

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**“FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO,  
HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2010”**

**ALBA RAQUEL RIVERA RECINOS**

Tesis

Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Pediatría  
Para obtener el grado de  
Maestra en Ciencias en Pediatría  
Enero 2013



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

ESCUELA DE  
ESTUDIOS DE  
POSTGRADO

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**HACE CONSTAR QUE:**

La Doctora: Alba Raquel Rivera Recinos

Camé Universitario No.: 100018143

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestra en Pediatría, el trabajo de tesis **"Función tiroidea de los recién nacidos pretérmino, Hospital Regional de Occidente 2010"**.

Que fue asesorado: Dr. Roberto Godínez

Y revisado por: Dr. Carlos Estuardo Funes

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para febrero 2013.

Guatemala, 23 de enero de 2013

  
**Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.**  
**Director**  
**Escuela de Estudios de Postgrado**

  
**Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.**  
**Coordinador General**  
**Programa de Maestrías y Especialidades**

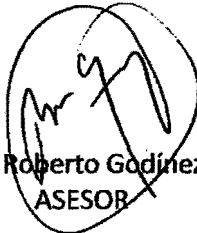
*Ilustre*

Quetzaltenango, 12 de noviembre de 2012

Doctor  
Julio Fuentes Mérida Msc.  
Coordinador Específico a.i.  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Hospital Nacional de Occidente

Atentamente, me dirijo a Usted para informarle que: Asesoré el trabajo de investigación titulado "FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO PRETÉRMINO HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE 2010" realizado por: Alba Raquel Rivera Recinos. Para su trámite correspondiente me permito dar mi dictamen favorable.

Deferentemente,

  
Dr. Roberto Godínez  
ASESOR

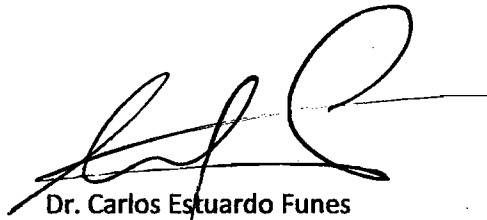
Dr. Roberto Godínez S.  
PEDIATRA  
Col. 10,491

Quetzaltenango, 12 de noviembre de 2012

Doctor  
Julio Fuentes Mérida Msc.  
Coordinador Específico a.i.  
Escuela de Estudios de Postgrado  
Hospital Nacional de Occidente

Atentamente, me dirijo a Usted para informarle que: Revisé el trabajo de investigación titulado "FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO PRETÉRMINO HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE 2010" realizado por: Alba Raquel Rivera Recinos. Para su trámite correspondiente me permito dar mi dictamen favorable.

Deferentemente,



Dr. Carlos Estuardo Funes

REVISOR

**Dr. Estuardo Funes M.**  
**Medico Pediatra**  
**Col. 5667**

## INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN	
I. INTRODUCCIÓN	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	18
3.1 General	18
3.2 Específicos	18
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	19
V. RESULTADOS	21
VI. ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	24
6.1 CONCLUSIONES	25
6.2 RECOMENDACIONES	26
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	27
VIII. ANEXOS	30

## INDICE DE TABLAS

	<b>No. Página</b>
Tabla No. 1.....	21
Tabla No. 2.....	21
Tabla No. 3.....	21
Tabla No. 4.....	22
Tabla No. 5.....	22
Tabla No. 6.....	22
Tabla No. 7.....	23

## RESÚMEN

### FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2010

El Hospital Regional de Occidente localizado en la cabecera departamental de Quetzaltenango es un hospital de tercer nivel que atiende al suroccidente del país siendo también un hospital de referencia. Al ser un hospital de gran magnitud a nivel nacional se da atención a toda la población incluyendo recién nacidos con diferentes patologías, para lo cual se cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en donde se realizó el presente estudio a recién nacidos prematuros menores de 36 semanas ingresados durante el año 2010.

El aumento importante del número de Recién Nacidos Pretérmino (RNPT) en estos últimos años y la asociación de la hipotiroxinemia neonatal con alteraciones en el neurodesarrollo posterior, subrayan la necesidad de monitorizar la función tiroidea en estos niños durante los primeros meses de vida, y plantear si dicha hipotiroxinemia debe ser tratada o no.

La función hipotálamo-hipófiso-tiroidea madura progresivamente durante el desarrollo fetal. A lo largo de la segunda mitad de la gestación se incrementa la síntesis de hormonas tiroideas por el feto de manera que el recién nacido a término produce la cantidad suficiente de hormonas tiroideas para adaptarse a la vida extrauterina. Sin embargo, esto puede no suceder en los recién nacidos prematuros en los que la inmadurez fetal y las enfermedades asociadas pueden traducirse en una hipotiroxinemia durante las primeras semanas de vida postnatal.

Hemos realizado un estudio prospectivo longitudinal de la función tiroidea en 38 RNPT de 30-36 semanas de gestación y determinado los valores séricos de TSH, T4L y T3L, de los cuales 5 presentaron hipotiroxinemia representando así un 13.15% de la población estudiada con un RR 1.08.

Estos datos indican que en los RNPT sanos el nacimiento es un poderoso estímulo para la secreción de TSH tal como ocurre en los recién nacidos a término, y sugiere que el programa de screening neonatal de hipotiroidismo (evaluación de TSH) se puede realizar en estos niños, con los mismos criterios aplicados a los recién nacidos a término.

A los 5 recién nacidos pretérmino que presentaron hipotiroxinemia representando el 13.15% de la población estudiada, se les instituyó tratamiento inmediato, y al momento se les da seguimiento por consulta externa en espera de realizar controles de pruebas tiroideas y valorar la evolución de dichos pacientes.

## I. INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas intervienen en la regulación de numerosos procesos metabólicos, desempeñando un importante papel durante el desarrollo embrionario, fetal y postnatal.

El aumento en los últimos años de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino (RNPT) ha motivado el interés por el estudio de la función tiroidea en esta población y a investigar las posibles implicaciones de la prematuridad en la adaptación a la vida extrauterina de un sistema hipotálamo-hipofisiario-tiroideo todavía no completamente maduro.

La maduración del sistema hipotálamo-hipofisiario-tiroideo se produce progresivamente durante el desarrollo embrionario y fetal, no siendo funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación (1,2,3,4).

El desarrollo anatómico y la embriogénesis del eje hipotálamo-hipofisiario-tiroideo se producen a lo largo del primer trimestre de la gestación. Durante este tiempo el feto es totalmente dependiente del paso trasplacentario de hormonas tiroideas maternas. El tiroides fetal es capaz de concentrar yodo y sintetizar yodotironina a partir de los 70 días de gestación.

A partir del segundo trimestre ya se detectan en plasma hormonas tiroideas de síntesis fetal, aumentando progresivamente estos niveles hasta el final de la gestación. Con el parto prematuro queda interrumpida esta maduración intraútero. Es por lo tanto interesante el estudio de la función hipotálamo-hipofisiario-tiroidea en esta población, dadas las posibles implicaciones de su inmadurez para un recién nacido que debe adaptarse a la vida extrauterina y completar el desarrollo de sus diferentes órganos y sistemas.



Estudios previos de la función tiroidea han puesto de manifiesto que el RNPT presenta desde el momento del nacimiento hasta varias semanas después (4 – 6 semanas) niveles de hormonas tiroideas inferiores a la de los recién nacidos a término (RNAT). A este fenómeno se le conoce como hipotiroxinemia transitoria del RNPT.

Es actualmente motivo de controversia si la hipotiroxinemia transitoria es un mecanismo de adaptación a vida extrauterina y a la patología frecuente en esta población, o si por el contrario es una situación de verdadero hipotiroidismo, que por lo tanto sería subsidiaria de tratamiento sustitutivo.

En cuanto a las posibles repercusiones de la hipotiroxinemia tanto a corto como a largo plazo, diversos trabajos correlacionan la hipotiroxinemia neonatal severa con una mayor morbilidad y con mayor disfunción psicomotriz (5,6,7,8).

