

# PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE RECIÉN NACIDOS EN CIRCUNSTANCIAS ESPECIALES O ALTO RIESGO BIOLÓGICO EN RIESGO DE PRESENTAR DEFICIENCIA DE YODO Y/O ALTERACIONES DE LA FUNCIÓN TIROIDEA

Grupo de Trabajo de Tiroides de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica

(Versión noviembre 2015)

## INTRODUCCIÓN

Los trastornos tiroideos en el periodo neonatal, incluyen dos grandes grupos de trastornos funcionales: a) pérdida de la función tiroidea o hipotiroidismos congénitos (HC) cuya incidencia es de alrededor de 1 cada 2500 recién nacidos, y disfunciones tiroideas asociadas a la patología neonatal, a la inmadurez y a diversos factores neonatales, situación mucho más frecuente que la anterior (tabla 1).

Los prematuros tienen alteraciones de los parámetros de función tiroidea, si se comparan éstos con los valores encontrados en neonatos a término. Las alteraciones son tanto más frecuentes y marcadas cuanto mayor sea la prematuridad.

En los niños prematuros se observa un pico postnatal de TSH, pero este pico es menos marcado que en los neonatos a término. Por lo tanto, como valores de referencia se pueden utilizar los datos de niños a término. Se observan aumentos de T4 y T3 séricas, también menos pronunciadas cuanto mayor es la prematuridad. En los niños más inmaduros, las concentraciones de T4 y T3 disminuyen a niveles claramente inferiores a los que se encuentran en sangre de cordón, siendo el nadir tanto más bajo cuanto menor es la edad gestacional al nacimiento.

Como consecuencia, los neonatos prematuros tienen, comparados con los recién nacidos a término, concentraciones séricas bajas de T4, T4 libre y T3, tanto más cuanto más prematuro haya sido su nacimiento<sup>1-10, 12</sup>. Estas concentraciones se igualan paulatinamente cuando los niños alcanzan una maduración (edad postmenstrual) similar a la de los niños que nacieron a término. Las concentraciones de T3 son similares a las de los niños a término a la misma edad postmenstrual. Las alteraciones de los parámetros circulantes de función tiroidea son más marcadas cuando la ingesta de yodo es insuficiente<sup>13</sup>. Pero hay alteraciones que persisten incluso cuando la ingesta de yodo es comparable a la de los recién nacidos a término, y estas alteraciones se deben a la prematuridad<sup>1</sup>.

Estos casos pueden pasar desapercibidos en la prueba de cribado realizada durante los primeros días de vida, ya que en algunos hay un retraso en la subida de TSH, que puede deberse a inmadurez o a patologías no tiroideas. También puede ocurrir que el hipotiroidismo sea inducido por exceso de yodo después de que ya se haya realizado la prueba de cribado.

Los niños que necesitan valoración de la función tiroidea se presentan en la Tabla 1. La figura 1 presenta valores de referencia de utilidad para niños prematuros y a término.

## OBJETIVOS

En cada Unidad de Neonatología y en colaboración con Endocrinología infantil:

- Monitorizar la función tiroidea de los niños prematuros y recién nacidos de riesgo ingresados en las Unidades de Neonatología
- Detectar posibles alteraciones susceptibles de tratamiento médico.

El presente protocolo complementa la práctica habitual de toma de muestras establecida por los programas de Detección precoz del hipotiroidismo congénito

## Alteraciones de función tiroidea que pueden presentar los recién nacidos.

1. **Hipotiroxinemia:** se encuentran diferentes criterios, basados en estudios sobre la repercusión clínica que tienen concentraciones bajas de tiroxina en suero con valores de TSH normales.

Estudios en los últimos años indican que unas concentraciones de T4  $\ll 4 \mu\text{g} / \text{dl}$  ( $<52 \text{ nmol/l}$ ) en estos pacientes se asocia con una mortalidad del 50% y  $<2 \mu\text{g/dL}$  ( $26 \text{ nmol/L}$ ) con una mortalidad cercana al 80%. Los niños prematuros presentan variabilidad de las concentraciones de tiroxina según la edad gestacional. Se exponen los valores de referencia de tiroxina total y libre (figura 1).

