

Controversias: Utilidad del tratamiento con hormona tiroidea en el gran prematuro

Susana Ares Segura

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid.

Introducción

El porcentaje de supervivencia global de los neonatos de peso extremadamente bajo al nacer (EBPN <1.000 g) ha aumentado en los últimos años. Cada vez es más frecuente que los niños de 23 y 24 semanas sobrevivan y ha aumentado el número absoluto de pacientes con un alto riesgo de discapacidad a largo plazo. La patogénesis del daño cerebral en recién nacidos de EBPN es multifactorial ⁽¹⁻³⁾. En los últimos años se han publicado estudios en los que se demuestra un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatal asociada con bajos niveles séricos de T₄, T₄ libre y T₃ en los neonatos prematuros ⁽⁴⁻⁸⁾. Si no se tiene en cuenta, se detecta y se corrige la deficiencia de la hormona tiroidea fetal intraútero o durante la infancia se producen secuelas neurológicas y retraso mental. Una marcada reducción de

la T₄ por debajo de 4 mg/dl (<52 nM/L) en estos pacientes se asocia con una mortalidad del 50% y un nivel por debajo de 2 mg/dL (26 mM/L) con una mortalidad cercana al 80%. El manejo en la clínica de la hipotiroxinemia transitoria del prematuro (THOP) también requiere una evaluación detallada. La definición de THOP, en relación al nivel de T₄ para su diagnóstico, no ha sido aun establecida. Se han publicado siete ensayos de tratamiento con suplementos de T₄ o T₄ + T₃ hasta la fecha con regímenes de tratamiento diferentes y resultados contradictorios (Tabla 1) ⁽⁹⁾. Los ensayos con más casos, más controlados y más tiempo de seguimiento son los de Aleid van Wassenaer *et al.*, en los que ha constatado una mejora en las puntuaciones del test Bayley de desarrollo mental en niños nacidos con menos de 27 semanas de edad de gestación ^(3,10-14). Actualmente se considera que son necesarios más

Tabla 1. Alteraciones del neurodesarrollo encontradas en varios estudios de niños con THOP.

Estudio	Tamaño de la muestra	Definición de THOP	Deficiencias cognitivas a 18-24 meses	IQ déficit a otras edades	Alteraciones neurológicas
Lucas 1996	N = 226 < 1.850 g	T ₃ < 0.3nMol/L (20% de la población de estudio)	8.3 puntos por debajo Bayley* IQ (18 m)	<6,6 puntos en CI (WISC*) a los 8 años	13 casos de parálisis cerebral (PC) Mortalidad x4
Meijer 1992 Den Ouden 1996	N = 944 < 32 sem + < 1.500 g	T ₄ < 3 SD's bajo la media (de la población de estudio)	2.97 x frecuencia de deficiencias neurológicas	30% en fracaso escolar (9 años) por cada SD ↓ en T ₄	30% ↑ en alteraciones neurodesarrollo (5 años) por cada SD ↓ en T ₄
Reuss 1996	N = 466 <33 semanas < 2.000 g	T ₄ < 2.6 SD's Bajo la media (15% de la población)	6.8 por debajo de Bayley (24 meses)	8.4 por debajo 7.1 puntos por debajo TVPS* (6 años)	3.6-4.4-x riesgo de PC A los 2 años 4.9 x probabilidad de PC a los 6 años