Por otra parte, no todos los recién nacidos pretérmino han de presentar una función tiroidea similar, dado que esta puede verse modificada por múltiples factores (grados diferentes de inmadurez, agentes terapéuticos, procesos patológicos y sobrecarga/déficit de yodo, entre otros).

## II. ANTECEDENTES

Reuss et al. estudian 536 RNPT de edad gestacional igual o inferior a 33 semanas de gestación. Valoran la función tiroidea mediante los valores de T4 del screening neonatal. Realizan exploración neurológica y test de Bayley a los 2 años. Tras ajustar por la edad gestacional y numerosos factores de confusión prenatales, perinatales y neonatales, concluyen que la hipotiroxinemia severa durante las primeras semanas de vida aumenta el riesgo de parálisis cerebral discapacitante y de puntuaciones muy bajas en los test de desarrollo mental. (9)

Den Ouden et al. Estudian la función tiroidea en 717 recién nacidos de edad gestacional inferior a las 32 semanas y/o peso al nacimiento inferior a los 1500 gramos. Evalúan los valores de T4 recogiendo los resultados del programa de screening neonatal. Realizan un seguimiento clínico a los 5 años, realizan exploración neurológica, test de Denver y valoración del lenguaje y a los 9 años la escolarización mediante entrevista familiar. Encuentran que por cada disminución de 1 desviación estándar de los valores de T4 durante las primeras semanas de vida, aumenta en un 30% el riesgo de fracaso escolar a los 9 años, después de corregir por numerosos factores de confusión (edad gestacional, retraso de crecimiento intrauterino y otros factores de riesgo de disfunción psicomotriz perinatales y clínicos). No encuentran aumento significativo del riesgo de trastorno ni de retraso mental. (10)

Van Wassenaer et al. Estudian el desarrollo neurológico a los 2 y 5 años en 75 RNPT de los RNPT que forman parte del grupo control del ensayo clínico de tratamiento con L-tiroxina. Dividen los RNPT en dos grupos en función de los valores medios de T4 libre en los primeros 28 días de vida: RNPT con valores de T4 libre por debajo y por encima del percentil 25 de los valores de la muestra. En los dos puntos temporales analizados encuentran puntuaciones más bajas en los test de desarrollo mental y psicomotor y mayor porcentaje de parálisis cerebral y disfunción neurológica mínima en el grupo de RNPT con valores de T4 libre mas bajos en el periodo neonatal. Al corregir

por diversos factores de confusión (nivel educacional de la madre, edad gestacional, peso al nacimiento, maduración prenatal con corticoides y necesidad de surfactante, entre otros) a los 2 años se obtienen los mismos resultados, pero a los 5 años sólo se observan diferencias en la frecuencia de disfunción motora. (11)

Roman et al. 1996. Estudian la función tiroidea en 263 recién nacidos de 26 a 41 semanas de gestación. Determinan valores de T4 libre y TSH en el primer y el 14<sup>o</sup> día de vida. Define la hipotiroxinemia como los valores de T3 libre inferiores a 0.4 ng/dl. Divide a los RNPT en grupos de edad gestacional. Los valores de T4 libre se correlacionan positivamente con la edad gestacional, pero no los de TSH. Los valores de T4 libre no se correlacionan con el peso al nacimiento corregido por la edad gestacional. En los RNPT de 26 – 31 semanas de gestación los valores de T4 libre a los 14 días de vida son inferiores a los del primer día de vida. Sin embargo en los RNPT de 35 – 41 semanas los valores de T4 libre aumentan a los 14 días de vida. Encuentran 5% de hipotiroidismos transitorios a los 14 días de vida. Estos se distribuyen fundamentalmente en el grupo de 30 – 32 semanas de gestación. Estiman la prevalencia de la hipotiroxinemia a los 14 días de vida en un 25% en RNPT de 26 – 27 semanas y en un 10% en los RNPT de 28 – 29 semanas. (12)

Paul et al. 1998. Estudian los valores de T4 y TSH obtenidos del screening neonatal de 342 RNPT de menos de 1500 gramos. Se utiliza como criterio de hipotiroxinemia valores de T4 inferiores al percentil 10 de las determinaciones diarias del programa de screening neonatal. Se establece una incidencia de la hipotiroxinemia del 85%. (13)

Van Wassenaer et al. 1997. Estudian la función tiroidea en 100 RNPT de 25 – 30 semanas de gestación. Determinan T4, T4 libre, T3, rT3, TSH y TBG en distintos tiempos: 12 – 24 horas de vida. Observan que durante la primera semana de gestación se produce una disminución de los niveles circulantes de T4, T4 libre y rT3 y un discreto aumento de las concentraciones de T3, con un aumento de los niveles de TSH sólo a partir del séptimo día de vida. (14)

## MARCO TEÓRICO

### DESCRIPCIÓN DEL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE “SAN JUAN DE DIOS” DE QUETZALTENANGO.

#### Ubicación del contexto histórico, institucional

El objeto de estudio está situado en la ciudad de Quetzaltenango; la cual está catalogada como la segunda ciudad más grande de la República de Guatemala, lo que dice de su importancia económica, social, cultural y política.

#### Contexto histórico:

La ciudad de Quetzaltenango, cuya cabecera departamental es Quetzaltenango, fue fundada en el año de 1845, sus municipios son: Almolonga, Cabrican, Cajolá, Cantel, Coatepeque, Concepción Chiquirichapa, Colomba, El Palmar, Flores Costa Cuca, Génova, Huitan, La Esperanza,

Olintepeque, Palestina de los Altos, Quetzaltenango, Salcajá, San Carlos Sija, San Francisco la Unión, San Miguel Sigüilá, San Juan Ostuncalco, San Mateo, San Martín Sacatepéquez, Sibilia y Zunil. Los límites territoriales del departamento son: limita al norte con Huehuetenango, al este con Totonicapán y Sololá, al sur con Retalhuleu y Suchitepequez, y al oeste con San Marcos. La cabecera departamental se localiza a 204 km al oeste de la capital, situada en un inmenso valle rodeado de montañas y volcanes, esta ciudad del altiplano conserva las tradiciones de un legado Maya-Quiché, un pasado colonial y una dinámica de vida moderna. La ciudad de Quetzaltenango se encuentra localizada en el globo terráqueo Norte 14 grados, 50 minutos y 22 segundos y

sur de 91 grados, 31 minutos y 10 segundos, tiene un área de 120 km<sup>2</sup>, esta a una altura de 2,033 mts sobre el nivel del mar, cuenta con 11 zona urbanas, 13 cantones y 2 aldeas, el clima es templado y en promedio la temperatura es de 16oC, los idiomas que se hablan son el español, quiché y mam, la densidad de población es de 1,018 personas por km<sup>2</sup>.

#### Contexto institucional

El Hospital Regional de Occidente “San Juan de Dios”, está ubicado en la Labor San Isidro, Zona 8. de la Ciudad de Quetzaltenango, dicho Hospital brinda atención medica a aproximadamente 250 pacientes al día, pertenecientes a la región Sur-Occidental, esto incluye a los departamentos de: Huehuetenango, Quetzaltenango, Quiché, Retalhuleu, San Marcos, Sololá, Suchitepéquez, Totonicapán. Dicho hospital brinda 23 tipos de servicios médicos, de los cuales es el departamento de Pediatría en especial su servicio de Recién Nacidos Alto Riesgo en donde se ha llevado a cabo la presente investigación tomando como objeto de estudio a los recién nacidos prematuros durante el año 2010.

# **BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA**

## **1. FISIOLÓGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO**

### **1.1. BIOSÍNTESIS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS**

Las hormonas tiroideas se sintetizan en la glándula tiroides.