2. **Hipertirotropinemia:** es la persistencia de concentraciones elevadas de TSH en las primeras semanas de vida con concentraciones de tiroxina normales
3. **Hipotiroidismo transitorio:** concentraciones bajas de tiroxina y elevadas de TSH en las primeras semanas de vida

Valores de tiroxina	
<b>Normal</b>	T4 libre $> 1 \text{ ng/dl}$ y/o T4 total $> 10 \mu\text{g} / \text{dl}$
<b>Hipotiroxinemia leve</b>	T4 libre $0,8-1 \text{ ng/dl}$ y/o T4 total $8,8-10 \mu\text{g} / \text{dl}$
<b>Hipotiroxinemia grave</b>	T4 libre $\leq 0,8 \mu\text{g} / \text{dl}$ y/o T4 total $\leq 8,8 \mu\text{g} / \text{dl}$

## Pautas de monitorización y seguimiento

1. En todos los niños hacer la primera prueba de cribado neonatal a las 48 horas de vida (TSH o TSH y T4 libre según comunidades)
2. En todos los  $<1500 \text{ g}$ : repetir determinación de TSH y T4 libre o T4 total en suero a los 15 días de vida y al alta.
3. De forma individual, hacer una determinación de TSH y T4 libre en cada niño con factores de riesgo (Tabla 1-4)
4. En cada determinación valorar las posibles circunstancias que contribuyen a las alteraciones de la función tiroidea e intentar corregir la causa subyacente.
5. Si existe alguna alteración repetir cada 7-15 días hasta la normalización de los parámetros
6. Si valores de TSH de  $5-10 \text{ mU/L}$ , valorar la T4
  - T4 Libre  $<0,8 \text{ ng/dl}$ : repetir en 24-48 horas
  - Si  $<0,8 \text{ ng/dl}$  en dos determinaciones, iniciar tratamiento ( $4-6 \text{ microg/kg/día}$ )
  - T4 libre  $0,8-1 \text{ ng/dl}$  repetir en 15 días
  - T4 libre  $>1 \text{ ng/dl}$  repetir al alta
7. TSH  $> 10 \text{ mU/L}$  en dos determinaciones: iniciar tratamiento, independientemente del valor de la T4L.
8. TSH entre  $6-20 \text{ mU/L}$  después de los 21 días: iniciar estudio endocrinológico

Según las guías de la Sociedad europea de endocrinología de 2014, en los lactantes mayores de 1 mes de vida en los que las concentraciones de TSH no se han normalizado, se recomienda el tratamiento con levotiroxina hasta los 3 años<sup>20</sup>.

9. Reevaluar el tratamiento cada 15 días o antes si el niño está clínicamente inestable

## **Prevención y tratamiento**

---

### **1. Asegurar los aportes de yodo**

Las recomendaciones mínimas para recién nacidos son 15 microgramos/ Kg/día. Las recomendaciones mínimas para prematuros son 30 microgramos/ Kg/día

Se recomienda que todas las madres lactantes reciban un suplemento de 200 microgramos al día para asegurar que la leche materna contenga suficiente yodo. No sobrepasar en ningún caso los 500 mcg al día

Las fórmulas para prematuros deben contener 20 microgramos de yodo por 100 ml

Las fórmulas de inicio deben contener 10 microgramos de yodo por 100 ml

### **2. Valoración de iniciar tratamiento con LT4**

La valoración de la necesidad o no de tratamiento se hará de forma individualizada según el perfil tiroideo y las circunstancias de cada niño.

En la mayoría de los casos, los niños con hipotiroidismo permanente o transitorio, o hipotiroidismo inducido por fármacos o exceso de yodo, deben recibir tratamiento hasta la normalización de los parámetros.

Las dosis de T4 de inicio recomendada es de 4-6 ug/kg/día.

Utilizar L-tiroxina sódica intravenosa en casos que no se pueda dar via oral o en comprimido triturado o gotas según la disponibilidad de cada hospital.

El objetivo será obtener unas concentraciones:

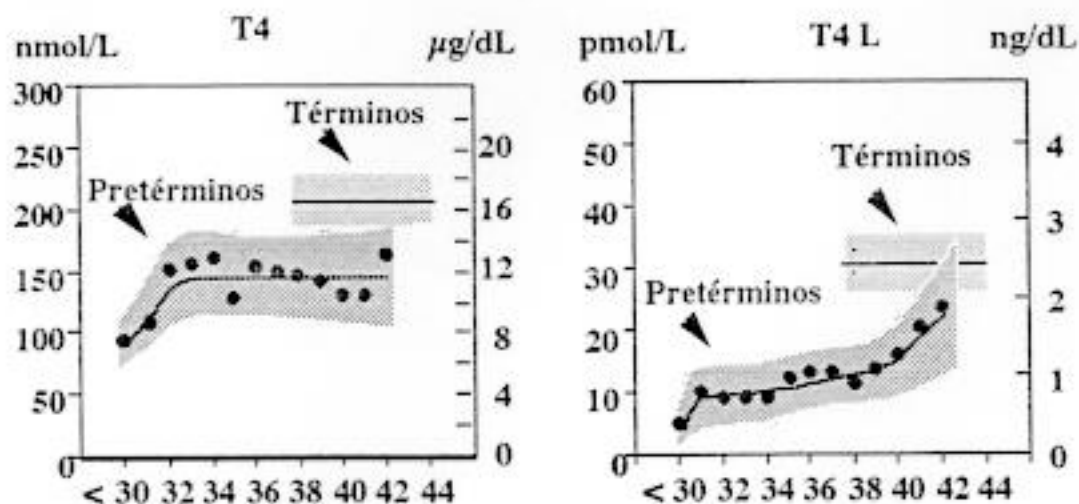
- T4 total en suero de 4-14 µg/dl
- T4 Libre de 0,8-2,7 ng/dl
- TSH 0,4-4 mIU/L

## REFERENCIAS

1. Ares S, Escobar-Monrreale HF, Quero J, Durán S, Presas MJ, Herruzo R, Monrreale de Escobar G. Neonatal hypothyroxinemia: Effects of iodine intake and premature birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1704-1712.
2. Ballabio M, Nicolini U, Jowett T, Ruiz de Elvira MC, Ekins RP, Rodeck CH. Maturation of thyroid function in normal human fetuses. *Clin Endocrinol (London)* 1989;31:565-571.
3. Cuestas RA. Thyroid function in healthy premature infants. *J Pediatr* 1978;92(6):963-967.
4. Cuestas RA. Thyroid function in premature infants with RDS. *J Pediatr* 1978;342:343-1978.
5. Delange F, Bourdoux P, Ermans AM. Transient disorders of thyroid function and regulation in preterm infants in *Pediatric Thyroidology*. F. Delange, D. A. Fisher, P. Malvoux (Eds.) S. Karger AG. Basel. (1985) 369-393.
6. Delange F, Dalhem A, Bourdoux P, Lagasse R, Glinoe D, Fisher DA, Walfish PG, Ermans AM. Increased risk of primary hypothyroidism in preterm infants. *J Pediatr* 1984;105:462-469.
7. Fisher DA, Hobel CJ, Garza RB S, Pierce CA. Thyroid function in the preterm fetus *Pediatrics*, 1970;46:208-216.
8. Fisher DA, Klein AH, Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med* 1981;304:702-712.
9. Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the term fetus *Pediatrics* 1969; 44:526-535.
10. Oddie TH, Fisher DA, Bernard B, Lam RW. Thyroid function at birth in infants of 30 to 45 weeks' gestation. *J Pediatr* 1977;90(5):803-806.
11. Hirano T, Singh G, Srinivasan G, Pildes R. Postnatal thyroid function in low birth weight infants: a cross-sectional assessment of free thyroxine and thyroid hormone binding globulin. *Eur J Pediatr* 1982;139:244-246.
12. John R, Bwnforth FJ. Serum free thyroxine and free triiodothyronine concentrations in healthy fullterm, preterm and sick preterm neonates. *Ann Clin Biochem* 1987;24:461-465
13. Uhnmann S, Marks KH, Maisels MJ, Friedman Z, Murray F, Kuhn HE, Kaplan M, Utiger R. Thyroid function in the preterm infant: a longitudinal assessment. *J Pediatr* 1978;92:968-973
14. Ares S, Quero J, Duran S, Presas MJ, Herruzo R, Morreale de Escobar G. Iodine content of infant formulas and iodine intake of premature babies: high risk of iodine deficiency. *Arch Dis Child (Fetal Neonatal)* 1994;71:F184-F19.
15. Kok JH. Thyroid function in preterm infants with and without respiratory distress syndrome. University of Amsterdam. Amsterdam. pp (1985)
16. Ares S, Pastor I, Quero J, Morreale EG. Thyroid complications, including overt hypothyroidism, related to the use of non-radiopaque silastic catheters for parenteral feeding in prematures requiring injection of small amounts of an iodinated contrast medium. *Acta Paediat* 1995;84:579-581
17. Down syndrome and thyroid function. Graber E1, Chacko E, Regelman MO, Costin G, Rapaport R. *J Pediatr*. 2014;164(6):1296-302