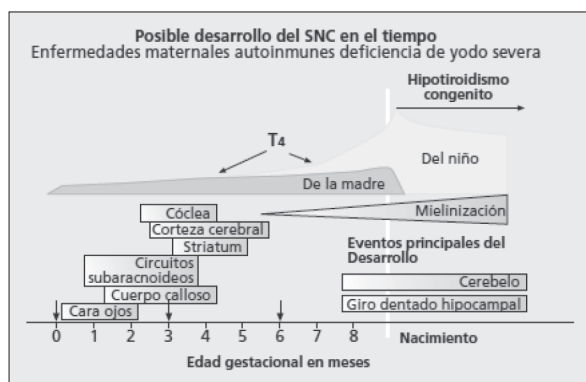
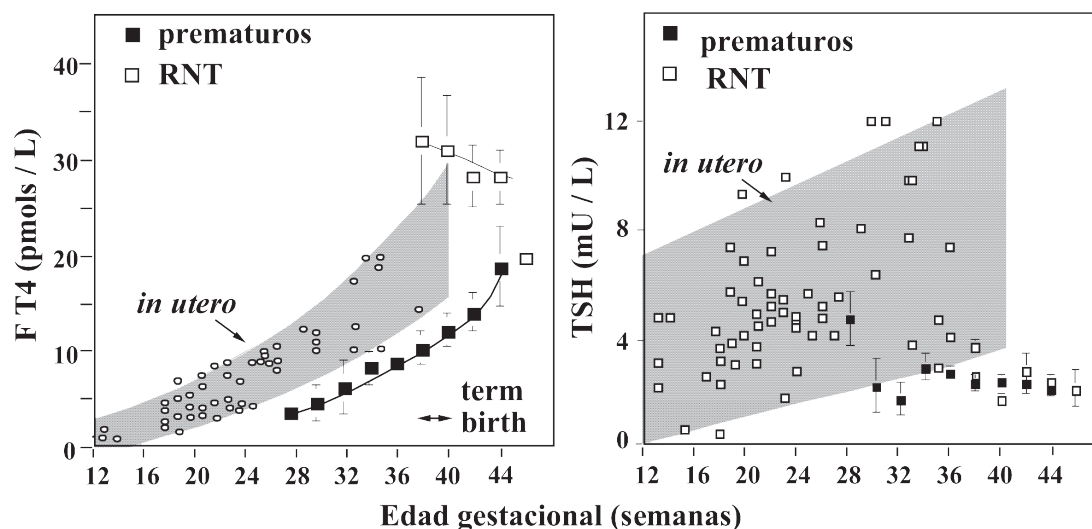


Figura 1. Esquema en el que se superponen los cambios en el aporte de hormonas tiroideas durante la vida intrauterina y en el período posnatal inmediato, con el comienzo de importantes fases del desarrollo del cerebro humano en los distintos trimestres. En la parte superior se representa la cantidad de T4 que necesita el feto y que es totalmente de origen materno hasta la mitad de la gestación, siendo de origen materno y fetal a partir de entonces.

estudios en este grupo muy vulnerable de neonatos de EBPN. La adaptación postnatal de la función tiroidea se superpone, en el recién nacido prematuro, con una inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis,

la falta de TRH procedente de la placenta, así como una interrupción de la fuente materna de hormonas tiroideas y yodo (Fig. 1). No sólo son los niveles en sangre de cordón umbilical de la TBG, T4 total y T4 libre y de T3 menores en los niños prematuros, también el pico fisiológico de TSH neonatal es menor y los niveles de la hormona tiroidea caen a su punto más bajo alrededor de 1 semana después del parto (15-18). Las concentraciones de T4 total son bajas como consecuencia de la disminución de la síntesis, el aumento de la depuración metabólica, o de una baja unión a proteínas y la inmadurez de la síntesis de la globulina (TBG), la proteína transportadora principal de la hormona tiroidea. La disminución de los niveles de TBG y la unión a T4 parece ser debida a la morbilidad neonatal, y la administración por vía intravenosa de lípidos de la nutrición parenteral, la utilización de medicamentos que afectan a la función tiroidea (Tabla 2, panel A y panel B) (1,2,3, 14, 17). Los datos disponibles sugieren que los neonatos prematuros (23-27 semanas de edad de gestación) son el grupo con mayor riesgo y más probabilidades de beneficiarse de los suplementos de hormona tiroidea. Es necesario subrayar que el concepto de intervención en THOP es más consistente con la idea de complementar un sistema hor-

T4 libre y TSH en prematuros y recién nacidos versus fetos



datos de fetos de: Thorpe-Beeston et al. NEJM 324: 532-536, 1991

Datos de recién nacidos de: Ares et al. JCEM 82:1704-1712, 1997

Figura 2. Las concentraciones séricas de T4 libre (FT4) de los prematuros de 27 a 36 semanas de gestación en los diferentes momentos después del nacimiento, no sólo son más bajas que las de los recién nacidos a término de igual edad posmenstrual, sino que son claramente inferiores a las concentraciones que hubiesen tenido de seguir desarrollándose in útero. La TSH sérica de los prematuros es igual que la de los recién nacidos a término, pero notablemente inferior a la que hubiesen tenido in útero.

Tabla 2. Panel A: Factores causales de las alteraciones transitorias de la función tiroidea en el recién nacido inmaduro.

