

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Posgrados

Evaluación de la respuesta tiroidea en recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía, en la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco-obstétrico Luz Elena Arismendi del 15 de octubre al 31 de diciembre del 2018.

Tania Elizabeth Chimbo Jaramillo

Fabricio González-Andrade, MD, Ph.D.

Director de Trabajo de Titulación

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito para la obtención del título de Especialista en Neonatología.

Quito, 2019

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

COLEGIO DE POSGRADOS

HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

Evaluación de la respuesta tiroidea en recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía, en la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco-obstétrico Luz Elena Arismendi del 15 de octubre al 31 de diciembre del 2018.

Tania Chimbo Jaramillo

Firmas

Fabricio González-Andrade, MD, Ph.D. en
Medicina y Genética.

Director del Trabajo de Titulación

Fernando Esteban Aguinaga Romero.

Doctor en Medicina – Especialista en
Pediatria - Clinical Fellowship in Neonatal-
Perinatal Medicine

Director del Programa de Neonatología

Luis Alfonso Eguiguren León,

Doctor en Medicina y Cirugía
Fellowship in Pediatric Intensive Care.

Vice - Decano del Colegio de Ciencias de la
Salud.

Hugo Burgos, Ingeniero en electrónica y
sistemas de control, Ph.D. en estudios
mediáticos.

Decano del Colegio de Posgrados

Quito, 2019

© Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombre del estudiante Tania Elizabeth Chimbo Jaramillo

Código de estudiante: 00140411

C. I.: 1715360762

Lugar, Fecha. Quito, 14 de enero del 2019.

DEDICATORIA

A mis **PADRES**, Luis Enrique Chimbo y Mirian De Lourdes Jaramillo Naranjo, por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; muchos de mis logros se los debo a ustedes, entre los que se incluye este. Me formaron con reglas y con algunas libertades, pero me motivaron a alcanzar mis anhelos. Ustedes son mi ejemplo de vida. Los AMO.

A mis compañeras de vida, mis **HERMANAS**, Verónica, Geovanna y María José por su apoyo incondicional en cada camino emprendido.

AGRADECIMIENTOS

A Dios porque sin Él nada de esto sería posible.

A mi familia, que me han dado impulso a mi superación académica y siempre han estado conmigo en todo momento, gracias por su motivación.

A la Universidad San Francisco de Quito y cada una de las personas que en el camino fueron parte de mi formación y de las cuales he aprendido cosas invaluable.

RESUMEN

Propósito

La sepsis neonatal es una patología frecuente durante el periodo neonatal, tiene una amplia gamma de manifestaciones clínicas y de laboratorio que contribuyen al diagnóstico y manejo precoz de la enfermedad, sin embargo, en muchas ocasiones y pese a que el tratamiento instaurado es adecuado, se observa una mala respuesta al tratamiento. Esta enfermedad causa un estado hipermetabólico lo que haría pensar que se encontraría un incremento de las hormonas tiroideas, sin embargo hay estudios que revelan un síndrome de enfermedad no tiroidea, que cursa con hipofunción tiroidea. El propósito de esta investigación es conocer el comportamiento de las hormonas tiroideas en la sepsis neonatal temprana y tardía para dilucidar una posible asociación con la mala respuesta al tratamiento, mediante la medición hormonal de T3, T4, TSH.

Métodos

El estudio incluyó 80 recién nacidos con diagnóstico de sepsis neonatal distribuidos en dos grupos: sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía, que durante las manifestaciones clínicas y de laboratorio de sepsis mostraron cambios en las hormonas tiroideas, particularmente el síndrome de T3 bajo y síndrome de T3-T4 bajo. Se excluyó los recién nacidos hijos de de madres con enfermedad con enfermedad tiroidea, aquellos con antecedentes de asfixia perinatal, malformaciones congénitas y cirugías mayores

Resultados.

El desarrollo del síndrome de enfermedad no tiroidea se confirmó en los dos grupos de estudio con un prevalencia de 54.2% para los neonatos con sepsis neonatal temprana y el 80.95% para los neonatos con sepsis neonatal tardía, siendo el mas frecuente el síndrome de T3 bajo en los neonatos con sepsis neonatal temprana y el síndrome de T4 baja en los neonatos con sepsis tardía. Estos hallazgos son relevantes ya que existen evidencias que los niveles bajos de hormonas tiroideas se relacionan con un peor pronóstico y una pobre evolución en neonatos severamente enfermos

Conclusiones

El síndrome de enfermedad no tiroidea es frecuente en los neonatos con sepsis neonatal, aunque se manifiesta con patrones variables de acuerdo al tipo de sepsis neonatal. Se requieren estudios más amplios para evaluar con mayor profundidad el valor pronóstico del síndrome en neonatos críticamente enfermos.

Palabras Clave: hormona tiroidea, sepsis neonatal temprana, sepsis neonatal tardía.

ABSTRACT

Purpose

Neonatal sepsis is a frequent pathology during the neonatal period, it has a wide gamma of clinical and laboratory manifestations that contribute to the diagnosis and early management of the disease, however, in many cases and although the treatment established is adequate, observe a poor response to treatment. This disease causes a hypermetabolic state which would suggest that an increase in thyroid hormones would be found, however there are studies that reveal a syndrome of non-thyroid disease, which occurs with thyroid hypofunction. The purpose of this research is to know the behavior of thyroid hormones in early and late neonatal sepsis to elucidate a possible association with the poor response to treatment, through the hormonal measurement of T3, T4, TSH.

Methods

The study included 80 newborns with a diagnosis of neonatal sepsis divided into two groups: early neonatal sepsis and late neonatal sepsis, which during the clinical and laboratory manifestations of sepsis showed changes in thyroid hormones, particularly low T3 syndrome and T3-T4 low. We excluded newborns children of mothers with disease with thyroid disease, those with a history of perinatal asphyxia, congenital malformations and major surgeries

Results.

The development of the non-thyroid disease syndrome was confirmed in the two study groups with a prevalence of 54.2% for neonates with early neonatal sepsis and 80.95% for neonates with late neonatal sepsis, the most frequent being the Low T3 in neonates with early neonatal sepsis and low T4 syndrome in neonates with late sepsis. These findings are relevant since there is evidence that low levels of thyroid hormones are associated with a worse prognosis and a poor evolution in severely ill neonates

Conclusions.

