

# La hipotiroxinemia se asocia con el aumento del empleo de tratamientos de rescate en los recién nacidos a término sometidos a ventilación mecánica

Doyle J. Lim, MD<sup>c,e\*</sup>, Michelle Cantor Herring, DO<sup>b</sup>, Kathleen H. Leef, RN<sup>a</sup>, Jane Getchell, DPh<sup>e</sup>, Louis E. Bartoshesky, MD, MPH<sup>c,d,e</sup>, y David A. Paul, MD<sup>a,c,e</sup>

**OBJETIVO:** Pese a su frecuencia en los recién nacidos pretérmino, la hipotiroxinemia transitoria (HT) no se ha investigado exhaustivamente en los recién nacidos a término enfermos. Los objetivos de este estudio fueron investigar la tiroxina y la tirotropina séricas en neonatos a término enfermos, y determinar si existe alguna asociación entre las medidas de la función tiroidea y la evolución a corto plazo de los recién nacidos a término sometidos a ventilación mecánica.

**MÉTODOS:** La investigación consistió en un estudio prospectivo de observación y en un estudio retrospectivo de cohorte. En el estudio prospectivo se midió la tiroxina y tirotropina tras el parto en un grupo de recién nacidos a término enfermos (n = 38), y los resultados se compararon con los de un grupo de neonatos a término sanos (n = 18). Los recién nacidos del grupo enfermo recibieron ventilación mecánica, presión positiva continua en las vías respiratorias o presentaron convulsiones neonatales. La gravedad de la enfermedad se cuantificó mediante el *Score for Neonatal Acute Physiology* (SNAP). El estudio retrospectivo de cohorte incluyó a los neonatos a término que habían necesitado ventilación mecánica nacidos en un periodo de 5 años (n = 347). El estudio sistemático rutinario de la tiroxina se realizó el quinto día de vida. El diagnóstico de hipotiroxinemia transitoria correspondió a los recién nacidos con tiroxina inferior al 10% y tirotropina < 25 µU/ml. Se comparó la evolución clínica de los recién nacidos con hipotiroxinemia transitoria con el de los neonatos sin ella.

**RESULTADOS:** En el estudio prospectivo, los recién nacidos del grupo enfermo mostraron unos valores de tiroxina menores al quinto día de vida respecto a los neonatos del grupo sano (11,7 ± 4,9 frente a 18,9 ± 5,4 µg/dl; p < 0,01), y el 34% de los recién nacidos del grupo enfermo tuvo unos valores de tiroxina < percentil 10, comparado con el 6% de los neonatos

del grupo sano (p = 0,03). La tiroxina, al quinto día de vida, mostró una correlación inversa con el SNAP (R = -0,52; p < 0,01).

En el estudio retrospectivo, el 21% de los recién nacidos sometidos a ventilación mecánica desarrolló hipotiroxinemia transitoria, y fueron sometidos a tratamiento con óxido nítrico inhalado, ventilación a alta frecuencia, vasopresores y parálisis farmacológica más a menudo, de forma estadísticamente significativa, que los carentes de hipotiroxinemia transitoria. Además, los neonatos con hipotiroxinemia transitoria tuvieron unas probabilidades estadísticamente mayores de fallecer o necesitar el traslado a un centro de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que los recién nacidos sin ella.

**CONCLUSIÓN:** Nuestros datos demuestran que, de forma similar a los recién nacidos pretérmino, los neonatos a término desarrollan una hipotiroxinemia transitoria. Los recién nacidos a término con esta alteración necesitan intervenciones de rescate más intensivas, incluyendo el óxido nítrico inhalado y el traslado a un centro de ECMO. Sin embargo, no se demostró si los valores de T<sub>4</sub> son un marcador o un mediador de la evolución clínica.

La hipotiroxinemia transitoria (HT), caracterizada por una baja concentración sérica de tiroxina (T<sub>4</sub>) y valores normales de tirotropina (TSH), es un hallazgo común en los recién nacidos prematuros<sup>1,2</sup>. La HT también está asociada con una serie de malos resultados en los recién nacidos pretérmino, como la muerte, la hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular y la parálisis cerebral<sup>1,3,4</sup>. También se ha demostrado la correlación inversa entre los valores de T<sub>4</sub> en los recién nacidos prematuros y la gravedad de la enfermedad<sup>5,6</sup>. Pese a la frecuente asociación de los bajos valores de T<sub>4</sub> y la mala evolución en los neonatos pretérmino, la hipotiroxinemia se ha estudiado con menor exhaustividad en los recién nacidos a término. Está demostrado que en los neonatos a término con asfixia perinatal y baja puntuación de Apgar a los 5 min se observa una reducción de los valores de la hormona tiroidea después del nacimiento<sup>7-9</sup>. De forma similar, los recién nacidos sometidos a cirugía cardíaca desarrollan un síndrome de enfermedad eutiroides<sup>10</sup>. Que sepamos, no se ha investigado la hipotiroxinemia en los neonatos a término sometidos a ventilación mecánica.