1) Interrupción brusca del aporte materno de yodo y de T4 y de TRH desde placenta.
2) La respuesta adaptativa del eje tiroideo ante la interrupción de la circulación placentaria es insuficiente.
3) Desarrollo incompleto del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides: Insuficiente secreción de TRH Respuesta tiroidea inmadura a la TSH Menor retención tiroidea del yodo ingresado. Yodación ineficiente de la tiroglobulina hasta la semana 34. Menores niveles circulantes de TSH, T4, FT4, T3 y FT3 Baja concentración de globulina transportadora de T4 Desarrollo insuficiente de las desyodasas, especialmente de la hepática 5' D-I Conversión periférica de T4 en T3 disminuida
4) Frecuencia elevada de morbilidad grave y frecuentemente multiorgánica, y administración de múltiples terapéuticas con influencias en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Desnutrición postnatal frecuente.
5) Imprecisión en los aportes de yodo. Deficiencia o exceso.

Panel B: Efectos de algunas medicaciones sobre la función tiroidea.

MEDICACIÓN	METABOLISMO	FUNCIÓN TIROIDEA
Dopamina > 1 mcg / kg / min	Disminución secreción de TSH	Disminución TSH Disminución secreción hormonas tiroideas
Fenobarbital	Aumento del metabolismo de T ₄	Disminución de T ₄ y FT ₄ Aumento de secreción de TSH en pacientes tratados con T ₄
Glucocorticoides (dosis altas)	Disminución de: secreción de TSH, conversión de T ₄ a T ₃ y de TBG	Disminución de T ₄ , T ₃ y TSH
Furosemida	Disminuye unión de T ₄ a TBG	Disminución de T ₄ , aumento de FT ₄
Heparina	Activa la lipoprotein lipasa y aumenta la concentración en plasma de ácidos grasos libres	Desplaza la T4 de la TBG y aumenta la T4 libre
Octeótrido		Disminución secreción hormonas tiroideas
Sulfato ferroso	Inhibición de absorción intestinal de L-T ₄ oral	Disminución de: T ₄ , FT ₄ y aumento de TSH Requerimientos aumentados de FT ₄ en hipotiroidismo

monal por lo demás normal, aunque de desarrollo inmaduro, que con la administración del tratamiento para una enfermedad reconocida, como es el caso en el hipotiroidismo congénito. Teniendo en cuenta el número de nacidos en España menores de 28 semanas de gestación, su supervivencia del 70% y que aproximadamente el 12% de los supervivientes presentan alteraciones en el neurodesarrollo y PC^(2,3) el tratamiento con hormona tiroidea, podría teóricamente, conducir a la prevención de cientos de casos de parálisis cerebral en este grupo gestacional^(2,3).

¿Cuáles son las concentraciones “normales” de hormonas tiroideas en los prematuros?

Hay múltiples estudios de las concentraciones fisiológicas en los recién nacidos a término disponibles

para evaluar la eficacia de la suplementación hormonal. En teoría, la mejor guía para dirigir la terapia parece ser la valoración de los niveles plasmáticos de varios componentes del eje tiroideo hormonal, para alcanzar valores similares a los recién nacidos sanos a término que rara vez desarrollan THOP y tienen el neurodesarrollo normal. Este objetivo sería una T4 en suero de 50 a 180 nM/L (es decir, 4 a 14 mg/dl) y una T4L de 10 a 35 pmol/L. En cada ensayo, la suplementación THOP, la TSH es notablemente suprimida, a niveles inferiores a los que presentan durante el desarrollo normal en el útero.

Conseguir unos valores similares parece un objetivo razonable (0,4 a 4,0 mUI / l), a pesar de que nunca será tan alta como son los niveles de TSH fetal intrauterina (Fig. 2).

¿Suplementar con T4 o terapia combinada T4 + T3?

La principal función de T4 es como sustrato para la conversión a la hormona activa, T3 circulante, por MDI, tipo I (principalmente en el hígado) y niveles tisulares de T3 por MDI tipo II (sobre todo el cerebro). Alrededor del 20% de la T3 circulante es, en realidad, secretada por la glándula tiroides. Aleid van Wassenae *et al.* demostraron que la suplementación únicamente con T4 suprime la T3 sérica en recién nacidos prematuros y que una sola dosis de T3 al día, seguida por infusión continua de T4 se asocia con un aumento sostenido en el T3^(12, 34, 78, 79). La suplementación combinada de T4 + T3 puede ser beneficiosa en cuanto a la maduración y/o función de los tejidos extraneurales como el corazón, los pulmones y el tracto gastrointestinal que utilizan directamente la T3.

¿Cuál sería la dosis suplementaria o terapéutica?

Las dosis de T4 necesarias están por definir. Extrapolando los datos de los estudios en un adulto de

70 kg (con una tasa de producción de la hormona tiroidea normal) para desarrollar la dosis de T4 y T3 para un recién nacido (en base al área de superficie corporal), la intervención requeriría aproximadamente 4-6 mg/kg/d de T4 y 0,3-1 mg/kg/d de T3⁽³⁾.