The syndrome of non-thyroid disease is frequent in neonates with neonatal sepsis, although it manifests itself with variable patterns according to the type of neonatal sepsis. Larger studies are needed to evaluate in greater depth the prognostic value of the syndrome in critically ill neonates.

Keywords: thyroid hormone, early neonatal sepsis, late neonatal sepsis.

TABLA DE CONTENIDO

HOJA DE APROBACIÓN DEL TRABAJO DE TITULACION	2
DERECHOS DE AUTOR.....	3
DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTO.....	5
RESUMEN.....	6
ABSTRACT.....	7
TABLA DE CONTENIDO.....	8
INDICE DE TABAS.....	10
ÍNDICE DE FIGURAS.....	11
1.INTRODUCCIÓN	12
2. JUSTIFICACION.....	13
3. HIPOTESIS.....	14
4. Pregunta PICO.....	14
5. MARCO TEORICO.....	15
5.1 ANATOMIA DE LA GLANDULA	15
5.1 BIOQUIMICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS	16
5.3 DESARROLLO EMBRIOLOGICO	18
5.4 SEPSIS NEONATAL	18
5.5 SEPSIS NEONATAL TEMPRANA	19
5.6 SEPSIS NEONATAL TARDIA	20
5.7 FUNCION HIPOTALAMO-HIPOFISO-TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO A TERMINO NORMAL	21
5.8 FUNCION HIPOTALAMO HIPOFISO TIROIDEA EN EL RECIEN NACIDO PREMATURO	25
5.9 RELACION ENTRE EL GRADO DE HIPOTIROXINEMIA Y LA ENFERMEDAD NEONATAL	29
6. PROPOSITO DEL ESTUDIO	33
7. OBJETIVOS	33
8. SUJETOS Y METODOS.....	34

8.1 SUJETOS	34
8.2 DISEÑO DEL ESTUDIO	34
8.3 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION	34
8.4 CRITERIOS ETICOS	35
8.5 SEGURIDAD Y CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS	36
8,6 CONSERVACION DE LOS DATOS	37
8.7 FUENTE DE INFORMACION	37
8.8 METODO DE RECOLECCION DE LA INFORMACION	37
9. RESULTADOS.....	38
10. DISCUSION.....	45
11. CONCLUSIONES.....	50
12. REFERENCIAS	52
13. INDICE DE ANEXOS	54

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA # 1. Distribución de las características maternas por tipo de sepsis.....	38
TABLA #2. Distribución de las características de los recién nacidos por tipo de sepsis.....	40
TABLA #3. Comparación de los parámetros de laboratorio de los neonatos por tipo de sepsis.....	42
TABLA #4. Comparación de los niveles de hormonas tiroideas de los neonatos por tipo de sepsis.....	43

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA #1. Relación multivariante de la sepsis temprana y tardías.....	45
-------------------------------------------------------------------------------	----

1. INTRODUCCIÓN

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Según la OMS, la sepsis neonatal es la tercera causa (25%) de muerte en neonatos. Se clasifica según el periodo de aparición en sepsis neonatal temprana (< 72 horas) y tardía (> 72 horas).^{1,2,3}

Dicha enfermedad cursa con un estado hipermetabólico por lo que sería razonable esperar, que se produzca un incremento de la actividad de las hormonas tiroideas ya que ellas intensifican el metabolismo; sin embargo, en muchos de los estados de lesión sus concentraciones son normales o peor aún se encuentran disminuidas. En pacientes severamente comprometidos se puede incluso evidenciar con frecuencia, un valor ostensiblemente bajo de T3^{2,6,9}. Esta reducción de la forma activa parece corresponder a una menor conversión periférica de la T4 y/o a alteraciones en la captación hepática, lo que provocaría una elevación de los niveles plasmáticos de la T3 y niveles normales o bajos de la T4.^{2,4,5,8}

Durante los cuadros de sepsis no suelen ser ostensibles signos clínicos de hipotiroidismo y, generalmente, la función tiroidea se normaliza con la remisión del cuadro. El grado de disminución de T3 y T4 parece tener correlación con la gravedad

de las lesiones y con un notorio incremento en la mortalidad. La existencia de cierto grado de hipotiroidismo podría subyacer cierta inhibición hemodinámica que, tal como lo señala Sarmiento podría “colaborar” en el empeoramiento del estado crítico y con el desarrollo de un reducido nivel de metabolismo aeróbico.^{4,9,12} Por otra parte, existe una reducción de los receptores catecolamínicos de tal manera que, resulta dificultoso el tratamiento de los trastornos macrocirculatorios sino se repone los niveles hormonales, lo cual derivaría en empeoramiento del cuadro e incrementaría la morbimortalidad.^{7,9}

En los neonatos existe muy poca información acerca de la actividad de la hormona tiroidea durante el proceso infeccioso por lo que es importante conocer su comportamiento, con el fin de mejorar el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.^{4,5,11}

2. JUSTIFICACION

A pesar de la heterogeneidad de los estudios, no hay revisiones publicadas, acerca de la actividad de la hormona tiroidea en sepsis neonatal temprana y tardía. La inmadurez endocrina de los neonatos sugiere que durante el proceso infeccioso es posible que haya una disminución de la secreción de las hormonas tiroideas, lo que dificultaría la recuperación. Por lo que es importante realizar este estudio con el fin de

determinar cómo se comportan las hormonas tiroideas frente a la enfermedad (sepsis neonatal) con el fin de generar nuevas investigaciones enfocadas en garantizar la producción de mediadores de la inflamación con capacidad de acción inmunológica y en un futuro determinar si la administración exógena de la hormona mejorarían la respuesta al tratamiento de esta enfermedad.

3. HIPOTESIS

Los pacientes con sepsis neonatal tardía cursan con grados variables del síndrome de enfermedad no tiroidea lo cual provoca un incremento de la morbimortalidad neonatal.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACION

- P:** Recién nacidos con sepsis neonatal hospitalizados en el Hospital Gineco-obstétrico “Luz Elena Arismendi”.
- I:** Análisis de resultados de laboratorio de las hormonas tiroideas T3, T4 y TSH.
- C:** Recién nacidos con y sin sepsis.
- O:** Los recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía presentan niveles de hormonas tiroideas bajos.