<sup>a</sup>Department of Pediatrics, Division of Neonatology, Cristiana Care Health Services, Newark, DE. <sup>b</sup>Department of Neonatology, North Shore Medical Center, Miami, FL. EE.UU. <sup>c</sup>Department of Pediatrics, Thomas Jefferson University, Philadelphia, AP. EE.UU. <sup>d</sup>State of Delaware, Public Health Laboratory, Smyrna, DE. Turquía. <sup>e</sup>Department of Pediatrics, duPont Hospital for Children, Wilmington, DE. <sup>\*</sup>Department of Pediatrics Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania. EE.UU.

Este estudio fue diseñado para responder a 2 preguntas: ¿desarrollan hipotiroxinemia los recién nacidos a término enfermos? y ¿se asocia la hipotiroxinemia de los recién nacidos a término enfermos que necesitan ventilación mecánica con alguna diferencia en la evolución a corto plazo?

## MÉTODOS

Esta investigación constó de 2 componentes: un estudio prospectivo de observación y un estudio retrospectivo de cohorte. Los recién nacidos se consideraron a término, en ambas partes del estudio, si nacieron con 37 o más semanas de gestación. Todos los recién nacidos ingresaron en la unidad de observación o en la de cuidados intensivos neonatales del Cristiana Hospital, una unidad regional de cuidados intensivos de nivel III que asiste a niños nacidos intra (90%) y extramuros. El hospital ofrece óxido nítrico inhalado y ventilación de alta frecuencia; sin embargo, no ofrece oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Los recién nacidos que necesitan ECMO se trasladan a otra institución. El Comité de Ética de Cristiana Care Health Services aprobó ambas partes del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de los recién nacidos incluidos en el estudio prospectivo.

### Estudio prospectivo de observación

El período de inclusión fue del 1 de agosto de 2000 al 31 de julio de 2001. Los recién nacidos pertenecían a 2 grupos. El grupo de estudio, o grupo enfermo, constó de recién nacidos a término ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Los neonatos de este grupo tenían  $\geq 37$  semanas de gestación, necesitaban ventilación mecánica o presión positiva continua en las vías respiratorias o tenían convulsiones neonatales. Los neonatos con anomalías congénitas significativas fueron excluidos del grupo enfermo. El grupo de control constó de recién nacidos sanos de  $\geq 37$  semanas de gestación, ingresados en la unidad de observación durante un período  $< 4$  h, pero no en la unidad de cuidados intensivos neonatales. Los recién nacidos excluidos del grupo sano fueron los afectados de anomalías congénitas significativas y los diagnosticados de cualquier alteración que desembocara en la necesidad de cuidados intensivos, como sepsis, sospecha de sepsis, necesidad de catéter intravenoso permanente, hipoglucemia con necesidad de administración parenteral de glucosa, dificultad respiratoria o necesidad de oxígeno suplementario. Todos los neonatos del grupo sano fueron asistidos en la planta de niños sanos tras este breve período de observación y posteriormente se dieron de alta a su domicilio al mismo tiempo que su madre. Para cuantificar la gravedad de la enfermedad se calculó la puntuación de la fisiología neonatal aguda (*Score for Neonatal Acute Physiology* [SNAP]) en los neonatos de ambos grupos<sup>11</sup>.

Antes de la primera hora de vida, y simultáneamente con la primera determinación rutinaria de laboratorio, se tomó sangre para determinar la  $T_4$  total y la TSH a los neonatos de ambos grupos. La sangre se obtuvo mediante punción arterial, venosa o de talón, según fuera oportuno. Al tomarla simultáneamente con la determinación rutinaria de laboratorio, ninguno de los recién nacidos se sometió a punciones realizadas sólo para el estudio. La sangre tomada en el grupo sano fue, por lo general, adicional a un hemograma por la existencia de factores de riesgo de sepsis bacteriana o para monitorizar la glucosa sérica por la presencia de factores de riesgo de hipoglucemia.

