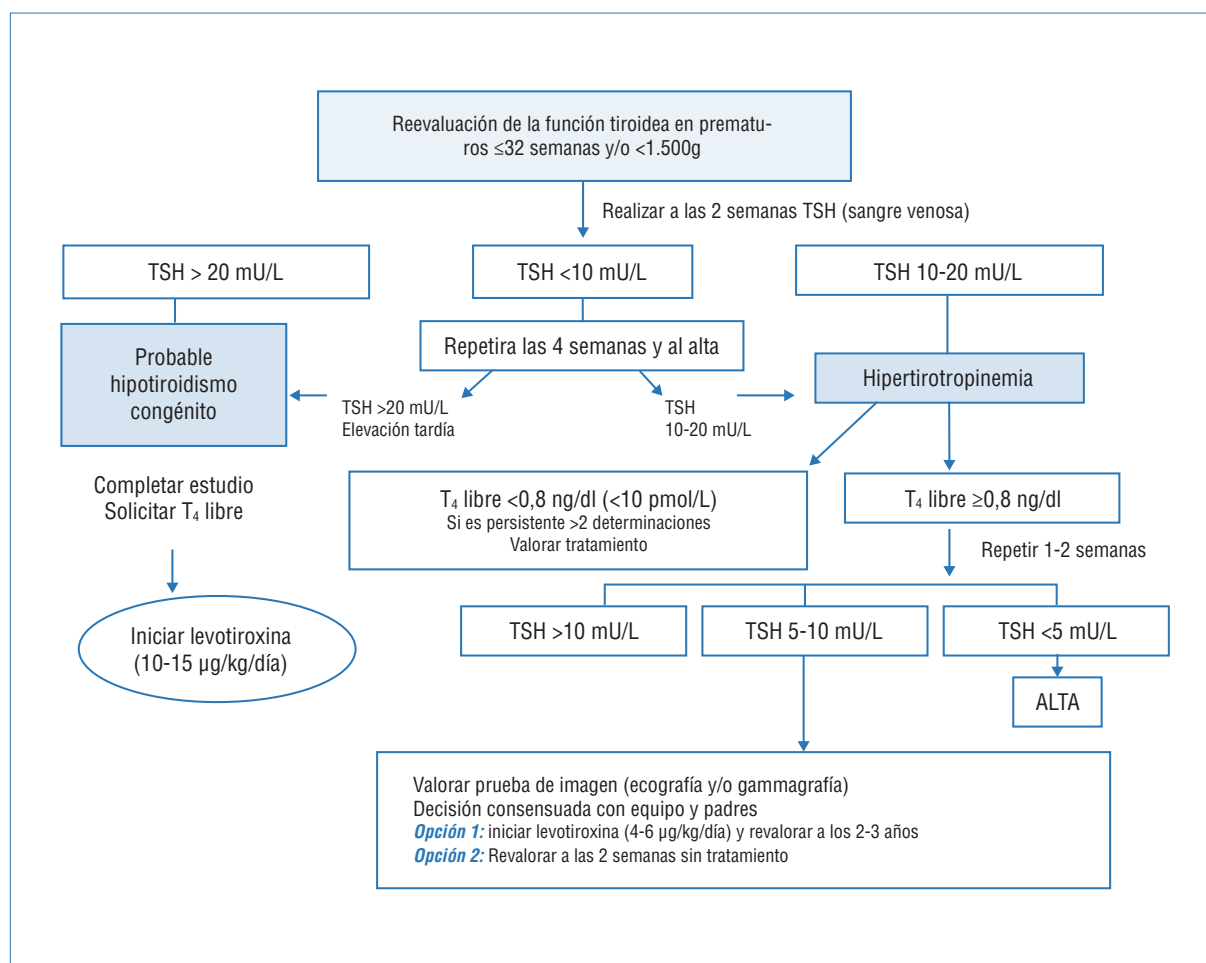


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de la evaluación de la función tiroidea en prematuros ⁽¹⁾.

La decisión de seguimiento o tratamiento se hará según el algoritmo propuesto (Figura 1).

Se deben evaluar los factores de riesgo, por lo que resulta importante conocer el uso de medicación que pueda interferir con la función tiroidea, la utilización de povidona yodada o de contrastes yodados.

b. Los pacientes con alteraciones a las dos semanas:

- Requieren tratamientos si la TSH venosa es > 20 mU/L. Se completa el estudio con valor de T₄ libre, pero de forma independiente, el paciente debe iniciar tratamiento, y se recomienda realizar pruebas de imagen con gammagrafía (con o sin test de perclorato) o ecografía tiroidea, o bien con ambas.
- Requieren reevaluación si la TSH venosa está entre 10 y 20 mU/L; dado que algunas formas son transitorias, se aconseja la repetición del control en 1-2 semanas y, ante la persistencia, valorar el tratamiento.

Ante la persistencia de alteraciones tiroideas, TSH entre 5 y 10 mU/L a las 3-4 semanas de vida o antes del alta, se recomienda ampliar los estudios (pruebas de imagen, tiroglobulina) y valorar la realización de tratamiento con levotiroxina, con re-evaluación a los 2-3 años de vida, o bien antes en los casos en los que las dosis requeridas de levotiroxina sean tan bajas como < 3 µg/kg/día, teniendo en cuenta que muchas de estas formas van a ser alteraciones transitorias ⁽¹⁹⁾.