#### **APORTE DE YODO**

Para la síntesis de hormonas tiroideas es necesario un adecuado aporte de yodo exógeno, que se obtiene a partir de los alimentos y del agua. El contenido de yodo en el agua varía ampliamente en función de la localización geográfica: en las zonas no bociógenas es de 2-15 µg/l y en las zonas bociógenas de 0,1-2 µg/l. (1,2)

El tiroides fetal depende de la transferencia de yodo materno a través del yodo plasmático materno y mediante la desyodación placentaria de T4. En los recién nacidos y lactantes la ingesta de yodo depende del contenido de yodo la leche materna o de las fórmulas artificiales. En las zonas con cretinismo endémico el contenido de yodo de la leche materna puede ser inferior a 1,5 µg/dl, mientras que en zonas no bociógenas el contenido medio es de 7-9 µg/dl (según estudios europeos) y de 14-18 µg/dl (en estudios americanos). La mayoría de las fórmulas artificiales contienen menos yodo que la leche materna, pero no se han encontrado diferencias en las concentraciones plasmáticas de hormonas tiroideas en los RNPT alimentados con lactancia materna o con fórmula artificial. Estudios recientes no muestran que el aumento de la suplementación con yodo de las fórmulas para recién nacidos pretérmino (RNPT) tenga efecto en los niveles de hormonas tiroideas en el periodo neonatal.

Actualmente se recomienda un aporte de yodo de 30 µg/Kg/día en los RNPT y de 15 µg/Kg/día en los RNAT. Para los lactantes de 0 a los 6 meses de edad se recomienda un aporte de yodo de 110 µg/Kg/día y para los de 7-12 meses de 130 µg/Kg/día. El yodo alimentario se absorbe en la mucosa gástrica en forma de yoduro. El yoduro plasmático es captado por la glándula tiroidea y el resto de yoduro circulante es eliminado por orina. El yoduro liberado del metabolismo de las hormonas tiroideas en los diversos tejidos vuelve a la circulación sanguínea y puede ser reutilizado por la glándula tiroides. (3)

#### **SÍNTESIS DE HORMONAS TIROIDEAS**

En la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la célula folicular se distinguen siete fases:

1. Captación del yodo: captación de yoduro contra gradiente electroquímico. Se trata de un mecanismo de transporte activo dependiente de ATP mediante proteína cotransportadora Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>.
2. Síntesis de tiroglobulina.

3. Oxidación y organificación del yoduro: oxidación por las tioperoxidasas. Yodación de los restos tirosílicos de la tiroglobulina, dando lugar a la MIT (monoyodotirosina) y DIT (diyodotirosina).
4. Conjugación de las yodotirosinas para formar la tetrayodotironina (T4) y la triyodotironina (T3): el acoplamiento de dos residuos DIT dará lugar a la T4 y de un residuo DIT y un residuo MIT dará lugar a la T3.
5. Almacenamiento de la tiroglobulina yodada en el coloide: las hormonas tiroideas se almacenan en el coloide formando parte de la tiroglobulina.
6. Endocitosis del coloide e hidrólisis de la tiroglobulina con liberación de MIT, DIT, T3 y de T4.
7. Deshalogenación de MIT y DIT con reciclaje intratiroideo de yodo. (9,10,11)

## 1.2. TRANSPORTE Y METABOLISMO DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas circulan en el plasma en su mayor parte ligadas a las proteínas de transporte, globulina ligadora de hormona tiroidea (TBG), prealbúmina ligadora de hormona tiroidea (TBPA) y albúmina. Las proteínas transportadoras presentan una mayor afinidad por la T4 que por la T3, por lo que la proporción T4 libre/T4 total (alrededor del 0,05 %) es menor que la proporción T3 libre/T3 total (alrededor del 0,4 %). Aproximadamente el 70 % de la T4 circulante está unida a TBG. La TBPA transporta el 15-20 % de la T4 y la albúmina el 5-10 %. La vida media de desaparición del plasma de la T4 es de unos 7-8 días y de la T3 de 1-1,5 días.

El 80% de la T3 circulante en el adulto y casi toda la rT3 se producen por generación periférica a partir de la T4. El 20 % restante de la T3 procede de la síntesis intratiroidea. En el recién nacido no está totalmente aclarada la contribución relativa de los tejidos periféricos y la glándula tiroidea a la producción total de T3.

Las yodotironinas T4 y T3 pueden ser metabolizadas en los tejidos por diferentes vías:

1. Desyodación progresiva
2. Reacciones de glucuronación y sulfatoconjugación
3. Desaminación y descarboxilación de la cadena lateral de alanina
4. Ruptura del puente de oxígeno

### 1. DESYODACIÓN DE YODOTIRONINAS

La vía principal de metabolización de las hormonas tiroideas es la desyodación. Esta vía es además importante porque permite la regulación de la bioactividad de las hormonas tiroideas.

Se conocen tres enzimas capaces de catalizar las reacciones de desyodación:

- 5'-yodotironina desyodasa tipo I: cataliza las desyodaciones de los anillos externo e interno de las yodotironinas. Se expresa en hígado, riñón, tiroides e hipófisis. Se atribuye a este enzima la generación en el hígado de la mayor parte de la T3 circulante. La monodesyodación del anillo externo (fenólico) de la T4 produce T3. La

monodesyodación del anillo interno (alanínico) de la T4 da lugar a la formación de rT3. La rT3 presenta una afinidad por el receptor nuclear inferior a la T4 por lo que la formación de rT3 es una reacción de inactivación. Este enzima también cataliza la desyodación de sulfato- conjugados de T4, T3 y rT3.

- 5'-yodotironina desyodasa tipo II: sólo actúa sobre el anillo externo (fenólico), y no sobre el interno. Se expresa en cerebro, hipófisis, tiroides, placenta, tejido graso pardo, corazón y músculo esquelético. Actúa sobre la T4 y sobre la rT3 dando lugar a T3 y T2 respectivamente. Es responsable de la síntesis de hasta un 80 % de la T3 presente en el SNC.
- 5'-yodotironina desyodasa tipo III: cataliza la desyodación del anillo interno de las yodotironinas. Se encuentra en cerebro, placenta y músculo esquelético. Transforma la T4 en rT3 y la T3 en T2.

## 2. REACCIONES DE GLUCURONACIÓN Y SULFATOCONJUGACIÓN

La conjugación de anillo fenólico de las yodotironinas aumenta su solubilidad facilitando su eliminación urinaria y biliar.

### 1.3. MECANISMO DE ACCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

Las hormonas tiroideas producen sus efectos biológicos fundamentalmente controlando la expresión de genes sensibles a ellas. La afinidad de la T4 por los receptores nucleares es muy baja. La T4 se convierte intracelularmente en T3 por monodesyodación (desyodasa tipo II). En la actualidad se admite que la T4 pueda considerarse como una prohormona, al menos para aquellos efectos que se derivan de su interacción con el receptor nuclear. Se desconoce si ocurre lo mismo para aquellos efectos que puedan derivarse de la unión a otros receptores (citoplasmáticos, de membrana, mitocondriales). Estos mecanismos de acción adicionales mediados por receptores no nucleares son motivo de investigación en la actualidad.

Mediante su unión al receptor nuclear, la T3 regula la expresión de una serie de genes que codifican para proteínas de funciones fisiológicas muy diversas: proteínas de mielina, proteínas implicadas en la adhesión y migración celular, proteínas de señalización, componentes del citoesqueleto, proteínas mitocondriales, factores de transcripción etc.

Existen varias isoformas del receptor de T3, que son a su vez productos de dos genes denominados TR $\alpha$  y TR $\beta$  localizados en distintos cromosomas. Existen al menos cuatro isoformas distintas, una de ellas producto del gen  $\alpha$  (TR $\alpha$ 1) y las otras tres producto del gen  $\beta$  (TR $\beta$ 1, TR $\beta$ 2 y TR $\beta$ 3). Se desconoce la función de la existencia de varias moléculas receptoras, el papel fisiológico de cada una de ellas y su contribución

individual a los diversos efectos de las hormonas tiroideas; los trabajos realizados con animales modificados genéticamente están aportando información a este respecto.