La  $T_4$  de seguimiento se obtuvo, en ambos grupos, al quinto día de vida y formó parte del State of Delaware Newborn Screening Program. En ese momento se determinó la  $T_4$  total a los neonatos de ambos grupos. Sólo se midió la TSH de los neonatos al quinto día de vida si la  $T_4$  total era  $<$  percentil 10 de los neonatos estudiados por el Estado de Delaware ese día. A efectos del estudio, la definición de HT correspondió a la ya efectuada para los recién nacidos pretérmino<sup>1</sup>:  $T_4 <$  percentil 10 del estudio sistemático de ese día con valor normal de TSH ( $< 25$   $\mu$ U/ml). La  $T_4$  (media  $\pm$  desviación estándar) que definió el 10% durante el período de estudio fue  $9,03 \pm 0,2$   $\mu$ g/dl, con un

coeficiente de variación del 20%. Se tomó una nueva muestra, a las 2-4 semanas de edad, a todos los recién nacidos cuya  $T_4$  fuera  $<$  percentil 10 del día del estudio sistemático.

El análisis de potencia indicó que serían necesarios 51 pacientes para demostrar una diferencia de  $T_4$  de 5  $\mu$ g/dl entre los grupos sano y enfermo, con una desviación estándar de 5  $\mu$ g/dl, una potencia del 80% y un valor de significación de 0,05. Estaba previsto incluir el mismo número de recién nacidos en los grupos sano y enfermo. No obstante, por la lentitud de la inclusión en el grupo sano, el análisis final incluyó un número desproporcionado de recién nacidos en el grupo enfermo. El análisis estadístico consistió en el análisis unilateral de la varianza, prueba de la U de Mann-Whitney, prueba de la  $\chi^2$  y test de correlación de Pearson. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . Todos los datos se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar.

### Estudio retrospectivo de cohorte

Se incluyó a los neonatos nacidos a término entre el 1 de enero de 1997 y el 1 de enero de 2002 y sometidos a ventilación mecánica. Se excluyó a los recién nacidos con anomalías congénitas mayores, incluyendo la cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. El estudio tiroideo rutinario se realizó al quinto día de vida y formó parte del State of Delaware Newborn Screening Program. La HT correspondió, una vez más, a un valor de  $T_4$  igual o inferior al percentil 10 del día del estudio sistemático, con un valor normal de TSH ( $< 25$   $\mu$ U/ml).

El neonatólogo asistencial determinó la necesidad de apoyo vasopresor o inotrópico, parálisis farmacológica y surfactante exógeno. Se administró óxido nítrico inhalado a los recién nacidos con índice de oxigenación superior a 15, y se trasladó a un centro de ECMO a los neonatos con índice de oxigenación superior a 25, pese al tratamiento médico máximo. El cálculo del índice de oxigenación obedeció a la fórmula:  $FiO_2/PaO_2 \times$  presión media en las vías respiratorias. El equipo médico asistencial del niño no supo los resultados del estudio sistemático tiroideo neonatal de Delaware.

Se compararon los resultados clínicos de los recién nacidos con HT con los de los neonatos sin HT. El análisis estadístico consistió en ANOVA y la prueba de la  $\chi^2$ . Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0,05$ . Todos los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

## RESULTADOS

### Estudio prospectivo de observación

Durante el período de estudio nacieron 6.733 niños en el Cristiana Hospital. Setenta y cinco de ellos cumplieron los criterios de inclusión en el grupo enfermo. De estos 75 recién nacidos se incluyeron 38 tras el consentimiento informado de los padres. Durante el período de estudio, 22 neonatos cumplieron los criterios de inclusión en el grupo sano. De ellos se incluyó a 18 tras el consentimiento informado de los padres. No hubo diferencias entre los grupos respecto a la edad gestacional, el peso al nacimiento, la edad materna, la proporción de recién nacidos de bajo peso para la edad gestacional, el sexo, el modo de parto, las puntuaciones Apgar, la raza, la incidencia de corioamnionitis o la rotura prolongada de membranas (tabla 1). Como era de esperar por el diseño del estudio, los recién nacidos del grupo enfermo tuvieron mayor puntuación SNAP el día del nacimiento que los del grupo sano.