5. MARCO TEORICO

5.1 ANATOMÍA DE LA GLÁNDULA TIROIDES

MORFOLOGÍA

La glándula tiroides esta situada en la región cervical, delante del cartílago cricoides. Pesa aproximadamente 25 gramos. Tiene dos lóbulos situados a ambos lados de la parte superior de la tráquea, unidos por un istmo, que a veces presenta un lóbulo piramidal. La glándula está recubierta de una cápsula de tejido conjuntivo laxo que envía septos hacia el interior del parénquima. La vascularización de la glándula tiroides consta de cuatro arterias principales, una en cada polo de los dos lóbulos. Está inervada por numerosas fibras simpáticas adrenérgicas cuyas prolongaciones terminales rodean tanto los vasos sanguíneos como los folículos.

HISTOLOGÍA

La glándula tiroides está integrada por unidades que constituyen los lugares de síntesis, almacenamiento y secreción de las hormonas tiroideas: los folículos tiroideos. Los folículos tienen una forma esférica, con una cavidad central que contiene una sustancia coloide que almacena la tiroglobulina (Tg), y rodeada de una monocapa de células epiteliales cuboides que son los tirocitos. La cara apical del tirocito está en

contacto con el coloide y está formada por una membrana festoneada de microvellosidades . La cara basal del tirocito está orientada hacia el exterior del folículo y está delimitada por una membrana basal en contacto con los capilares sanguíneos fenestrados. Las caras celulares laterales están unidas por desmosomas a otros tirocitos.

Las células de la glándula presentan una bipolaridad funcional. Por un lado sintetizan y segregan después en el coloide el producto de almacenamiento de las hormonas, es decir, la tiroglobulina. Por otro, a través de su superficie apical reincorporan las gotitas de coloide y vierten a través de su membrana basal las hormonas tiroideas liberadas por proteólisis. Además de los folículos existen en la glándula tiroides células parafoliculares denominadas células C (o células claras o células de Nonidez). Su producto de secreción es la calcitonina, que interviene en la homeostasis fosfocálcica y ósea

5.2 BIOQUÍMICA DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

TSH

La glándula tiroides está regulada por la hormona estimulante del tiroides (TSH), una glucoproteína producida y secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis. Esta

hormona activa a la adenilciclasa en el tiroides y produce la liberación de las hormonas tiroideas. La TSH está formada por dos subunidades (cadenas) : la alfa y la beta (h TSH beta). La subunidad alfa es la misma que posee la LH, la FSH y la hCG; la especificidad de cada hormona la proporciona la subunidad beta. A las dos cadenas peptídicas (alfa y beta) van unidos residuos de carbohidratos. La responsable de la actividad biológica propia de cada una de estas hormonas es la cadena beta

HORMONAS TIROIDEAS: T3 Y T4.

Las células tiroideas elaboran una proteína tiroidea específica, una globulina que contiene aproximadamente ciento veinte unidades de tirosina. La yodación de la tirosina forma monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT); después, al combinarse dos moléculas de DIT se forma una molécula de T₄, y al unirse una molécula de DIT y otra de MIT se forma la T₃. Una vez elaboradas las hormonas se almacenan en forma de Tg en la luz del folículo (coloide) listas para ser liberadas

5.3 DESARROLLO EMBRIOLÓGICO

El conocimiento del crecimiento y del desarrollo del embrión y del feto humano es esencial para comprender la fisiología y la patogenia del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo .

Esta maduración puede depender de factores hormonales maternos o fetales cuyo origen es a menudo difícil de determinar, dificultando la comprensión de los fenómenos endocrinos y metabólicos que tienen lugar.

5.4 SEPSIS NEONATAL

Se entiende por sepsis neonatal aquella situación clínica derivada de la invasión y proliferación de bacterias, hongos o virus en el torrente sanguíneo del recién nacido (RN) y que se manifiesta dentro de los primeros 28 días de vida. Los microorganismos patógenos inicialmente contaminan la piel y/o mucosas del RN llegando al torrente circulatorio tras atravesar esta barrera cutáneo-mucosa, siendo la inmadurez de las defensas del neonato, sobre todo si es un RNMBP, el principal factor de riesgo que predispone al desarrollo de la infección.

5.5 SEPSIS NEONATAL TEMPRANA

La sepsis neonatal temprana (SNT) se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes con 72 h de vida o menos. La incidencia de SNT se estima en 2,2 a 9,8 eventos por 1.000 nacidos vivos¹. Los RN presentan mayor riesgo de infecciones debido, entre otras condiciones, a su inmadurez inmunológica⁶. Se ha observado que los pacientes más afectados por SNT son los RN

prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con disrupción de las membranas amnióticas^{2,7-12}. *Streptococcus agalactiae* es el principal microorganismo aislado en estas infecciones; sin embargo, en países en vías de desarrollo las bacterias predominantes son enterobacterias. Las razones de estas diferencias no son claramente entendidas.

El estándar de oro para el diagnóstico de SNT lo conforman el hemocultivo y el cultivo de LCR¹³⁻¹⁵. Los reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR mayor a 10) han evidenciado utilidad como pruebas de tamizaje por su alto valor predictor negativo.