#### **1.4.REGULACIÓN DE LA FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEA**

La función de la glándula tiroides es controlada por mecanismos extrínsecos, principalmente la TSH, y por mecanismos intrínsecos (autorreguladores). (11,12)

##### **MECANISMOS EXTRÍNSECOS**

La TSH es una glucoproteína segregada por las células tirotropas adenohipofisarias. Está compuesta por dos cadenas,  $\alpha$  y  $\beta$ . La cadena alfa es idéntica a la de la LH, FSH y HCG. La cadena  $\beta$  es la reconocida por el receptor de membrana del tirocito. Ambas cadenas deben estar unidas para que la hormona tenga actividad biológica.

La TSH aumenta la captación de yoduro y la síntesis de tiroglobulina, su yodación y acoplamiento, la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su proteólisis. Una estimulación crónica por TSH aumenta la actividad de transcripción y traducción, con el resultado final de hiperplasia y bocio. La producción de TSH por las células tirotropas adenohipofisarias está regulada por factores supresores y estimuladores. Control supresor: Ejercido por las hormonas tiroideas. Existe un mecanismo de retroalimentación negativo de asa corta, ejercido a través del receptor nuclear para la T3. La T3 intracelular procede fundamentalmente de la monodesyodación local de la T4 libre procedente del plasma. Por ello la producción de TSH está más relacionada con la T4 libre circulante que con la T3. La interacción de la T3 con su receptor nuclear TR $\beta$ 2 inhibe la expresión del gen de la TSH. La T3 también es capaz de disminuir el número de receptores para la TRH de las células tirotropas.

Aunque la acción supresora de las hormonas tiroideas se ejerce mayoritariamente en las células tirotropas, la T3 también actúa en el núcleo de las células hipotalámicas productoras de TRH (hormona liberadora de tirotropina), mediante un mecanismo de retroalimentación de asa larga, inhibiendo su secreción.

Control estimulador Ejercido por la TRH, que es un tripéptido modificado (piro-glu-his-pro-NH) producido por las neuronas hipotalámicas de los núcleos supraóptico y paraventricular.

Llega hasta la hipófisis anterior a través del sistema porta hipotálamo-hipofisario. La TRH actúa sobre receptores de membrana, estimulando tanto la síntesis como la secreción de TSH. Se considera que la función de la TRH es fijar el punto de ajuste del mecanismo de retroalimentación negativo hipófiso-tiroideo. Además de la TRH, otros factores hipotalámicos como la dopamina y la somatostatina pueden inhibir la secreción de TSH, pero sus efectos son de menor cuantía que el de la TRH. La noradrenalina y la serotonina también pueden inhibir la secreción de TSH. Los glucocorticoides también pueden afectar la secreción de TSH hipofisaria. (12,13)



## AUTORREGULACIÓN TIROIDEA

La glándula tiroides es capaz de regular la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormonas que sintetiza independientemente de la TSH. Si por una administración aguda de yodo las cantidades circulantes de este elemento se hacen 100 veces superiores a las habituales, se reduce la formación de AMP en respuesta a la cTSH, disminuyéndose la síntesis de hormonas tiroideas y permitiendo mantener constantes los depósitos de hormonas tiroideas en el tiroides. Este fenómeno se conoce como efecto Wolff-Chaikoff. Este efecto generalmente es transitorio, porque la glándula tiroidea normal dispone de un mecanismo de escape de este efecto inhibitorio, consistente en la reducción del transporte activo de yodo a los pocos días de la sobrecarga yodada. De este modo, la concentración intratiroidea de yodo disminuye por debajo de la concentración inhibitoria y se alcanza una nueva situación de equilibrio, secretando la misma cantidad de hormonas que con anterioridad al bloqueo. Gracias a estos mecanismos la glándula tiroidea, ante una sobrecarga yodada, evita primero el hipertiroidismo y posteriormente, por el mecanismo de escape, evita el hipotiroidismo que podría resultar de un bloqueo prolongado.

En el feto y en los recién nacidos este mecanismo de escape no se encuentra completamente desarrollado, de modo que la exposición a un exceso de yodo intraútero o tras el nacimiento (exposición a antisépticos yodados) puede llevar a una situación de hipotiroidismo. El riesgo de bloqueo del tiroides del recién nacido por la sobrecarga yodada depende de la duración e intensidad de la misma, de la madurez del tiroides (mayor susceptibilidad en los RNPT) y de la presencia o no de un déficit nutricional de yodo materno.

La glándula tiroidea también es capaz de responder a una disminución del yoduro circulante independientemente de la TSH. Cuando disminuye el yoduro circulante, aumenta su captación por el tiroides, la relación T3 y T4 en la glándula y la vascularización tiroidea.

## **2. DESARROLLO ANATÓMICO Y FUNCIONAL DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIO-TIROIDEO EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO**

### **2.1. FETO**

El desarrollo anatómico del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo se produce durante el primer trimestre de la gestación. Posteriormente madura progresivamente y no empieza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación. Es el aporte materno el que permite al embrión y feto mantener niveles adecuados de hormonas tiroideas durante la primera mitad de la gestación y hasta la maduración completa del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo. Este aporte materno no se ve interrumpido cuando la glándula fetal comienza a secretar hormonas, sino que contribuye al aporte total de T4 a los tejidos fetales. (14)

### **2.1.1. GLÁNDULA TIROIDEA**

El primordio de la glándula tiroidea puede identificarse en el embrión a los 16- 17 días de gestación. Es de origen endodérmico y se forma a partir de un apéndice entre la primera y la segunda bolsas branquiales. Alrededor de la cuarta semana de gestación se produce una migración caudal siguiendo el conducto tirogloso. La forma bilobulada de la glándula tiroidea es apreciable a la 6ª semana de gestación. A los 40-50 días se rompe el pedúnculo de anclaje y alcanza su localización anatómica definitiva en la región anterior del cuello. La glándula aumenta de peso progresivamente hasta alcanzar unos 5 mg al final del primer trimestre. A partir de la 12ª semana empieza a aumentar de peso aceleradamente, alcanzando unos 100-300 mg a las 20 semanas y unos 200-600mg hacia las 24 semanas. En el recién nacido a término suele pesar entre 1 y 3 gramos. (15,16)

Histológicamente pueden distinguirse tres fases en el desarrollo del tiroides: Etapa precoloidal: 6 -10 semanas. Inicio de la etapa coloidal: entre las 10-12 semanas. Las células foliculares tiroideas y la formación de coloide ya se aprecian histológicamente en la 10ª semana de gestación. Fase de crecimiento folicular: a partir de las 12 semanas se van formando folículos en toda la glándula. En el RNAT el tiroides contiene folículos bien formados y llenos de coloide. Todas las fechas son meramente indicativas, apreciándose una gran variabilidad individual.

La tiroglobulina puede identificarse por inmunofluorescencia en la glándula tiroidea desde la 4ª semana de gestación, pero la tiroglobulina madura no se encuentra hasta después de la formación de los folículos y de la presencia en ellos de coloide, a lo largo de la segunda mitad del embarazo.

La captación de yodo por las células foliculares tiroideas, se inicia desde la 8ª- 10ª semana, y es muy baja hasta la 18ª-22ª semana. A partir de la 18ª-22ª semana la captación de yoduro empieza a aumentar, produciéndose un incremento rápido a partir de la 23ª-24ª semana. Existe muy poca información de cómo es la captación de yodo entre las 24 semanas y el término. Los distintos estudios realizados demuestran una gran variabilidad individual y parece ser que la captación por gramo de tejido tiroideo es más alta a la mitad de la gestación que a término, pero muy inferior a la captación durante los primeros días postnatales.

La síntesis y secreción de T4 y en menor medida de T3 se produce a partir de la 12ª semana de gestación. Sin embargo es escasa la producción de hormonas tiroideas por el feto antes de las 18-20 semanas de gestación. (17,18)

### **2.1.2. HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS**

La hipófisis anterior deriva de una evaginación ectodérmica del techo de la orofaringe primitiva (bolsa de Rathke) que crece en sentido caudo-craneal. En la quinta semana de

gestación la bolsa de Rathke contacta con un divertículo del tercer ventrículo cerebral, el proceso infundibular, que crece ventralmente y dará lugar a la neurohipófisis. En la 12ª semana la conexión bucal se oblitera por el hueso esfenoide en desarrollo y la hipófisis queda parcialmente encapsulada en la cavidad ósea de la silla turca.