Los recién nacidos del grupo enfermo presentaron los siguientes diagnósticos: 13 (34%) enfermedad de la membrana hialina, 9 (24%) neumonía, 7 (18%) neumotórax, 5 (13%) taquipnea transitoria del recién nacido o retraso de la transición al ambiente extrauterino y

**TABLA 1. Demografía de los grupos del estudio prospectivo de observación. Los datos se muestran como media (DE) o n (%)**

|                                     | Sano<br>(n = 18) | Enfermo<br>(n = 38) | p      |
|-------------------------------------|------------------|---------------------|--------|
| Peso al nacimiento (g)              | 3.488 ± 457      | 3.408 ± 662         | 0,66   |
| Edad gestacional (semanas)          | 39,1 ± 1,1       | 38,4 ± 1,3          | 0,14   |
| Pequeño para la edad gestacional    | 0                | 5 (13%)             | 0,13   |
| Edad materna (años)                 | 28,4 ± 7,8       | 29,4 ± 5,7          | 0,59   |
| Sexo (V/M)                          | 11/6             | 30/8                | 0,26   |
| Puntuación de Apgar 1 min (mediana) | 8                | 7                   | 0,79   |
| Puntuación de Apgar 5 min (mediana) | 9                | 8                   | 0,64   |
| Corioamnionitis                     | 0                | 2 (5%)              | 0,35   |
| Rotura prolongada de membranas      | 0                | 1 (3%)              | 0,51   |
| Preeclampsia                        | 0                | 2 (5%)              | 0,35   |
| Cesárea                             | 7 (44%)          | 17 (55%)            | 0,44   |
| Puntuación SNAP                     | 1,1 ± 1,0        | 7,3 ± 5,1           | < 0,01 |

DE: desviación estándar; V: varones; M: mujeres; SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology.

**TABLA 2. Resultados tiroideos en el estudio prospectivo de observación. Los datos se muestran en forma de media (DE)**

|                        | Sano<br>(n = 18) | Enfermo<br>(n = 38) | p      |
|------------------------|------------------|---------------------|--------|
| <i>Nacimiento</i>      |                  |                     |        |
| T <sub>4</sub> (µg/dl) | 14,3 ± 4,5       | 12,5 ± 6,6          | 0,17   |
| TSH (µU/ml)            | 30,6 ± 23        | 22,5 ± 22           | 0,09   |
| <i>Día 5</i>           |                  |                     |        |
| T <sub>4</sub> (µg/dl) | 18,9 ± 5,4       | 11,7 ± 4,9          | < 0,01 |

DE: desviación estándar; T<sub>4</sub>: tiroxina; TSH: tirotropina.

4 (11%) convulsiones. Ningún recién nacido tuvo una sepsis demostrada por cultivos. De los neonatos del grupo enfermo, 32 (84%) recibieron ventilación mecánica, 6 (16%) presión positiva nasal continua en las vías aéreas, 16 (42%) surfactante exógeno y 5 (13%) apoyo con dopamina. Un recién nacido del grupo enfermo falleció antes del alta hospitalaria. Ninguno de los recién nacidos del grupo enfermo o del grupo sano fue diagnosticado de hipotiroidismo congénito.

No hubo diferencias de T<sub>4</sub> o TSH entre el grupo enfermo y el grupo sano en el momento del nacimiento. Sin embargo, al quinto día de vida, los neonatos del grupo enfermo tuvieron menor T<sub>4</sub> que los del grupo sano (tabla 2). El valor medio de TSH el quinto día de vida se determinó en 13 pacientes del grupo enfermo, y fue 5,3 ± 4,3 µU/ml. Sólo se midió la TSH al quinto día de vida en un recién nacido del grupo sano. Por ello no se pudo comparar la TSH en ese momento.

El quinto día de vida, 13/38 (34%) recién nacidos del grupo enfermo tuvieron una T<sub>4</sub> < percentil 10, por lo que fueron calificados de HT frente a 1 de 18 (6%) en el grupo sano (p = 0,03). Se repitió la determinación de T<sub>4</sub> y TSH a los 14 recién nacidos con hipotiroxinemia transitoria, y la T<sub>4</sub> se normalizó en todos ellos (datos no ofrecidos).