5.6 SEPSIS NEONATAL TARDIA

La sepsis neonatal tardía o nosocomial (SNN) se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo (LCR) en pacientes más de 72 h de vida. La incidencia de la SNN se asocia inversamente con el peso al nacimiento (PN). Del mismo modo, se constató que el 36,3% de los recién nacidos con edad gestacional (EG) < 28 semanas tuvieron al menos un episodio de SNN, en comparación con el 29,6%, 17,5% y 16,5% de los lactantes moderadamente prematuros (EG de 29 a 32 semanas), prematuros tardíos (EG de 33 a 36 semanas) y de término.^{1,2,5,8}

Además de la inmadurez, otros factores de riesgo bien reconocidos para SAT incluyen el uso a largo plazo de intervenciones invasivas, como la ventilación mecánica y la canalización intravascular, el fracaso de la alimentación enteral precoz con leche materna, la duración prolongada de la nutrición parenteral, la hospitalización, las cirugías y las enfermedades respiratorias y cardiovasculares subyacentes.¹² Los Estafilococos coagulasa negativos (ECN) han surgido como los patógenos predominantes en la SNN, correspondiendo al 53,2%-77,9% de los casos, en los países industrializados y al 35,5% - 47,4% en algunas regiones en desarrollo.¹⁰ En términos de producción de toxinas, los ECN no son tan virulentos como las bacterias Gram negativas y los hongos, lo que explica en parte la menor tasa de complicaciones infecciosas a corto plazo y de mortalidad asociada con sepsis por ECN.^{7,15}

5.7 FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO A TÉRMINO NORMAL

En el momento del nacimiento, tanto en los partos vía vaginal como en las cesáreas, se produce una liberación aguda de TSH. Este fenómeno carece todavía de explicación aunque probablemente está relacionado con el estrés del parto, el enfriamiento del neonato (aunque el pico no desaparece si se evita el enfriamiento) y la secreción de prostaglandinas producida tras la separación de cordón umbilical. En

cualquier caso se trata de un fenómeno neuroendocrino que está bajo la dependencia de la TRH. Este pico de TSH pasa de un valor medio de 10 μ U/ml en la sangre de cordón, a un nivel sérico durante la primera hora de vida que puede alcanzar valores de hasta 50-100 μ U/ml. Este pico máximo es de breve duración, pues los niveles descienden rápidamente y aproximadamente a las 24- 48 horas de vida los niveles vuelven a ser semejantes a los existentes en el cordón umbilical.^{5,6,8,11}

Los valores séricos de TSH caen al límite extrauterino normal durante la primera semana después del nacimiento (niveles inferiores a los valores en sangre del cordón umbilical). Se desconocen los mecanismos de dicha disminución. Quizá sea debido al incremento en las concentraciones séricas de T4 y T3 libres, aunque las cifras séricas de TSH del neonato permanecen en una meseta nueva más baja incluso después de resolverse el estado hipertiroxinémico neonatal transitorio. También puede ser debido a que tiene lugar una maduración continua del control de retroalimentación de TSH por hormonas tiroideas durante las semanas iniciales de vida.^{13,16}

La vida media corta de la TSH (de diez a doce minutos) explica también el rápido descenso de la TSH. El corte del cordón umbilical elimina a la placenta como fuente de producción TRH.

El ritmo circadiano de la TSH (valores inferiores a las 11 h y superiores a las 23 h)

no se desarrolla hasta después del primer mes de vida. Al nacer, los niveles de T4 y de T4L pueden ser más altos en el recién nacido que en la madre; en cambio, los niveles de T3 y de T3L pueden ser más bajos.^{5,9,18}

El aumento de TSH estimula la liberación de T4 y T3 por el tiroides y en las primeras 24 a 36 horas de vida postnatal se advierte un incremento progresivo de las concentraciones de ambas hormonas en el suero alcanzando un pico hacia las 24 horas de vida. Quizá es debido a la necesidad fisiológica de niveles elevados de hormonas tiroideas.^{10,16,17}

La T4 sérica total y libre, pasa de valores de 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y 1,38 ng/dl respectivamente en la sangre de cordón, a 18 $\mu\text{g}/\text{dl}$ y 2 ng/dl a las 24 horas de vida, respectivamente. La concentración de T3 pasa de un valor medio de 0,5 ng/ml en sangre de cordón a concentraciones de 2,2 ng/ml a las 24 horas.

Este aumento en la concentración de T3 se debe a varios factores:

1. Aumento de la TSH

2. Mayor actividad de la desyodasa tisular de tipo I (y quizá también tipo II) con una mayor conversión de T4 en T3. Esta enzima es regulada en el desarrollo en parte por el incremento de las concentraciones de T4L propias de la maduración y por el aumento de cortisol que tiene lugar al final de la gestación.
3. El corte del cordón umbilical separa a la placenta de la circulación fetal y aminora la degradación de T3 placentaria por monodesyodación, lo cual incrementa todavía más la concentración sérica de T3.

Posteriormente los niveles T4 y de T3 descienden de una forma paulatina durante el primer mes de vida siendo el descenso de T4 más lento que el de T3. ^{14,15,16}

Durante la primera década de la vida los valores de las hormonas tiroideas, T4 y T3, tanto libres como totales, siguen decreciendo progresivamente. Las concentraciones normales de T4 total en el adulto varían entre 5,0-12,0 µg/dl y las de T3 total entre 0,6 y 2,1 ng/ml. Pero las fracciones libres varían menos entre sí, entre 0,69 y 1,55 ng/dl para la T4 y entre 0,35 y 0,65 ng/dl para la T3. ^{6,7,13}

Los cambios hormonales que tienen lugar tras el parto quedan resumidos por Fisher de la siguiente manera:

Cambios transitorios:

- Incremento de TSH en el neonato.
- Mayor producción de T4 y T3.
- Estimulación de la termogénesis de tejido adiposo pardo.

Cambios permanentes:

- Ausencia de degradación placentaria de hormonas tiroideas.
- Disminución de la desyodasa de tipo III tisular.
- Aumento de la desyodasa de tipo I tisular.
- Aumento de la conversión de T4 a T3.
- Incremento de T3 sérica.
- Menor producción de análogos inactivos de hormona tiroidea (rT3, T4S, T3S, rT3S, T2S).
- Menor producción de TRH extrahipotalámica.
- Menor concentración de TSH.
- Reajuste del punto fijo de T4 libre por hipotálamo-hipófisis para controlar la secreción de TSH.