Los gránulos secretorios aparecen en las células hipofisarias en diferenciación en la 10ª-12ª semana de gestación. La secreción de TSH por las células tirotropas hipofisarias se inicia a partir de la 12ª semana de gestación, pero las células tirotropas maduras, con su forma poliédrica característica, no se ven hasta la 28ª semana.

El hipotálamo se forma a partir de la porción anterior del suelo del diencefalo. Es reconocible histológicamente a los 35-40 días de gestación. Los núcleos hipotalámicos son reconocibles hacia los 80-100 días.

Las neuronas hipotalámicas inician la síntesis de TRH entre la 6ª y la 8ª semanas de gestación. El sistema porta hipotálamo-hipofisario inicia su desarrollo entre la 8ª y la 10ª semanas de gestación, pero su desarrollo no es completo hasta las 18-22 semanas, produciéndose entonces una maduración generalizada de todas las células secretoras de la adenohipófisis. No hay realmente pruebas directas de que sea necesaria la circulación porta adenohipofisaria para la secreción de TSH, ya que con anterioridad a la diferenciación completa del sistema porta hipotálamo-hipofisario, la TRH podría difundirse desde el hipotálamo a los vasos que irrigan la hipófisis o podría llegarle por el líquido cefalorraquídeo. (19,20,21)

La maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo en la segunda mitad de la gestación se caracteriza por un equilibrio entre la mayor secreción de TRH hipotalámica, el incremento de la sensibilidad hipofisaria a la inhibición de la liberación de TSH por parte de la hormona tiroidea, y una mayor sensibilidad de las células foliculares tiroideas a la TSH.

Se desconoce el papel de la TRH extrahipotalámica (procedente del páncreas, placenta, tubo digestivo), de la cual se advierten valores circulantes relativamente altos en el feto.

### **2.1.3. HORMONAS TIROIDEAS EN LA CIRCULACIÓN FETAL**

Como ya hemos referido, la maduración del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo fetal se produce durante la segunda mitad de la gestación.

Se ha detectado la presencia de cantidades significativas de T4 y T4 libre en líquidos celómicos y amnióticos fetales en edades tan tempranas como las 5,6 semanas de gestación, cuando el tiroides fetal todavía no es funcional. Estas hormonas proceden de la circulación materna.

A partir de la 12ª semana de gestación se detecta T4 en plasma fetal. Los valores de T4 se elevan desde una media de 2 µg/dl a las 12 semanas de gestación hasta valores de

10 µg/dl a término. Los valores de T4 aumentan debido al incremento de la síntesis por parte de tiroides y al aumento progresivo en la síntesis de TBG por el hígado fetal.

Las concentraciones plasmáticas de TRH en el feto son relativamente altas debido a la producción extrahipotalámica de TRH y a la baja actividad degradante de TRH en suero. Los valores de TSH aumentan progresivamente desde valores de aproximadamente 4 mUI/L a las 12 semanas de gestación hasta valores de 8-10 mUI/L a término. El aumento de la síntesis de TSH por las células tirotropas hipofisarias y una mayor respuesta de las células foliculares del tiroides fetal a la TSH lleva a un aumento paralelo de los niveles plasmáticos de T4 libre. Los niveles plasmáticos de T4 libre en el feto aumentan progresivamente a lo largo de la gestación alcanzando valores máximos alrededor de las 36 semanas. Desde valores medios de 0,1 ng/dl a las 12 semanas de gestación hasta valores de 1,5 ng/dl a término. (22,23)

Al mismo tiempo que aumentan los niveles de T4 libre y TSH, se incrementa de forma progresiva la razón de concentraciones T4L/TSH, lo cual sugiere maduración del sistema de control retroalimentario negativo hipotálamo-hipofisario en la secreción de TSH .

Los fenómenos de maduración del sistema de control retroalimentario negativo por parte del eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo son complejos y no están completamente dilucidados ; quizá participen en ellos cambios en los receptores de T3 o de TRH hipofisarios, cambios en la actividad de la desyodasa tirotrópica tipo II o en el control de la biosíntesis de TSH mediada por el receptor de T3 nuclear.

El aumento de los valores de T3 plasmática a lo largo de la gestación es mucho menor que el aumento de T4. Esto puede ser debido en parte a la presencia de la desyodasa tipo III placentaria (y en menor medida hepática) y a la inmadurez de la desyodasa tipo I hepática. A diferencia del adulto, en el feto la principal fuente de producción de T3 sérica es la del propio tiroides , aunque también parte de la T3 circulante procede de la conversión periférica de T4 por acción de las desyodasas. Los valores plasmáticos de T3 permanecen por debajo de los 0,15 ng/ml hasta las 36 semanas de gestación, alcanzando valores de 0,45 ng/ml a término.

La T4 y T3 en sangre fetal están ligadas a las proteínas plasmáticas transportadoras TBG, TBPA y albúmina. La afinidad de estas proteínas transportadoras por las hormonas tiroideas son similares a las del adulto. La producción de estas proteínas por el hígado aumenta progresivamente durante el segundo trimestre de la gestación, contribuyendo al aumento de los valores totales de T3 y T4. Sin embargo el aumento en la producción de T4 rebasa relativamente la tasa de incremento de la TBG, permitiendo el aumento de las cifras plasmáticas de T4 libre. La producción de TBG por el hígado es estimulada por el estrógeno placentario. Aunque las concentraciones de T4 en los líquidos celómico y amniótico durante el primer trimestre son muy bajas comparadas con las que circulan en sangre materna, las concentraciones de T4 libre en los fluidos fetales alcanzan niveles que son biológicamente relevantes en el adulto. Esto es debido

a la diferencia cuantitativa y cualitativa en las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas entre el plasma materno y los fluidos fetales.

Los valores de rT3 aumentan progresivamente hasta la semana 28, momento en que alcanzan un pico máximo de unos 300 ng/dl, para disminuir progresivamente hasta el final de la gestación hasta valores próximos a 150 ng/dl.

## **2.2. RECIÉN NACIDO A TÉRMINO**

Con el nacimiento el paso transplacentario de hormonas tiroideas queda interrumpido, por lo que el sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo del recién nacido debe aportar de manera autónoma las cantidades necesarias de hormonas tiroideas para su desarrollo. En el momento del parto el recién nacido debe pasar rápidamente del estado fetal de inactivación preferente de las hormonas tiroideas a un estado de relativa hiperactividad tiroidea.

El parto supone un estímulo para la secreción de TSH. Esta liberación aguda de TSH está mediada por la TRH. Parece que el estrés del parto, la exposición a más bajas temperaturas y la secreción de prostaglandinas producidas tras el clampaje del cordón umbilical son factores implicados en la secreción de TRH. Se produce un pico de secreción de TSH de aproximadamente una media de 80 mUI/L a los 30 minutos de vida extrauterina. Los valores de TSH caen rápidamente en las primeras 24 horas de vida y más lentamente hasta valores medios por debajo de 10mUI/L después de la primera semana de vida. (24,25,26)

El pico de TSH produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de T4 hasta un pico medio de 17,5 µg/dl y de T4 libre hasta un pico de 3,5 ng/dl a las 24-36 horas de vida. Posteriormente los niveles plasmáticos disminuyen progresivamente durante las 4-6 primeras semanas de vida.

También se produce un pico de T3 hasta valores medios de 2,6 ng/ml en las primeras 36-48 horas de vida. El aumento de los niveles de T3 es secundario fundamentalmente al aumento de la secreción por parte del tiroides, pero también a la mayor desyodación periférica de T4 por parte de la desyodasa tipo I hepática. Por otra parte, el corte del cordón umbilical separa a la placenta de la circulación fetal, desapareciendo la degradación de T3 placentaria por acción de la desyodasa tipo III.

El aumento de la actividad 5'-desyodasa tipo I tisular permitirá mantener niveles altos de T3 posteriormente, después de la caída de los valores de TSH.