¿En bolo o en infusión continua?

Una dosis diaria más baja de T4 y un ritmo sostenido de la infusión puede "imitar" la producción endógena de hormonas y producir menor supresión de TSH^(2, 3).

¿A qué grupo de edad gestacional y qué duración de tratamiento?

Estudios previos han suplementado con T4 durante 42 días (Tabla 3). En los niños más pequeños y más enfermos se ha demostrado una mayor duración y disminución de los niveles circulantes de hormona tiroidea^(2, 3, 16, 18). Teniendo en cuenta que los neonatos de EBPN pueden estar enfermos durante varias semanas se deduce de los datos disponibles, que la suplementación de 4 a 6 semanas sería apropiada para abarcar el período de vulnerabilidad máxi-

Tabla 3. Datos publicados en varios estudios de intervención para tratamiento de THOP.

Estudio	Nº en cada grupo	Eligibilidad	Dosis/día	Duración de tratamiento	RR	Otros efectos	Diferencia en CI
Schonberger 1981	45,55	< 37 sem o < 2.200g	25 µg T ₄ + 5 µg T ₃	1 sem	0.23*	RR = 0.65 para Ventilación mec/CPAP*	no estudiado
Chowdry 1984	11,12	26-28 sem	10-15 µg T ₄ /kg	6-7 sem	0.45	No efectos en crecimiento	Bayley MDI +11.4
Amato 1988	18,18	< 34 sem	50 µg T ₄	2 dosis: 1h y 24h	1.0	No efectos en necesidad de O ₂	no estudiado
Amato 1989	22,22	< 32 sem	50 µg T ₃	q 12h x 2 d	1.0	pico FIO ₂ 58% vs 78%*	no estudiado
Vanhole 1997	20,20	< 31 sem	20 µg/kg T ₄	2 sem	--	No efectos en necesidad de O ₂ ni TA	no estudiado
Van Wassenae 1997	100	< 30 sem	8 µg T ₄ /kg	6 sem	0.67	No efectos en sepsis, FIO ₂ , PDA o lesiones cerebrales. RR de alteraciones en neurodesarrollo = 0.53 (NS)	MDI -3.4 en niños tratados < 27 sem**
Smith 2000	18,29	<32 sem	10 µg T ₄ /kg IV 20 µg T ₄ /kg PO	3 sem	1.0	No efectos en displasia broncopulmonar, daño cerebral, necesidad O ₂ o ventilación mecánica	no estudiado

ma, seguida de una fase de monitorización intensiva de la función tiroidea, ajustando la necesidad o no de suplementación según el perfil hormonal sérico de forma individualizada.

¿Cuáles son las recomendaciones de yodo y cómo debe suplementarse?

El aporte de yodo a través de la placenta durante la gestación es interrumpido por el parto prematuro, antes de que el tiroides fetal haya podido almacenar cantidades suficientes de yodo para la síntesis de hormonas y afrontar el aumento de las necesidades en el periodo neonatal. Las fuentes exógenas de yodo son: la leche materna, las fórmulas artificiales y en menor medida la nutrición parenteral. Se considera adecuado un aporte de alrededor de 30 mg/kg/d para los niños nacidos con menos de 37 semanas de gestación. Ares *et al.* sugieren que el aumento de la ingesta de yodo en la dieta podría mejorar los niveles circulantes de las hormonas, pero puede no ser suficiente para eliminar la THOP ^(17, 20).

Control clínico de la función tiroidea del inmaduro

Desde 1995, la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica (SEEP) recomienda realizar una extracción de sangre para el cribado del hipotiroidismo a los 14 días de vida en los recién nacidos en circunstancias especiales: Recién nacidos con peso al nacimiento inferior a 1.500 gr, recién nacidos con patología neonatal grave y los que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea, recién nacidos con nutrición parenteral exclusiva, recién nacidos en los que se han utilizado desinfectantes yodados y cirugía mayor o que han recibido contrastes yodados en el periodo neonatal (radiología con contrastes o cateterismo cardíaco). En la descripción de las alteraciones transitorias de la función tiroidea quedó justificada la necesidad de realizar nuevos controles de laboratorio para conocer el estado de la función tiroidea en momentos biológicamente diferentes de un mismo paciente.

Reflexiones y perspectivas de futuro.