5.8 FUNCIÓN HIPOTÁLAMO-HIPÓFISO-TIROIDEA EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO.

El prematuro que pasa al ambiente extrauterino muestra cambios adaptativos similares en su sistema tiroideo a los de los lactantes a término, pero de menor magnitud. Hemos visto el desarrollo de la función tiroidea en el feto. Cuanto más prematura la interrupción de la transferencia de T4, tanto más inmaduro el tiroides del feto para producir suficiente T4 para las elevadas necesidades postnatales de hormona. Su cerebro puede padecer cierta deficiencia de T3, comparada con la que tendría de seguir desarrollándose "in útero", donde las consecuencias de la inmadurez de la glándula se ven normalmente contrarrestadas por la T4 de procedencia materna.^{15,17,19}

Estudios realizados en sangre de cordón muestran que la concentración de TSH en el recién nacido prematuro sano es menor o semejante a la del recién nacido a término, variando en función de la edad gestacional. Como reacción al enfriamiento y a otros factores comentados previamente, la concentración sérica de TSH se eleva a los 30 minutos después del nacimiento, y recupera una concentración semejante a la observada en el suero del cordón a las 24-48 horas de vida.^{4,5,8}

Las concentraciones séricas de T3 y T4 del cordón umbilical aumentan con la edad gestacional. Los niveles de T4 y T4L en sangre de cordón en los recién nacidos

prematuros en el entorno extrauterino, son similares o menores que las cifras medidas por cordocentesis en fetos normales de similar edad gestacional. Como reacción a la fase rápida de secreción de TSH postnatal, se incrementan las concentraciones séricas de T4 y T3 totales y libres durante las primeras 24 - 48 horas de vida. La concentración sérica de rT3 del cordón umbilical se encuentra elevada, pero disminuye después del nacimiento hasta concentraciones semejantes a las observadas en el lactante a término.^{2,3,15}

Los estudios realizados hasta la fecha actual de la función tiroidea en el período neonatal han mostrado que durante las primeras semanas de vida, los recién nacidos prematuros pueden tener niveles inferiores de T3, T4 y T4L y de rT3 más elevados que los recién nacidos a término, aunque los resultados son dispersos. No se conoce todavía como la inmadurez y la enfermedad influyen en la función tiroidea postnatal de los recién nacidos prematuros. Una explicación de los niveles de T3 bajos en los prematuros puede ser la mayor eliminación de T3 por la desyodasa tipo III, la cual está presente de forma abundante en los tejidos fetales y es responsable de la desyodación de T3 a T2.^{16,17,18}

Varios mecanismos parecen ser los responsables de los niveles bajos de hormonas tiroideas en la prematuridad:

- a) Por una parte, los valores de T4 y T3 en sangre de cordón proceden de la madre y del feto y en la prematuridad hay una interrupción del aporte materno al cortar el cordón umbilical
- b) Por otra parte, parece existir una relativa inmadurez del eje HHT que no puede compensar el déficit del suplemento materno en este período en el que las necesidades están aumentadas. La baja concentración de T4 y T3 sin elevación de la concentración sérica de TSH que presentan estos niños es característica de un hipotiroidismo central. En el recién nacido prematuro la producción/secreción de TRH hipotalámica puede estar relativamente reducida y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no ser todavía madura. Por eso, a pesar de la hipotiroxinemia, estos niños pueden tener niveles disminuidos o normales de TSH.
- c) Parece existir también una inmadurez relativa del sistema enzimático de la desyodasa tipo I en tejidos fetales con conversión reducida de T4 a T3
- d) Algunos autores postulan que la hipotiroxinemia transitoria es secundaria a la disminución de la TBG.

- e) También hay que añadir que procesos patológicos extra-tiroideos, frecuentes en estos niños, pueden agravar el descenso de los niveles de hormonas tiroideas.
- f) La capacidad de la célula folicular para yodar los residuos tirosilos de la tiroglobulina (organificación del yodo) permanece ineficaz. Por eso en los recién nacidos prematuros los valores de T4L pueden estar disminuidos con tiroglobulina elevada, reflejando una producción incrementada de la glándula tiroidea con una pobre yodación de los precursores de hormonas tiroideas.^{4,6,7,17}

Todos los factores mencionados parecen contribuir a la hipotiroxinemia de la prematuridad, pero la inmadurez hipotalámica y las enfermedades severas se cree que son los más determinantes.

5.9 RELACIÓN ENTRE EL GRADO DE HIPOTIROXINEMIA Y LA ENFERMEDAD NEONATAL

Todavía no se conoce cómo la enfermedad influye en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros. Algunos autores piensan que en los prematuros se puede producir un síndrome de T3 baja con niveles de T4 normales o ligeramente reducidos y niveles de TSH normales o algo disminuidos.

En estos niños la conversión de T4 a T3 es deficiente y la elevación de T3, que normalmente se produce en el recién nacido a término, se retrasa. Esta situación se intensifica por la inhibición de la actividad de las desyodasas secundaria al relativo déficit nutricional, y se puede exacerbar por el traumatismo del nacimiento, accidentes vasculares, hipoxia, hipocalcemia, infección y en general, por toda la patología propia de la prematuridad. Todos estos factores tienden a inhibir la conversión de T4 en T3 en el período neonatal y a agravar el estado de T3 baja característico de la prematuridad.^{8,9}

En tales situaciones, la disminución de hormonas tiroideas puede ser un mecanismo adaptativo para proteger al organismo reduciendo el índice metabólico durante la enfermedad, pero al mismo tiempo representa una situación desfavorable. Paul observa que los valores muy bajos de T4 en el screening neonatal inicial están asociados con un aumento de la "odds" de muerte y de hemorragia intracraneal. En cambio, no encuentra correlación con los valores de TSH. Quizá la disminución de los valores de T4 sea un mecanismo protector para disminuir el gasto metabólico y el consumo de O₂.^{10,11}

También Marsh observa una correlación entre valores de T4 bajos ($< 2,5 \mu\text{g}/\text{dl}$) y un aumento de la mortalidad neonatal. Reuss analiza los valores de T4 del screening neonatal de 365 recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación encontrando relación entre los valores de T4 inferiores a 2,6 DS de la media de los recién nacidos a término, y un aumento de la mortalidad, morbilidad y del riesgo de displasia broncopulmonar. En un estudio reciente de Van Wassenaer se determinaron los valores de T4, T4L, T3, rT3, TSH y TBG en 100 niños de edad gestacional inferior a 30 semanas durante las primeras ocho semanas de vida para investigar las influencias de la enfermedad y de la edad gestacional en la función tiroidea. Observan una correlación entre la edad gestacional y el curso de las hormonas tiroideas, excepto para la rT3.^{12,13}