Los valores plasmáticos de T4, T4 libre y T3 disminuyen progresivamente durante las primeras cuatro semanas de vida hasta llegar a los valores característicos de la infancia. Todavía a los 6 meses los valores de T4 y de T4 libre permanecen discretamente elevados con respecto a los de los niños mayores y adultos.

Tras el nacimiento se produce un reajuste del punto prefijado para el control retroalimentario de T4 libre sobre la secreción de TSH en hipotálamo-hipófisis, lo cual se traduce en un aumento progresivo de la relación T4L/TSH. Se desconoce si la desaparición de la TRH placentaria puede influir en la maduración de dicho sistema de retroalimentación. De todos modos las relaciones de retroalimentación negativa en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo no son maduras hasta los 1-2 meses de vida postnatal

Por último, la transición al entorno extrauterino y el corte del cordón umbilical se acompañan de una disminución progresiva en la producción y en las concentraciones séricas de los análogos inactivos de las hormonas tiroideas (rT3, T2 y los metabolitos sulfatados T4S, T3S, rT3S y T2S). Este proceso dura de días a semanas, e implica cambios en las actividades de las enzimas desyodasas. Se produce una transición entre el predominio de la actividad desyodasa tipo III y el predominio posterior de la actividad desyodasa tipo I y quizás en el contenido tisular de sulfotransferasa y sulfatasa. Por ello en el recién nacido persisten durante varias semanas niveles elevados de rT3 en plasma. (27,28,29)

### **3. FUNCIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS EN EL FETO Y EN EL RECIÉN NACIDO**

Las hormonas tiroideas intervienen en la regulación de numerosos procesos metabólicos, desempeñando un importante papel durante el desarrollo embrionario, fetal y postnatal.

Los efectos de las hormonas tiroideas se extienden prácticamente a todos los órganos y tejidos. Intervienen en los mecanismos de termogénesis tisular, crecimiento óseo y muscular, maduración esquelética, maduración de la piel y el SNC, síntesis y degradación de proteínas, hidratos de carbono y lípidos, síntesis y/o secreción y acción hormonal y de factores de crecimiento.

### **4. FUNCIÓN TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO PRETERMINO**

El aumento importante en los últimos años de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino y la mejoría de sus expectativas de vida han contribuido a aumentar el interés por conocer la función tiroidea en esta población y las implicaciones de ésta en el posterior desarrollo del recién nacido.

El prematuro que pasa al ambiente extrauterino muestra cambios adaptativos similares en su eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo a los de los recién nacidos a término. Sin embargo, dichos cambios de transición se producen en un eje inmaduro hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

Con los progresos de la asistencia intensiva de neonatos ha disminuido poco a poco la edad gestacional límite para que viva el recién nacido fuera del útero hasta 23- 24 semanas. Los prematuros más pequeños y más inmaduros (edades gestacionales inferiores a 27 semanas) son clasificados como grandes prematuros. Estudios en RNPT de 30-35 semanas demuestran que la función tiroidea de los RNPT sanos de 30-35 semanas es similar a la de los RNAT desde las 24 horas de vida. Los valores postnatales de T4 y T4 libre de los RNPT con patología de edades gestacionales superiores a 30-32 semanas aumentan progresivamente durante las 4-8 semanas de vida hasta alcanzar valores comparables a los de los RNAT. (30,31,32)

Existen una serie de factores que pueden influir en la función tiroidea del RNPT:

1. Inmadurez del sistema hipotálamo-hipofisario-tiroideo:

- Disminución de la producción y secreción de TRH
- Disminución de la secreción de TSH
- Respuesta inmadura de la de la glándula tiroides a la TSH
- Disminución de la capacidad de la célula folicular tiroidea para la organificación del yodo.

2. Mayor morbilidad

- Probabilidad de síndrome del enfermo eutiroideo: en los RNPT con enfermedades sistémicas existe una disminución de la secreción de TSH, disminuyen las concentraciones plasmáticas de TBG y la unión de T4 a TBG, y está inhibida la conversión extratiroidea de T4 en T3.
- Fármacos como la dopamina o los glucocorticoides, que disminuyen la secreción hipofisaria de TSH.

3. Mayor susceptibilidad al déficit y exceso de yodo

- Inmadurez del mecanismo de escape frente a la sobrecarga yodada.
- Balance negativo de yodo en las primeras semanas postnatales.

4. Cese de la transferencia materna de T4 y T3

5. Inmadurez relativa del sistema enzimático de la desyodasa tipo I y actividades sulfotransferasas elevadas

- Conversión periférica de T4 en T3 reducida.
- Niveles circulantes elevados de derivados sulfoconjugados inactivos de las hormonas tiroideas.

Todo ello se asocia al aumento de las necesidades tisulares de hormonas tiroideas que se produce tras el nacimiento. Los posibles trastornos de la función tiroidea en los RNPT con hipotiroxinemia son los siguientes:

**HIPOTIROXINEMIA TRANSITORIA DEL RNPT**

Las concentraciones de T4 y T4 libre en los RNPT disminuyen desde el nacimiento hasta alcanzar un nadir entre una y dos semanas de vida postnatal y posteriormente alcanzan valores comparables a los de los RNAT.

Estudios previos de la función tiroidea en RNPT han puesto de manifiesto que los RNPT presentan valores de hormonas tiroideas inferiores a los correspondientes a los RNAT durante un periodo de tiempo (6-8 semanas) tras el nacimiento, con recuperación espontánea posterior. A este trastorno se le conoce como hipotiroxinemia transitoria de la prematuridad. Se trata de un trastorno frecuente según datos de la literatura, aunque la incidencia de la hipotiroxinemia depende del punto de corte utilizado para definirla.

Actualmente es motivo de controversia si se trata de una —situación fisiológica o de una situación de verdadero hipotiroidismo. La definición de la hipotiroxinemia como fisiológica ha venido condicionada por su frecuencia y por la incapacidad de los estudios realizados hasta la fecha de demostrar que su tratamiento sustitutivo sea beneficioso . Podría tratarse de un mecanismo adaptativo para reducir el índice metabólico, ante la situación de enfermedad frecuente en estos pacientes. Sin embargo, la importancia de las hormonas tiroideas para el desarrollo postnatal podría poner a estos recién nacidos en una situación desfavorable. (33,34)

#### HIPOTIROIDISMO PRIMARIO TRANSITORIO

Aunque la gran mayoría de RNPT con hipotiroxinemia presentan valores de TSH normales o bajos, los RNPT también presentan un riesgo más elevado de presentar hipotiroidismo primario transitorio que los RNAT. Ello es debido a su mayor susceptibilidad tanto al déficit como al exceso de yodo.

La sobrecarga yodada en esta población puede producirse por la absorción transdérmica de antisépticos yodados. En regiones geográficas deficitarias en yodo el hipotiroidismo transitorio es más probablemente debido al déficit de yodo. En esta población de RNPT el hipotiroidismo primario transitorio puede ir acompañado de un retraso en la elevación de los niveles de TSH que no pueda ser detectado hasta varias semanas tras el nacimiento. Por ello se recomienda repetir el screening neonatal del hipotiroidismo congénito a las 2 a 6 semanas de vida, en aquellos RNPT de menos de 30 semanas de gestación.



### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 GENERAL**

3.1.1 Establecer la correlación entre la concentración de hormonas tiroideas y la edad gestacional.

#### **3.2 ESPECÍFICOS**

3.2.1 Establecer la correlación entre la concentración de hormonas tiroideas y la edad gestacional.

3.2.2 Conocer la prevalencia y distribución de la hipotiroxinemia en este grupo de RNPT.

3.2.3 Describir las características de la hipotiroxinemia (central o periférica).

3.2.4 Caracterizar al recién nacido con factores de riesgo para alteración de la función tiroidea.

## **IV. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO**

Estudio descriptivo sobre los niveles de hormonas tiroideas en el recién nacido prematuro.

### **4.2 POBLACION DE ESTUDIO**

Recién nacidos pretérmino de 36 semanas o menos de gestación ingresados a la Unidad de Recién Nacidos Alto Riesgo del Hospital Regional de Occidente, ingresados durante los períodos de enero de a diciembre de 2010.