En teoría, el tratamiento de THOP por sí sola podría llevar a la prevención en cientos de casos de discapacidad grave en este grupo. Puesto que todos los estudios previos no han podido demostrar la necesidad de tratar debido al tamaño de la muestra y la preocupación de que un tratamiento excesivo en sí es un riesgo, la intervención a todos los prematuros de bajo peso no se recomienda en este momento como práctica clínica habitual. Por otro lado, si un médico tuviera que elegir el tratamiento para un paciente, le recomendamos seguir un protocolo estructurado de base hospitalaria para complementar la producción endógena, utilizando dosis bajas,

suplementando con yodo oral y sin suprimir la liberación de TSH. Esto sería la aproximación más correcta, teniendo en cuenta el riesgo-beneficio, evitando intervenciones aleatorias, mientras se desarrollan ensayos más amplios que permitan resolver este dilema en los servicios de neonatología.

Bibliografía

1. Van Wassenaer A.G, Kok JH, Endert E, de Vijlder JJM. Thyroxine supplementation to infants of less than 30 weeks gestational age decreases plasma triiodothyronine concentrations. *Eur J Endocrinol.* 1998; 139:508-515.
2. La Gamma F; Aleid G van Wassenaer; Sergio G Golombek; Gabriella Morreale de Escobar; Joke H Kok; Jose Quero; Susana Ares; Nigel Paneth; Delbert Fisher. Neonatal Thyroxine Supplementation for Transient Hypothyroxinemia of Prematurity: Beneficial or Detrimental? *Treatments in Endocrinology* 2006, Volume 5 (6): 335-347.
3. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Ares S, Golombek SG, Kok JH, Quero J, Hong T, Rahbar MH, de Escobar GM, Fisher DA, Paneth N. Phase 1 trial of 4 thyroid hormone regimens for transient hypothyroxinemia in neonates of <28 weeks' gestation. *Pediatrics.* 2009 Aug; 124(2):e258-68. Epub 2009 Jul 5.
4. 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
5. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at 5 and 9 years in a national cohort of preterm and low birth weight infants. *Pediatr Res* 1996;39:142-145.
6. 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.
7. Reuss ML, Paneth N, Pinto JA, Lorenz JM, Susser M: The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurological development at 2 years of age. *N Eng J Med* 1996;334:821-827.
8. Pop VJ, Brouwers Ep Vader HL, Vulsma T, van Baar Al, de Vijder JJ: Maternal hypothyroxinemia during early pregnancy and subsequent child development - 3 year follow-up, *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59:282-288.

9. Osborne DA. Thyroid hormone for preventing neurodevelopment impairment in preterm infants. *Review Cochrane Library*, Issue 4, 2001 (<http://www.thecochranelibrary.com>).
10. Vanhole C, Aerssens P, Naulaers G. L-thyroxine treatment of preterm newborns: clinical and endocrine effects. *Pediatr Res* 1997;42:87.
11. Chowdry P, Scanlon JW, Auerbach R, Abassi V. Results of a controlled double-blind study of thyroid replacement in very-low-birth-weight premature infants with hypothyroxinemia. *Pediatrics* 1984;73:301-305.
12. Schonberger W, Grimm W, Emmrich P, Gempp W. Reduction in mortality rate in premature infants by substitution of thyroid hormones. *Eur J Pediatr* 1981;135:245-253.
13. Amato M, Guggisberg C, Schneider H. Postnatal triiodothyronine replacement and respiratory distress syndrome of the preterm infant. *Horm Res* 1989;32:213-217.
14. van Wassenae AG, Kok JH, de Vijlder JJM, Briet JM, Smit BJ, Tamminga P, van Baar A, Dekker FW, Vulsma T. Effects of thyroxine supplementation on neurological development in infants born at less than 30 weeks gestation. *N Engl J Med* 1997;336:21-26.
15. Thorpe-Beeston JG, Nicolaides KH, Felton CV, Butler J, McGregor AM. Maturation of the secretion of thyroid hormone and thyroid stimulating hormone in the fetus. *New Engl J Med* 1991;324:532-536.
16. Fisher DA. Thyroid function in premature infants: the hypothyroxinemia of prematurity. *Clin Perinatol* 1998;25:999-1014.
17. Ares S, Escobar-Morreale HF, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1704-1712.
18. Morreale de Escobar G, Ares S. The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:713-715.
19. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland M, Markiewicz M, Walters D. Pulmonary effects of triiodothyronine (T3) and hydrocortisone (HC) 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.
20. Delange F. Optimal iodine nutrition during pregnancy, lactation and the neonatal period. *Int J Endocrinol Metab* 2004; 2:1-12.