También observan que la enfermedad disminuye la concentración de las hormonas tiroideas especialmente durante la primera semana después del nacimiento. Sin embargo, el valor de T4L el séptimo día de vida es similar en el grupo de sanos y enfermos y a las tres semanas la T4, T4L, T3 y TBG son superiores en el grupo de los enfermos comparado con el grupo de sanos. En este estudio la concentración de T3 no decrece paralelamente con la T4. Las diferencias de TSH en los días catorce y veintiuno tienen relación con la edad gestacional y no con la enfermedad.^{15,16}

En otros trabajos se ha visto que los niños ingresados en la UCI neonatal presentan valores de T4L inferiores a los normales. La glándula tiroidea desempeña una función muy importante en la maduración del pulmón fetal y en la producción de surfactante. La administración directa de yodotironinas al feto acelera la maduración pulmonar en tanto que el hipotiroidismo fetal se acompaña de retraso en la maduración pulmonar. Hay múltiples estudios en los que se ha intentado establecer la influencia del síndrome de distrés respiratorio (SDR) que frecuentemente presentan los recién nacidos prematuros, en la función tiroidea de estos niños.^{11,16}

Los resultados son contradictorios. Los estudios en niños prematuros con SDR han mostrado cifras inferiores de T3 , T4 y T4L, y a veces valores inferiores de TSH y TBG con respecto a prematuros control sin SDR. Aunque la disminución de la función tiroidea en niños con SDR se atribuye al problema respiratorio, esto no explica los niveles inferiores obtenidos por algunos autores en sangre de cordón o antes del inicio clínico del SDR.^{17,18}

Esto podría ser debido al role de las hormonas tiroideas en la maduración del surfactante pulmonar. En algunos trabajos se ha visto que, si bien la disminución de los

valores de T4 y de T3 se asocian al grado de prematuridad, se observan pocas diferencias en cuanto a los valores de T4L, siendo la T4L la medida que más se asocia al grado de enfermedad. La hipotiroxinemia de la prematuridad puede, por tanto, ser el resultado de una disminución de la concentración de TBG junto al efecto de la patología no tiroidea que presentan estos pacientes. Hay autores que incluso han visto que la enfermedad neonatal se asocia con un aumento de la concentración de T4L consecuencia de la inhibición de la unión de la T4 a la TBG, como ocurre en los adultos con el síndrome de enfermedad no tiroidea. Estos resultados sugieren que la hipotiroxinemia asociada con el síndrome de enfermedad no tiroidea en los recién nacidos prematuros se podría diferenciar del hipotiroidismo secundario-terciario por la determinación de los valores de T4L.^{12,14,16}

6. PROPOSITO DEL ESTUDIO

Evaluar la respuesta de la función tiroidea en los recién nacidos con sepsis neonatal temprana y sepsis neonatal tardía.

7. OBJETIVOS

1. Evaluar la función tiroidea en los recién nacidos con sepsis neonatal temprana, cuantificando los niveles basales de TSH, fT4, fT3 a las 48 horas de vida.

2. Evaluar el eje hipotálamo-hipófiso-tiroide en los recién nacidos con sepsis neonatal tardía, cuantificando los niveles basales de TSH, fT4, fT3 en el momento de diagnóstico de sepsis neonatal tardía.
3. Establecer la relación entre la función tiroidea de los recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía y mortalidad.
4. Determinar la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con sepsis neonatal temprana.
5. Determinar la incidencia de hipotiroidismo en pacientes con sepsis neonatal tardía

8. SUJETOS Y MÉTODOS

8.1 Sujetos: Se han estudiado 60 neonatos con sepsis neonatal temprana y 20 neonatos con sepsis neonatal tardía, ingresados en nuestra Unidad de Neonatología entre 1 de octubre al 31 de diciembre del 2018, escogidos de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión. Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Universidad San Francisco de Quito.

8.2 Diseño del estudio: Se ha realizado un estudio prospectivo, epidemiológico, descriptivo, analítico, con 2 cohortes.

8.3 Criterios de inclusión, exclusión, eliminación

Criterios de inclusión:

1. Neonatos nacidos en el Hospital Luz Elena Arismendi
2. Masculinos y femeninos.
3. Perteneciente a todos y cada uno de los
4. Cualquier edad gestacional al nacer.
5. Con o sin factores de riesgo para la sepsis neonatal al nacer.
6. Neonatos con evidencia clínica o de laboratorio que cumplen los criterios para la sepsis de inicio temprano.
1. Neonatos con evidencia clínica o de laboratorio que cumplen los criterios para la sepsis tardía.
7. Presencia de consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterio de exclusión:

1. Neonatos con malformaciones congénitas.
2. Neonatos hijos de madre con enfermedad tiroidea.
3. Neonatos con antecedentes de asfixia perinatal.
4. Neonatos con antecedentes de cirugía mayor.

8.4 Criterios éticos

Criterios de selección. Todos los participantes fueron seleccionados en base a los criterios previamente descritos en este documento. No existió ningún tipo de discriminación étnica, de género, condición social, económica, credo, religión, ideología política u otra similar. Los principios de beneficencia, equidad, justicia y respeto se garantizaron en el proceso y desarrollo de esta investigación.

Riesgos. No existió riesgo alguno para los pacientes, ni físicos ni psicológicos, ya que se tratan de estudios descriptivos observacionales, sin intervención experimental.

Beneficios de los participantes. Todos los participantes fueron beneficiados al recibir una atención más individualizada y dirigida a resolver su problema de salud. Esta investigación cumplió con tres principios éticos básicos: el respeto a las personas, la búsqueda del bien y la búsqueda de la justicia. Los fines de la presente investigación son académicos y el participante, en ese sentido, no recibió remuneración alguna por su participación; Toda la información obtenida fué protegida y se tuvo cuidados con la bases de datos con el fin de no revelar información que pueda ser sensible.

8.5 Seguridad y confidencialidad de los datos. Se garantizó la protección de la intimidad personal y la confidencialidad de los datos personales que resultaron de esta

investigación. A cada uno de los pacientes de le asignará un código específico intransferible o modificable.

8.6 Conservación de los datos. Los datos fueron almacenados en registros manuales, impresos y digitales por lo que están sujetos a una herramienta tecnológica específica para su almacenamiento, conservación, acceso, recuperación o tratamiento acordes a sus características especiales. Se garantizó la integridad, confiabilidad, confidencialidad y disponibilidad de los datos personales mediante acciones que evitaron su alteración, pérdida, transmisión, y acceso no autorizado.