En el conjunto de la población, ni T<sub>4</sub> ni TSH mostraron correlación con el peso al nacimiento (tabla 3). La T<sub>4</sub> al nacer no estuvo correlacionada con la gravedad de

**TABLA 3. Correlaciones de tiroxina (T<sub>4</sub>) y tirotropina (TSH) en la cohorte prospectiva. Los datos de la tensión de oxígeno corresponden sólo al grupo enfermo. No se presentan las correlaciones de TSH al quinto día de vida porque sólo se midió a 14 recién nacidos en ese momento**

|                                                   | Correlaciones (R) con T <sub>4</sub> en el momento de |                    | Correlaciones (R) con TSH |
|---------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------------|---------------------------|
|                                                   | Nacimiento                                            | Quinto día         | Nacimiento                |
| Peso al nacimiento                                | 0,26                                                  | 0,1                | 0,28                      |
| SNAP                                              | -0,22                                                 | -0,52 <sup>a</sup> | -0,20                     |
| PaO <sub>2</sub> mínima durante la primera semana | 0,33                                                  | 0,12               | 0,46 <sup>a</sup>         |

<sup>a</sup>p < 0,05.

SNAP: Score for Neonatal Acute Physiology.

la enfermedad, cuantificada por el SNAP. Sin embargo, la T<sub>4</sub> al quinto día de vida mostró una correlación inversa con el SNAP. No hubo correlación entre SNAP y TSH al nacer.

En el grupo enfermo no hubo correlación entre la T<sub>4</sub>, al nacer o al quinto día de vida, y la mínima PaO<sub>2</sub> durante la primera semana de vida. La TSH al nacer se correlacionó con la mínima PaO<sub>2</sub> durante la primera semana de vida (tabla 3). Los recién nacidos que necesitaron apoyo con dopamina (n = 5) mostraron mayor T<sub>4</sub> tras el nacimiento (20,1 ± 9,5 frente a 11,4 ± 5,4 µg/dl; p < 0,01), pero menor T<sub>4</sub> al quinto día de vida (6,2 ± 2,5 frente a 12,6 ± 4,6 µg/dl; p < 0,01), que los recién nacidos del grupo enfermo que no necesitaron apoyo.

## Estudio retrospectivo de cohorte

Durante el período de estudio nacieron 32.410 niños en Cristiana Hospital. Entre ellos se identificó a 347 recién nacidos a término, sin anomalías congénitas mayores, que recibieron ventilación mecánica, y constituyeron la muestra de estudio. Los recién nacidos de la cohorte tenían los siguientes diagnósticos: 131 (38%) enfermedad de la membrana hialina, 64 (18%) neumotórax, 63 (18%) hipertensión pulmonar persistente del recién nacido, 38 (11%) aspiración meconial, 33 (10%) retraso en la transición al ambiente extrauterino o taquipnea transitoria, 26 (7%) neumonía, 6 (2%) sepsis demostrada por cultivo. Obsérvese que algunos recién nacidos tuvieron más de un diagnóstico, por lo que las cifras no suman el 100%.

Setenta y dos recién nacidos (21%) fueron diagnosticados de HT. No hubo diferencias de edad gestacional o de peso al nacimiento en los recién nacidos con HT, comparados con los libres de HT (tabla 4). Los recién nacidos con HT tuvieron más probabilidades de recibir óxido nítrico inhalado, ventilación de alta frecuencia, vasopresores y parálisis farmacológica que los recién nacidos sin HT (tabla 4).

## DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestra investigación es que los recién nacidos a término con enfermedad perinatal desarrollan hipotiroxinemia durante la primera semana de vida, hallazgo similar a lo observado habitualmente en los recién nacidos pretérmino<sup>1,2</sup>. Es importante seña-

TABLA 4. Comparación de la demografía y el resultado de los recién nacidos con y sin hipotiroxinemia transitoria (HT) en nuestro análisis retrospectivo de cohorte

|                                                  | HT<br>(n = 72) | Sin HT<br>(n = 275) | P      |
|--------------------------------------------------|----------------|---------------------|--------|
| Edad gestacional (semanas)                       | 38,5 ± 1,4     | 38,8 ± 1,4          | 0,11   |
| Peso al nacimiento (g)                           | 3.274 ± 575    | 3.375 ± 542         | 0,17   |
| Puntuación de Apgar 1 min<br>(mediana)           | 6              | 6                   | 0,8    |
| Puntuación de Apgar 5 min<br>(mediana)           | 8              | 8                   | 0,9    |
| Óxido nítrico inhalado                           | 17%            | 6%                  | < 0,01 |
| Ventilación de alta frecuencia                   | 26%            | 9%                  | < 0,01 |
| Vasopresores/inotropos                           | 36%            | 16%                 | < 0,01 |
| Parálisis farmacológica                          | 33%            | 14%                 | < 0,01 |
| Muerte, traslado a un centro<br>de ECMO, o ambas | 21%            | 9%                  | < 0,01 |
| Ventilación mecánica (días)                      | 4,8 ± 4,3      | 2,7 ± 4,0           | < 0,01 |
| Estancia hospitalaria (días)                     | 10,7 ± 6,5     | 8,0 ± 5,4           | < 0,01 |

lar que los recién nacidos a término con HT mostraron un aumento asociado en los días de ventilación mecánica, la estancia hospitalaria y el empleo de intervenciones de rescate, como el óxido nítrico inhalado y el traslado a un centro de ECMO.