- 18 Vigone MC1, Caiulo S1, Di Frenna M1, Ghirardello S2, Corbetta C3, Mosca F2, Weber G4. Evolution of thyroid function in preterm infants detected by screening for congenital hypothyroidism. *J Pediatr*. 2014;164(6):1259-61.
- 19 LaFranchi SH. Screening preterm infants for congenital hypothyroidism: better the second time around. *J Pediatr* 2014;164(6):1259-6
- 20 van Vliet G, Vassart G. Monozygotic twins are generally discordant for congenital hypothyroidism from thyroid dysgenesis. *Horm Res* 2009;72(5):320.
- 21 Lazarus J1, Brown RS2, Daumerie C3, Hubalewska-Dydejczyk A4, Negro R5, Vaidya B6. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. *Eur Thyroid J* 2014;3(2):76-94.

**Figura I-** Valores medios de T4 y T4 libre circulantes en neonatos pretérmino, en función de la edad post-menstrual. Aparece asimismo el área que corresponde a los límites fiduciaros del 95 %. Estos pueden compararse con los límites fiduciaros correspondientes a neonatos a término.



**Tabla 1.** Recién nacidos (RN) en circunstancias especiales que se encuentren en riesgo de presentar deficiencia de yodo y/o alteraciones de la función tiroidea y que precisan monitorización de la función tiroidea durante el periodo neonatal

1. RN < 32 SG y/o peso al nacimiento < 1500 gr
2. RN < 37 SG, que precisen ingreso o cuidados especiales
3. RN con bajo peso para edad gestacional y crecimiento intrauterino restringido
4. RN con patología neonatal grave y los que precisan dosis altas de dopamina, dobutamina o medicamentos que puedan alterar la función tiroidea (Tabla 2)
5. RN con nutrición parenteral exclusiva
6. RN que presenten deficiencia de yodo (Tabla 3)
7. RN expuestos a exceso de yodo: 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 cardiaco) (Tabla 4)
8. RN con síndrome de Down u otras malformaciones mayores
9. Gemelos univitelinos
10. RN hijos de madres con patología tiroidea autoinmune que presenten anticuerpos bloqueantes o estimulantes durante la gestación
11. RN de gestación no controlada

**Tabla 2** Efecto de algunas medicaciones sobre la función tiroidea

MEDICACION	METABOLISMO	FUNCION TIROIDEA
Dopamina > 1 mcg / kg / min	↓ secreción de TSH	↓TSH ↓ secreción de hormonas tiroideas
Fenobarbital	↑ metabolismo de T <sub>4</sub>	↓T <sub>4</sub> y FT <sub>4</sub>
Glucocorticoide	↓ secreción de TSH	↓T <sub>4</sub> , T <sub>3</sub> y FT <sub>4</sub>
Furosemida	Disminuye unión de T <sub>4</sub> a TBG	↓T <sub>4</sub> y ↑ FT <sub>4</sub>
Heparinas	Activa la lipoprotein lipasa ↑ concentración de ácidos grasos libres en plasma	Desplaza la T <sub>4</sub> de la TBG y ↑ FT <sub>4</sub>
Octeótrido	↓ secreción de hormonas tiroideas	Hipotiroidismo yatrógeno
Sulfato ferroso	Inhibición de absorción intestinal de L-T <sub>4</sub> oral	↓T <sub>4</sub> y FT <sub>4</sub> ↑ TSH Requerimientos aumentados de FT <sub>4</sub> en Hipotiroidismo
Lípidos intravenosos	Disminuye unión de T <sub>4</sub> a TBG	↓T <sub>4</sub> y ↑ FT <sub>4</sub>
Povidona yodada y contrastes	Bloqueo de incorporación de yodo a Tg y de la liberación de T <sub>4</sub>	Hipotiroidismo yatrógeno

**Tabla 3.** Factores asociados a la deficiencia de yodo en los recién nacidos

- Sueroterapia exclusiva
- Alimentación parenteral exclusiva o prolongada
- Edad de comienzo de la alimentación oral
- Tipo de fórmula, volumen, concentración y contenido en yodo de la fórmula

**Tabla 4. Factores asociados al exceso de yodo en el periodo neonatal**

- Utilización de desinfectantes yodados en la maternidad, bien durante el parto (vaginal o cesárea), en la unidad de neonatología o bien en cirugía
- Utilización de cateter silástico para alimentación parenteral<sup>15</sup>
- Utilización de contrastes yodados para radiología
- Realización de cateterismo cardiaco con contraste yodado