8.7 Fuente de Información:

La información se obtuvo a través de:

- a) Expediente clínico
- b) Entrevista a la madre para completar datos requeridos en la ficha de recolección de datos diseñada para este estudio
- c) Reportes de laboratorio.

8.8 Método de recolección de la información:

La recolección de la información se realizó a través de dos fuentes:

1. Directa a través de la obtención de muestras de los pacientes incluidos en el estudio.
2. Indirecta al completar datos con el expediente clínico y la entrevista a la madre.

9. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 80 recién nacidos distribuidos en dos grupos de investigación. Grupo 1 con Sepsis neonatal temprana y Grupo 2 con Sepsis neonatal tardía.

Las características maternas en ambos grupo mostraron que la edad promedio de las madres se ubicó en 26,18 años; la etnia predominante fue la mestiza 97,50%, el 72,50% presentó nivel de instrucción secundaria.

Al comparar las características maternas (Tabla 1) entre la sepsis temprana o tardía, no se observaron diferencias significativas, sin embargo, para la rotura de membrana se observó un p-valor de 0,056, el cual se encuentra cerca del área de rechazo, la proporción de madres con rotura de membranas fue de 30,51% en la sepsis temprana y 9,52% en la tardía.

Tabla 1. Distribución de las características maternas por tipo de sepsis.

Características maternas	Sepsis		p-valor
	Temprana	Tardía	
Edad (media (DE)) ^{2/}	26,36 (6,97)	25,67 (6,62)	0,695
Etnia (n (%)) ^{1/}			
Indígena	2 (3,39)	0 (0,00)	1,000
Mestizo	57 (96,61)	21 (100,00)	
Nivel de instrucción (n (%)) ^{1/}			
Primaria	10 (16,95)	6 (28,57)	4,81
Secundaria	44 (74,58)	14 (66,67)	
Superior	5 (8,47)	1 (4,76)	
Rotura de membranas (n (%)) ^{1/}			

Sí	18 (30,51)	2 (9,52)	0,056
No	41 (69,49)	19 (90,48)	
Apariencia del líquido amniótico (n (%))^{1/}			
Normal	45 (76,27)	18 (85,71)	0,459
Meconial	9 (15,25)	1 (4,76)	
Amarillento	5 (8,47)	2 (9,52)	
Diagnóstico de infección materna (n (%))^{1/}			
Sí	16 (27,12)	3 (14,29)	0,371
No	43 (72,88)	18 (85,71)	
Leucocitosis materna (n (%))^{1/}			
Positivo	25 (42,37)	9 (42,86)	0,969
Negativo	34 (57,63)	12 (57,14)	
Nota: DE=Desviación estándar; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las proporciones, ** diferencias significativas en las medias p-valor<0,05			
Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores			

De los 80 neonatos se observó que el 26,25% correspondían al sexo femenino y 73,75% al masculino, la edad gestacional promedio fué de 33,28 semanas.

Las características de los neonatos (Tabla 2) fueron comparadas entre la sepsis temprana y tardía, donde se observó significancia estadística para el sexo con p-valor 0,043, siendo la proporción del sexo femenino de 32,20% en sepsis temprana 9,52% en la tardía, mientras que la proporción de masculino fue de 67,80% en sepsis temprana y 90,48% en tardía; la edad gestacional presentó diferencias con p-valor 0,014, siendo el promedio de 33,92 semanas en la sepsis temprana y 31,48 semanas en la tardía; la temperatura con p-valor de 0,020 mostró diferencias en las medias, siendo de 36,54 °C en la sepsis temprana y 36,90 °C en la tardía; la FC y FR presentaron diferencias con p-valores de 0,014 y 0,002 respectivamente, las medias de la FC fueron de 149,10/min

en sepsis temprana y 162,62/min para la tardía, mientras que el promedio de FR se ubicó en 56,64/min en sepsis temprana y 62,26/min en la tardía; en cuanto a la ventilación mecánica se observó diferencias en las proporciones con p-valor de 0,000, siendo para VMI de 6,78% en sepsis temprana y 71,43% en la tardía, VMNI 57,63% en sepsis temprana y 19,05% en la tardía, y el no usos de ventilación mecánica fue de 35,59% en la sepsis temprana y 9,52% en la tardía; en cuanto a la presencia de hipoactividad se evidencia significancia con p-valor 0,012, siendo del 61,02% en la sepsis temprana y 90,48% en la tardía; en cuanto a la incidencia de hipotiroidismo se presentaron diferencias significativas con p-valor 0,031, con incidencia del 54,24% en la sepsis temprana y 80,95% en la tardía.

Tabla 2. Distribuciones características de los recién nacidos por tipo de sepsis

Características del recién nacido	Sepsis		p-valor
	Temprana	Tardía	
Sexo (n (%))^{1/}			
Femenino	19 (32,20)	2 (9,52)	0,043*
Masculino	40 (67,80)	19 (90,48)	
Edad gestacional (media (DE))^{2/} semanas	33,92 (3,68)	31,48 (4,20)	0,014**
Peso (media (DE))^{2/} g	1885,32 (701,75)	1604,29 (753,12)	0,126
Temperatura (media (DE))^{2/} °C	36,54 (0,35)	36,90 (0,62)	0,020**
FC/min (media (DE))^{2/}	149,10 (17,99)	162,62 (21,03)	0,014**
FR/min (media (DE))^{2/}	56,64 (6,83)	62,26 (6,51)	0,002**
Ventilación mecánica (n (%))^{1/}			
Ninguna	21 (35,59)	2 (9,52)	0,000*
VMNI	34 (57,63)	4 (19,05)	
VMI	4 (6,78)	15 (71,43)	
Hipoactividad (n (%))^{1/}			
Sí	36 (61,02)	19 (90,48)	0,012*