En nuestro estudio prospectivo de observación tuvo HT el 34% del grupo enfermo y el 6% del grupo sano. Los bajos valores de  $T_4$  observados en nuestra población de estudio pueden tener importantes consecuencias clínicas. En los recién nacidos pretérmino, el HT se asoció con un aumento de la mortalidad y de la parálisis cerebral<sup>1,3</sup>. En nuestra población de recién nacidos a término, los afectados de HT necesitaron más intervenciones de rescate, incluyendo el óxido nítrico inhalado. Estos recién nacidos también necesitaron una ventilación mecánica más prolongada y una mayor estancia hospitalaria que los neonatos sin HT. Se sabe que la tiroxina es importante para el crecimiento y el desarrollo cerebral, y que la sustitución temprana de las hormonas tiroideas es importante para optimizar el resultado de los recién nacidos con hipotiroidismo congénito<sup>12</sup>. Pese a esta relación, no está demostrado que los recién nacidos pretérmino con hipotiroxinemia obtengan un beneficio a largo plazo de la sustitución tiroidea<sup>13</sup>.

Con nuestros datos, no podemos determinar si los bajos valores de  $T_4$  tienen importancia en la vía causal de la enfermedad perinatal o si son secundarios a ella. Como nuestro estudio sólo puede demostrar una asociación entre el HT y el curso clínico de los recién nacidos a término que necesitan ventilación mecánica no defendemos la sustitución con hormona tiroidea basándonos en nuestros datos. Es probable que el HT sea secundario a la gravedad de la enfermedad. El que los recién nacidos a término enfermos de nuestro estudio prospectivo tuvieran menores valores de  $T_4$  el quinto día de vida, pero no al nacer, apunta en esta dirección. La TSH al nacer mostró una correlación directa con la mínima  $PaO_2$  durante la primera semana. Con anterioridad, los recién nacidos a término con asfixia perinatal han mostrado valores similares de  $T_4$ ,  $T_4$  libre y TSH en sangre de cordón, pero menores valores de esta hormona a las 18-24 h de edad, que los recién nacidos de control<sup>9</sup>. Los recién nacidos que necesitaron apoyo con dopamina en nuestro estudio prospectivo de observación mostraron una reducción de  $T_4$  a los 5 días de vida, aunque tuvie-

ran mayores valores de  $T_4$  tras el nacimiento. Este hallazgo pudo reflejar un mayor grado de enfermedad o pudo ser secundario, ya que dopamina inhibe la liberación de TSH<sup>14</sup>. Así, la hipotiroxinemia observada en nuestra población de recién nacidos a término pudo no sólo estar relacionada con la gravedad de la enfermedad, sino ser modificada por el tratamiento clínico.

Sería necesario un ensayo clínico aleatorizado sobre recién nacidos a término que necesitan ventilación mecánica para determinar la existencia de beneficios del suplemento con hormona tiroidea en esta población. No obstante, todo ensayo futuro de sustitución tiroidea en recién nacidos a término debe desarrollarse con cuidado, por el riesgo de sobretratamiento. Estudios anteriores de hormona liberadora de TSH prenatal en recién nacidos pretérmino han demostrado un efecto nocivo sobre la evolución del desarrollo<sup>15,16</sup>. En el estudio sobre pretérminos de Van Wassenaer et al<sup>13</sup>, los recién nacidos de mayor edad de gestación que recibieron sustitución con tiroxina tuvieron peor resultado del desarrollo que los que recibieron placebo<sup>13</sup>. Los estudios sobre recién nacidos pretérmino han defendido la medición temprana de la función tiroidea que podría desembocar en la estrategia de tratar sólo a los recién nacidos con la mínima  $T_4$  en vez de tratar según los factores de riesgo como la edad gestacional o la necesidad de ventilación mecánica<sup>17</sup>. El tratamiento basado en la medición de la función tiroidea, en vez de en un factor de riesgo como la ventilación mecánica, probablemente fuera eficaz, porque sólo el 21% de los recién nacidos a término con ventilación mecánica de nuestro estudio tuvo HT. No obstante, serán necesarios futuros estudios sobre recién nacidos a término para determinar el valor de  $T_4$  que necesita de tratamiento de sustitución. En nuestro estudio, definimos el HT por un valor de  $T_4$  < 10%, que se basa en la pauta de estudio sistemático neonatal del estado y en estudios anteriores de HT en los recién nacidos pretérmino<sup>1</sup>. Sin embargo, es posible que esta definición estadística no refleje el límite funcional inferior de  $T_4$ , por lo que puede no ser el valor límite adecuado al que iniciar el tratamiento.