Conclusiones

1. Los recién nacidos pretérmino (≤32 semanas) o muy bajo peso (<1.500 g) son un grupo de pacientes con riesgo de presentar disfunción tiroidea. Las concentraciones normales de TSH en la prueba de cribado durante los primeros días de vida en prematuros no descartan la presencia de HC.
2. Dado el riesgo de falsos negativos en el cribado de HC y la probabilidad de disfunción tiroidea, sugerimos repetir la determinación analítica.

ca a las dos semanas de vida, a las cuatro semanas, cuando alcance los 1.500 g o en el momento del alta.

3. Las concentraciones de T_4 total y libre deberían volver a los niveles normales después de 2-8 semanas en los niños de bajo peso (28-32 semanas de gestación ó 1.000-1.500 g) y de 4-12 semanas en los niños con extremado bajo peso (<28 semanas o <1.000 g).
4. Los estudios actuales no permiten recomendar el tratamiento de forma sistemática en los prematuros con hipotiroxinemia transitoria. La recomendación sería iniciar tratamiento en los casos en que la hipotiroxinemia se asocie a elevación de la TSH > 10 mU/L o sea persistente, e individualizar en los prematuros de mayor riesgo con enfermedad grave.
5. Un nivel de TSH \geq 20 mU/L, junto con cualquier nivel de T_4 libre, se considera HC y precisa tratamiento con dosis de 10-15 ug/kg/día.
6. Valores de TSH entre 10 y 20 mU/L con T_4 libre normal precisan revaloración, ampliar el estudio por un endocrinólogo (con pruebas de imagen) y valorar el tratamiento ante su persistencia.

Bibliografía

1. Ares Segura S, Casano-Sancho P, Chueca Guindulain M, en representación del Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP). Evaluación de la función tiroidea en el recién nacido pretérmino o de muy bajo peso. *Anales de Pediatría* 2021; 95: 277.e1-8.
2. McGrath N, Hawkes CP, McDonnell CM, Cody D, O'Connell SM, Mayne PD, et al. Incidence of congenital hypothyroidism over 37 years in Ireland. *Pediatrics* 2018; 142: e20181199.
3. Mandel SJ, Hermos RJ, Larson CA, Prigozhin AB, Rojas DA, Mitchell ML. Atypical hypothyroidism and the very low birthweight infant. *Thyroid* 2000; 10: 693-5.
4. Chung HR. Screening and management of thyroid dysfunction in preterm infants. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2019; 24: 15-21.
5. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Thyroid-stimulating hormone reference ranges for preterm infants. *Pediatrics* 2019; 144: e20190290.
6. McGrath N, Hawkes CP, Mayne P, Murphy NP. Optimal timing of repeat newborn screening for congenital hypothyroidism in preterm infants to detect delayed thyroid-stimulating hormone elevation. *J Pediatr* 2019; 205: 77-82.
7. Kaluarachchi DC, Allen DB, Eickhoff JC, Dawe SJ, Baker MW. Increased congenital hypothyroidism detection in pre-term infants with serial newborn screening. *J Pediatr* 2019; 207: 220-5.
8. Lazarus J, Brown RS, Daumerle C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European Thyroid Association Guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014; 3: 76-94.
9. Kanike N, Davis A, Shekhawat PS. Transient hypothyroidism in the newborn: to treat or not to treat. *Transl Pediatr* 2017; 6: 349-58.
10. Ares S, Quero J, Diez J, Morreale de Escobar G. Neurodevelopment of preterm Infants born at 28 to 36 weeks of gestational age: the role of hypothyroxinemia and long-term outcome at 4 years. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011; 24: 897-902.
11. La Gamma EF, van Wassenae AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, et al. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of < 28 weeks' gestation. *Pediatrics* 2009; 124: e258-68.
12. Van Wassenae-Leemhuis A, Ares S, Golombek S, Kok J, Paneth N, Kase J, et al. Thyroid hormone supplementation in preterm infants born before 28 weeks gestational age and neurodevelopmental outcome at age 36 months. *Thyroid* 2014; 24: 1162-9.
13. Uchiyama Å, 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: 177-82.
14. Unuvar T, Demir K, Åbaci A, Buyukgebiz A, Bober E. The role of initial clinical and laboratory findings in infants with hyperthyrotropinemia to predict transient or permanent hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013; 5: 170-3.
15. Korkmaz G, Özçetin M, Çağ Y, Yükselmiş U, Öngel V, Işık O. Thyroid function in healthy and unhealthy preterm newborns. *Afri Health Sci* 2018; 18: 378-83.

16. Jung JM, Jin HY, Chung ML. Feasibility of an early discontinuation of thyroid hormone treatment in very-low-birth-weight infants at risk for transient or permanent congenital hypothyroidism. *Horm Res Paediatr* 2016; 85: 131-9.
17. Yahyaoui R, Jiménez-Machado R, López Siguero JP. Propuesta de pauta en cribado neonatal de hipotiroidismo congénito en grandes prematuros. *An Pediatr (Barc)* 2020; 92: 46-51.
18. Woo HC, Lizarda Å, Tucker R, Mitchell ML, Vohr B, Oh W, et al. Congenital hypothyroidism with a delayed thyroid-stimulating hormone elevation in very premature infants: incidence and growth and developmental outcomes. *J Pediatr* 2011; 158: 538-42.
19. Van Trotsenburg AS, Stoupa A, Léger J, Rohrer TR, Peters C, Fugazzola L, et al. Congenital hypothyroidism: a 2020 consensus guideline update. An Endo-European Reference Network (ERN) initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology. *Thyroid* 2020; 31: 387-419.