### **4.3 Criterios de inclusión**

1. RNPT de edades gestacionales inferiores o igual a 36 semanas, ingresados en la Unidad de Recién Nacidos de Alto Riesgo del Hospital Regional de Occidente
2. Ingresados durante los siguientes períodos de tiempo: 1 de enero 2010 a 31 de diciembre 2010.

### **4.4 Criterios de exclusión**

1. Pacientes con edad gestacional a término
2. Pacientes con patología tiroidea materna
3. Pacientes con malformaciones congénitas graves

### **4.5 VARIABLES**

Edad Gestacional  
Sexo  
Peso al Nacimiento  
Longitud al Nacimiento  
Factores Prenatales  
Tipo de Parto  
Niveles de T3

Niveles de T4  
Niveles de TSH

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
EDAD GESTACIONAL	tiempo cronológico desde la fecha de ultima regla hasta el nacimiento	RN a termino RN pretermino	Cuantitativa	34 – 36 sem 31 – 33 sem < 31 sem
SEXO	Genero del paciente	Masculino femenino	Cuantitativa	Masculino Femenino
PESO AL NACIMIENTO	Peso en gramos al nacimiento	PBN PMBN PEBN	cuantitativa	2000 – 2500 gr 1500 – 1999 gr < 1500 gr
TIPO DE PARTO	Tipo de parto por el cual se resolvió el embarazo	Parto eutócico Parto distocico	Cuantitativa	Parto eutócico Parto distócico
NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS	Concentración sérica de hormonas tiroideas	T3 T4 TSH	Cuantitativa	TSH ( 0.4 - 8.6) T3 (1.5 – 41) T4 ( 2.2 - 5.3)

## V. RESULTADOS

**TABLA No. 1**  
**EDAD GESTACIONAL DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
34 – 36 semanas	8	4	6	4	22
31 – 33 semanas	5	2	3	1	11
< 31 semanas	1	2	1	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 2**  
**SEXO DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>SEXO</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
Masculino	5	3	4	2	14
Femenino	9	5	6	4	24
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 3**  
**PESO AL NACIMIENTO DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>PESO</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
> 2500 gramos	0	0	0	0	0
2000 – 2500 gramos	1	2	3	1	7
1500 – 1999 gramos	12	3	5	4	24
< 1500 gramos	1	3	2	1	7
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 4**  
**TIPO DE PARTO POR EL CUAL NACIERON LOS PACIENTES PREMATUROS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>TIPO DE PARTO</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
Parto eutócico simple	8	5	6	6	25
Parto distócico simple	5	3	4	0	12
Parto eutócico doble	0	0	0	0	0
Parto distócico doble	1	0	0	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 5**  
**NIVELES DE T3 LIBRE DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>NIVELES DE T3</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
< 1.5 pg/ml	1	1	1	1	4
1.5 – 41 pg/ml	12	7	8	5	32
> 41 pg/ml	1	0	1	0	2
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 6**  
**NIVELES DE T4 LIBRE DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>NIVELES DE T4</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
< 2.2 ng/dl	2	1	3	1	7
2.2 – 5.3 ng/dl	9	6	7	5	27
> 5.3 ng/dl	3	1	0	0	4
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**TABLA No. 7**

**NIVELES DE TSH DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE**

<b>NIVELES DE TSH</b>	<b>Mayo-junio</b>	<b>Julio-agosto</b>	<b>Septiembre-octubre</b>	<b>Noviembre-diciembre</b>	<b>TOTAL</b>
< 0.4 mcUI/ml	4	2	0	1	7
0.4 – 8.6 mcUI/ml	8	5	9	4	26
> 8.6 mcUI/ml	2	1	1	1	5
<b>TOTAL</b>	<b>14</b>	<b>8</b>	<b>10</b>	<b>6</b>	<b>38</b>

Fuente: boleta de recolección de datos

**INTERPRETACION DE RESULTADOS**

Del total de 38 pacientes, 5 con diagnóstico de hipotiroidismo representan el **13.15%**. Se han realizado pruebas tiroideas a 38 recién nacidos prematuros ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales quienes cumplieron con los criterios para ingresar al presente estudio, de los cuales 5 presentaron resultados alterados que cumplen con criterios para diagnóstico de hipotiroidismo, por lo que se les ha instituido tratamiento

## VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

La diferenciación cerebral en el ser humano ocurre en su mayor parte después del nacimiento, fundamentalmente en los primeros seis meses de edad completándose durante los dos primeros años de vida posnatal. (37,38)

Es imprescindible para el desarrollo cerebral normal mantener la función tiroidea adecuada durante este periodo de tiempo, originándose, en caso contrario, daños irreversibles.

Hemos visto cómo se desarrolla el eje hipotálamo-hipofiso-tiroideo en el feto y conocemos también la función tiroidea en los recién nacidos a término normales. Sin embargo, no es bien conocido como se adapta el recién nacido prematuro a la vida extrauterina. Sabemos que existe inmadurez del eje HHT en relación a la edad gestacional, pero desconocemos y estos mismos son capaces de producir suficiente TSH para estimular el tiroides y producir suficiente hormona tiroidea en esta fase del desarrollo en el que las necesidades están aumentadas en relación al período fetal.

Se han realizado pruebas tiroideas a 38 recién nacidos prematuros ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales quienes cumplieron con los criterios para ingresar al presente estudio, de los cuales 5 presentaron resultados alterados que cumpliendo con criterios para diagnóstico de hipotiroidismo, por lo que se les ha instituido tratamiento. Del total de 38 pacientes, 5 con diagnóstico de hipotiroidismo representan el 13.5%.

De los pacientes estudiados el 57.9% se encuentra comprendido entre el rango de 34 a 36 semanas de edad gestacional así como el 62.2% de la muestra estudiada corresponde al sexo femenino y el mismo porcentaje corresponde al rango de peso comprendido de 1500 a 1999 gramos, con un 65.7% de los pacientes producto de parto eutócico simple.

De los 38 pacientes estudiados, 33 presentaron resultados normales de los niveles séricos de T3I, T4I y TSH por lo que se comparó el grupo de los cinco pacientes prematuros con hipotiroidismo con igual grupo de pacientes prematuros sanos obteniendo como resultado que no existe diferencia significativa en función de la edad gestacional entre ambos grupos. También se demuestra que la función del eje HHT en recién nacidos prematuros sanos está en el rango de los recién nacidos a término.

No se observan diferencias estadísticamente significativas en función de la edad gestacional, tipo de parto y peso de los recién nacidos pretérmino con hipotiroidismo en comparación con el grupo de recién nacidos pretérmino sin diagnóstico de hipotiroxinemia.

## **6.1 CONCLUSIONES**

1. La función tiroidea en los recién nacidos pretérmino del Hospital Nacional de Occidente se encuentra debajo de los niveles normales en el 13.15% de los pacientes.
2. Existe correlación entre la concentración de hormonas tiroideas y la edad gestacional de los recién nacidos pretérmino.
3. No hay diferencia significativa entre la función tiroidea de los recién nacidos pretérmino en relación a la presencia o no de factores de riesgo prenatales.