Larson et al<sup>18</sup> profundizaron recientemente en el posible significado clínico de la función tiroidea tras el nacimiento. Demostraron que los recién nacidos, de muy bajo peso al nacimiento o no, que necesitan cuidados intensivos corren mayor riesgo de desarrollar un hipotiroidismo congénito o un HT, identificado por el aumento tardío de la TSH<sup>18</sup>. No estudiaron la gravedad de la enfermedad, pero asociaron el empleo de dopamina y yodo con el aumento tardío de tirotrópina<sup>18</sup>. Ninguno de los recién nacidos de nuestros estudios, prospectivo o retrospectivo, mostró aumento tardío de TSH, circunstancia que pudo deberse al escaso número de neonatos. Es necesario estudiar a poblaciones más numerosas de recién nacidos a término que necesiten cuidados intensivos para determinar si la hipotiroxinemia observada en nuestra población de neonatos a término puede ser precursora de posteriores alteraciones de la función tiroidea, como el aumento tardío de tirotrópina y el hipotiroidismo que necesite tratamiento.

Nuestro estudio presenta una serie de importantes limitaciones. Se sabe que la  $T_4$  y la TSH muestran una oleada tras el nacimiento. Optamos por medir la  $T_4$  y la TSH en ese momento para determinar si las alteraciones

prenatales modifican la función tiroidea y si sus oleadas son distintas en los recién nacidos a término sanos y enfermos. No medimos otras hormonas tiroideas importantes en el estudio prospectivo de observación, como la  $T_4$  libre, la triyodotironina ( $T_3$ ), la TBG y la  $rT_3$  porque hubiera sido necesario tomar grandes cantidades de sangre de recién nacidos sanos. Aunque la forma biológicamente activa de la hormona es la  $T_3$ , la  $T_4$  total ha sido ampliamente estudiada en la población de muy bajo peso al nacimiento, y se ha encontrado constantemente asociada con la morbilidad y la mortalidad neonatal<sup>1,3,4,19</sup>. Además, en la población de pretérminos, la  $T_4$  libre mostró una estrecha correlación con la  $T_4$  total<sup>19</sup>. En los recién nacidos a término con bajas puntuaciones de Apgar se han encontrado bajos valores de  $T_4$  libre y total<sup>8</sup>. Nuevos estudios que investiguen la relación entre  $T_4$  libre y resultado en los recién nacidos a término pueden ayudar a determinar si el HT es una causa de la necesidad de mayor número de tratamientos de rescate en los neonatos que necesitan ventilación mecánica. Los recién nacidos sólo fueron elegibles para el grupo sano, que actuó como control, si se les debía extraer sangre por otra indicación clínica. La razón fue evitar punciones a recién nacidos por lo demás sanos. Por nuestro diseño del estudio, los recién nacidos del grupo sano tenían factores de riesgo de enfermedad neonatal o estaban levemente enfermos. Este diseño de estudio hubiera provocado una infravaloración de las diferencias entre los grupos de estudio. Sin embargo, ninguno de los recién nacidos del grupo sano presentó una enfermedad suficientemente grave como para necesitar cuidados intensivos, y la gran diferencia de SNAP entre los grupos enfermo y sano confirma que los 2 grupos mostraron una gran discrepancia respecto a la gravedad de la enfermedad. Muchos de los resultados medidos en el estudio retrospectivo de cohorte, como la necesidad de óxido nítrico inhalado o de apoyo vasopresor, se basan en decisiones de manejo clínico. Sin embargo, nuestros datos provienen de un solo centro con protocolos terapéuticos uniformes. Además, los clínicos que ordenaron los tratamientos de rescate como el óxido nítrico inhalado desconocían los resultados del estudio sistemático neonatal al tomar la decisión.

En resumen, nuestros datos demuestran que los recién nacidos a término con enfermedad perinatal tienen más probabilidades de desarrollar hipotiroxinemia que un grupo de neonatos sanos, y que los sometidos a ventilación mecánica que desarrollan HT tienen más probabilidades de necesitar intervenciones de rescate. Como los recién nacidos enfermos tienen más probabilidades de desarrollar HT que los sanos, nuestros datos indican que se debe tener en cuenta la gravedad de la enfermedad al interpretar los resultados del estudio sistemático neonatal durante la primera semana de vida. Al ser necesarias nuevas investigaciones, que incluyan la evolución a largo plazo, para determinar si los valores de  $T_4$  son un mediador o simplemente un marcador del estado clínico, no defendemos la sustitución con hormona tiroidea basándonos en nuestro estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Paul DA, Leef KH, Stefano JL, Bartosheksy L. Low serum thyroxine on initial newborn screening is associated with intraventricular hemorrhage and death in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;101:903-7.
2. Frank JE, Faix JE, Hermos RJ, et al. Thyroid function in very low birth weight infants: effects on neonatal hypothyroidism screening. *J Pediatr*. 1996;128:548-54.
3. Reuss ML, Paneth N, Pinto-Martin JA, Lorenz JM, Susser M. The relation of transient hypothyroxinemia in preterm infants to neurologic development at two years of age. *N Engl J Med*. 1996;334:821-7.
4. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Hypothyroxinemia of prematurity and the risk of cerebral white matter damage. *J Pediatr*. 1999;134:706-11.
5. Paul DA, Leef KH, Voss B, Stefano JL, Bartosheksy L. Thyroxine and illness severity in very low-birth-weight infants. *Thyroid*. 2001;11:871-5.
6. Van Wassenae AG, Kok JH, Dekker FW, De Vijlder JJ. Thyroid function in very preterm infants: influences of gestational age and disease. *Pediatr Res*. 1997;42:604-9.
7. Tahirovic HF. Transient hypothyroxinemia in neonates with birth asphyxia delivered by emergency cesarean section. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7:39-41.
8. Sak E, Akin M, Akturk Z, et al. Investigation of the relationship between low Apgar scores and early neonatal thyroid function. *Pediatr Int*. 2000;42:514-6.
9. Pereira DN, Procanoy RS. Effect of perinatal asphyxia on thyroid-stimulating hormone and thyroid hormone levels. *Acta Pediatr*. 2003;92:339-45.
10. Allen DB, Dietrich KA, Zimmerman JJ. Thyroid hormone metabolism and level of illness severity in pediatric cardiac surgery patients. *J Pediatr*. 1989;114:59-62.
11. Richardson DK, Gray JE, McCormick MC, Workman K, Goldmann DA. Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care. *Pediatrics*. 1993;91:617-23.
12. Timiras PS, Nzekwe EU. Thyroid hormones and nervous system development. *Biol Neonate*. 1989;55:376-85.
13. Van Wassenae AG, Kok JH, De Vijlder JJ, et al. Effects of thyroxine supplementation on neurologic development in infants born at less than 30 weeks' gestation. *N Engl J Med*. 1997;336:21-6.
14. Seri I, Somogyvary Z, Hovanyovszky S, Kiszal J, Tulassay T. Developmental regulation of the inhibitory effect of dopamine on prolactin release in the preterm neonate. *Biol Neonate*. 1998;73:137-44.
15. Crowther CA, Hiller JE, Haslam RR, Robinson JS. Australian Collaborative Trial of Antenatal Thyrotropin-Releasing Hormone: adverse effects at 12-month follow-up. ACTO-BAT Study Group. *Pediatrics*. 1997;99:311-7.
16. Briet JM, Van Sonderen L, Buimer M, Boer K, Kok JH. Neurodevelopmental outcome of children treated with antenatal thyrotropin-releasing hormone. *Pediatrics*. 2002;110:249-53.
17. Kantor MJ, Leef KH, Bartosheksy L, Getchell J, Paul DA. Admission thyroid evaluation in very-low-birth-weight infants: association with death and severe intraventricular hemorrhage. *Thyroid*. 2003;13:965-70.
18. Larson C, Hermos R, Delaney A, Daley D, Mitchell M. Risk factors associated with delayed thyrotropin elevations in congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2003;143:587-91.
19. Biswas S, Buffery J, Enoch H, Bland JM, Walters D, Markiewicz M. A 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;109:222-7.