## **6.2 RECOMENDACIONES**

1. A los recién nacidos pretérmino recomendamos realizarles un control analítico con determinación de T3I, T4I y TSH y darles seguimiento durante el primer año de edad.
2. Es necesario valorar individualmente la función tiroidea de cada recién nacido pretérmino para instituir tratamiento tempranamente y evitar secuelas a largo plazo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. al-Adsani H, Hoffer LJ, Silva JE. Resting energy expenditure is sensitive to small dose changes in patients on chronic thyroid hormone replacement. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:1118-25.
2. Bianco AC, Salvatore D, Gereben B, Berry MJ, Larsen PR. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases. *Endocr Rev* 2002; 23:38-89.
3. Billewicz WZ, Chapman RS, Crooks J, Day ME, Gossage J, Wayne E, et al. Statistical methods applied to the diagnosis of hypothyroidism. *Q J Med* 1969; 38:255-66.
4. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ Jr. Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine inpatients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 1999; 340:424-9.
5. Burke W. Genetic testing. *N Engl J Med* 2002; 347:1867-75.
6. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Monrreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
7. Caraccio N, Ferrannini E, Monzani F. Lipoprotein profile in subclinical hypothyroidism: response to levothyroxine replacement, a randomized placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:1533-8.
8. Crooks J. Murray, IPC, Wayne, EJ. Statistical methods applied to the clinical diagnosis of thyrotoxicosis. *Q J Med* 1959; 28:211-34. Wayne E. The assessment of thyroid function. *Br J Surg* 1965; 52:717-21.
9. Dillmann WH. Cellular action of thyroid hormone on the heart. *Thyroid* 2002; 12:447-52.
10. Duntas LH. Subclinical thyroid disorders: the menace of the Trojan horse. *J Endocrinol Invest* 2003; 26:472-80.
11. Fisher DA. Maternal-fetal thyroid function in pregnancy. *Clin Perinatol* 1983; 10: 615-626.
12. J Faber, H Perrild, and JS Johansen. Bone Gla protein and sex hormonebinding globulin in nontoxic goiter: parameters for metabolic status at the tissue level. *J Clin. Endocrinol Metab* 1990; 70:49-55.

13. Kanaya AM, Harris F, Volpato S, Perez-Stable EJ, Harris T, Bauer DC. Association between thyroid dysfunction and total cholesterol level in an older biracial population: the health, aging and body composition study. *Arch Intern Med* 2002; 162:773-9.
14. Karmarkar MG, Prabakaran D, Godbole MM. 5'-monodeiodinase activity in developing human cerebral cortex. *Am J Clin Nutr* 1993; 57 (Suppl): 291S-294S.
15. Klein I. Clinical, metabolic, and organ-specific indices of thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2001; 30:415-27.
16. Loeb JN. Metabolic changes in thyrotoxicosis. En: Braverman LE y Utiger RD, Editores. *The thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott- Raven Publishers, 1996; p. 687-693.
17. Malik R, Hodgson H. The relationship between the thyroid gland and the liver. *QJM* 2002; 95:559-69.
18. Marcocci C, Golia F, Vignali E, Pinchera A. Skeletal integrity in men chronically treated with suppressive doses of L-thyroxine. *J Bone Miner Res* 1997; 12:72-7.
19. Marqusee E, Haden ST, Utiger RD. Subclinical thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:37-49.
20. Mayayo E, Santisteban P, Vicens-Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En Argente Oliver J, Carascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F (ed). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Doyma, Barcelona 2000; 647-700.
21. McDermott MT, Ridgway EC. Subclinical hypothyroidism is mild thyroid failure and should be treated. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:4585-90.
22. McIver B, Gorman CA. Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 1997; 7:125-32.
23. McKenna NJ, O'Malley BW. Minireview: nuclear receptor coactivators - an update. *Endocrinology* 2002; 143:2461-5.
24. Motomura K, Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. Implications for the clinical manifestation of thyrotoxicosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1998; 27:1-23.
25. Oppenheimer JH, Silva E, Schwartz HL, Surks MI. Stimulation of hepatic mitochondrial alpha-glycerophosphate dehydrogenase and malic enzyme by L-triiodothyronine. Characteristics of the response with specific nuclear thyroid hormone binding sites fully saturated. *Clin Invest* 1977; 59:517-27.

26. Paneth N. Does transient hypothyroxinemia cause abnormal neurodevelopment in premature infants?. *Clin Perinatol* 1998; 25: 627-643.
27. Salvatore D, Low SC, Berry M, Maia AR, Harney JW, Croteau W, St Germain DL, Larsen PR. Type 3 iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *J Clin Invest* 1995; 96: 2421-2430.
28. Tannahill LA, Visser TJ, McCabe CJ, Kachilele S, Boelaert K, Sheppard MC, et al. Dysregulation of iodothyronine deiodinase enzyme expression and function in human pituitary tumours. *Clin Endocrinol* 2002; 56:735-43.
29. Torrance CJ, Usala SJ, Pessin JE, Dohm GL. Characterization of a low affinity thyroid hormone receptor binding site within the rat GLUT4 gene promoter. *Endocrinology* 1997; 138:1215-23.
30. Viguerie N, Millet L, Avizou S, Vidal H, Larrouy D, Langin D. Regulation of human adipocyte gene expression by thyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:630-4.
31. Vitale G, Galderisi M, Lupoli GA, Celentano A, Pietropaolo I, Parenti N, et al. Left ventricular myocardial impairment in subclinical hypothyroidism assessed by a new ultrasound tool: pulsed tissue Doppler. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:4350-5.
32. Yen PM. Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 2001; 81:1097-142.
33. Zulewski H, Muller B, Exer P, Miserez AR, Staub JJ. Estimation of tissue hypothyroidism by a new clinical score: evaluation of patients with various grades of hypothyroidism and controls. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:771-6.

## **VIII. ANEXOS**

### **8.1 ANEXO No. 1**

#### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO, HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2010" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.

## 8.2 ANEXO No. 2

### BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Escuela de Estudios de Posgrado  
Maestría en Pediatría  
Hospital Regional de Occidente

No. Boleta \_\_\_\_\_

#### BOLETA RECOLECCION DE DATOS TRABAJO DE INVESTIGACIÓN FUNCION TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2010

1. EDAD GESTACIONAL DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
  - a) 34 – 36 semanas
  - b) 31 – 33 semanas
  - c) < 31 semanas
  
2. SEXO DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
  - a) Masculino
  - b) Femenino
  
3. PESO AL NACIMIENTO DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
  - a) > 2500 gramos
  - b) 2000 – 2500 gramos
  - c) 1500 – 1999 gramos
  - d) < 1500 gramos
  
4. TIPO DE PARTO POR EL CUAL NACIERON LOS PACIENTES PREMATUROS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
  - a) Parto eutócico simple
  - b) Parto distócico simple
  - c) Parto eutócico doble
  - d) Parto distócico doble
  
5. NIVELES DE T3 LIBRE DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE
  - a) < 1.5 pg/ml
  - b) 1.5 – 41 pg/ml
  - c) > 41 pg/ml

6. NIVELES DE T4 LIBRE DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE

- a) < 2.2 ng/dl
- b) 2.2 – 5.3 ng/dl
- c) > 5.3 ng/dl

7. NIVELES DE TSH DE LOS PACIENTES PREMATUROS NACIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE

- a) < 0.4 mcUI/ml
- b) 0.4 – 8.6 mcUI/ml
- c) > 8.6 mcUI/ml

**8.3 ANEXO No. 3**

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Escuela de Estudios de Posgrado  
Maestría en Pediatría  
Hospital Regional de Occidente

No. Boleta \_\_\_\_\_

**TRABAJO DE GRADUACIÓN**  
**FUNCIÓN TIROIDEA EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO EN EL HOSPITAL**  
**REGIONAL DE OCCIDENTE 2010**

**Consentimiento informado**

Yo ..... por el presente consiento que le efectúe a mi hijo/a  
..... el procedimiento .....  
terapéutico /quirúrgico aconsejado por padecer la siguiente patología .....  
.....

Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de lo que se me propone, incluyendo riesgos significativos y alternativas disponibles. Estoy satisfecho con esas explicaciones y las he comprendido. También consiento la realización de todo procedimiento, tratamiento o intervención adicionales o alternativos que en opinión del Dr. .... sean inmediatamente necesarios.

Así mismo acepto que a su criterio, sea asistido por cirujanos, clínicos y equipo médico de la institución donde se interne mi hijo.

Quetzaltenango.....de.....de 20.....

Firma del padre o tutor.....

Documento tipo y numero.....

Firma aclarada del testigo.....

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y he contestado completamente todas las preguntas hechas. Creo que los padres/tutores/encargados han comprendido completamente lo que he explicado y contestado.

Firma y matrícula del médico cirujano.....



## **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: “FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO, HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE 2010” para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.