No	23 (38,98)	2 (9,52)	
Quejido			
Sí	32 (54,24)	12 (57,14)	0,818
No	27 (45,76)	9 (42,86)	
Retracciones (n (%))^{1/}			
Sí	48 (81,36)	20 (95,24)	0,168
No	11 (18,64)	1 (4,76)	
Hemocultivo (n (%))^{1/}			
Sí	1 (1,69)	11 (52,38)	
No	58 (98,31)	10 (47,62)	
Hipotiroidismo (n (%))^{1/}			
Sí	32 (54,24)	17 (80,95)	0,031*
No	27 (45,76)	4 (19,05)	
Nota: DE=Desviación estándar; 1/=basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; 2/=basada en la prueba t de muestras independientes; * diferencias significativas en las proporciones, ** diferencias significativas en las medias p-valor<0,05			
Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores			

En cuanto a los exámenes paraclínicos (Tabla 3) se comparó los datos entre sepsis temprana y tardía encontrando diferencias significativas en las medias para glóbulos blancos con p-valor 0,003 y promedios 14231,86 en sepsis temprana y 10382,86 en sepsis tardía; neutrófilos con p-valor 0,000 y medias de 61,94% en sepsis temprana y 46,89% en tardía; linfocitos con p-valor 0,001 y promedios de 23,90% en sepsis temprana y 34,86% en tardía; hemoglobina p-valor 0,000 y valores de 17,16 mg/dl en sepsis temprana y 13,23 mg/dl en la tardía; hematocritos con p-valor 0,000 y medias de 49,30% en sepsis temprana y 38,69% en la tardía; T3 con p-valor 0,011 y promedios de 1,82 pg/ml en sepsis temprana y 2,29 para tardía; T4 p-valor de 0,002 con medias de 1,55 ng/dL en sepsis temprana y 1,19 ng/dL en la sepsis tardía.

Tabla 3. Comparación de los parámetros de laboratorio de los neonatos por tipo de sepsis

Parámetros de laboratorio de los neonatos	Sepsis		p-valor
	Temprana	Tardía	
	Media (DE)	Media (DE)	
Glóbulos blancos	14231,86 (5170,70)	10382,86 (4578,53)	0,003**
Neutrófilos %	61,94 (11,86)	46,89 (15,14)	0,000**
Linfocitos %	23,90 (9,83)	34,86 (12,81)	0,001*
Cayado %	1,73 (2,22)	2,23 (2,92)	0,419
Hemoglobina mg/dl	17,16 (3,13)	13,23 (1,86)	0,000**
Hematocritos %	49,30 (8,60)	38,69 (5,40)	0,000**
Plaquetas 10*3/uL	218372,88 (82556)	237619 (119159)	0,500
IL6	195,34 (386,79)	-	-
PCR mg/L	10,33 (20,66)	17,54 (23,78)	0,191
PCT ng/ml	17,21 (119,91)	2,73 (119,91)	0,593
T3 pg/ml	1,82 (0,68)	2,29 (0,78)	0,011**
T4 ng/dL	1,55 (0,56)	1,19 (0,40)	0,002**
TSH UI/m	2,72 (1,84)	3,97 (2,80)	0,073
Nota: DE=Desviación estándar; ** diferencias significativas en las medias p-valor<0,05, basada en la prueba t de muestras independientes;			
Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores			

En cuanto a los hemocultivos se evidencia que uno de los neonatos con sepsis neonatal temprana tuvo hemocultivo positivo para *Listeria Monocitogenes* y 11 de los neonatos con sepsis neonatal tardía tuvieron hemocultivos positivos, tres para *Klebsiella Oxytoca*, dos para *Klebsiella Neumoniae*, dos para *Staphylococo Hominis*, dos para *Staphylococo Epidermidis*, uno para *Staphylococo Aureus* y uno para *Echerichia Coli*.

Para las hormonas tiroideas (Tabla 4) se observó diferencias significativas para T4 con p-valor 0,012, donde para niveles bajos (<1,50 ng/dL) la proporción fue de 49,12% en sepsis temprana y 80,95% en sepsis tardía, y para valores normales (1,50 a 3 ng/dL) las proporciones fueron de 50,88% en sepsis temprana y 19,05% en sepsis tardía.

Tabla 4. Comparación de hormonas tiroideas de los neonatos por tipo de sepsis

Hormonas tiroideas	Sepsis		p-valor
	Temprana n (%)	Tardía n (%)	
T3 (pg/ml)			
Bajo (<1,1)	36 (63,16)	9 (42,86)	0,107
Normal (2 a 5,20)	21 (36,84)	12 (57,14)	
T4 (ng/dL)			
Bajo (<1,50)	28 (49,12)	17 (80,95)	0,012*
Normal (1,50 a 3)	29 (50,88)	4 (19,05)	
TSH (UI/m)			
Bajo (<1,1)	7 (11,86)	2 (10,00)	1,000
Normal (1,1 a 17)	52 (88,14)	18 (90,00)	
Nota: Basada en la prueba de homogeneidad estadístico chi-cuadrado; * diferencias significativas en las proporciones, p-valor<0,05			
Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores			

Se empleó el análisis multivariante de Componentes Principales Categóricos para representar gráficamente la relación entre la sepsis temprana o tardía, con la edad gestacional, hipotiroidismo, hipoactividad, T4, FC, FR, ventilación mecánica, glóbulos blancos, hematocritos, hemoglobina, linfocitos y neutrófilos; para lo cual se

categorizaron las variables cuantitativas en función de las medias que resultaron significativas en el análisis bivariado.

La proyección de las categorías de variables en el plano cartesiano permite identificar relaciones asociadas a la sepsis temprana y tardía; en este sentido en los cuadrantes II y III se observa que la sepsis tardía se relaciona con VMI, presencia de hipotiroidismo, $T_4 < 1,35$ ng/dL, glóbulos blancos ≤ 12.000 , edad gestacional < 32 semanas, hemoglobina ≤ 15 mg/dl, hematocritos $\leq 45\%$, $FR > 61$, $FC > 150$, neutrófilos $\leq 55\%$ y linfocitos $> 30\%$; mientras que la sepsis temprana se relaciona con $FC \leq 150$, edad gestacional ≥ 32 semanas, $FR \leq 60$, ausencia de hipotiroidismo, neutrófilos $> 55\%$, linfocitos $\leq 30\%$, $T_4 \geq 1,35$ ng/dL, VMNI, ausencia de hipoactividad, hemoglobina > 15 mg/dl y hematocritos $> 45\%$

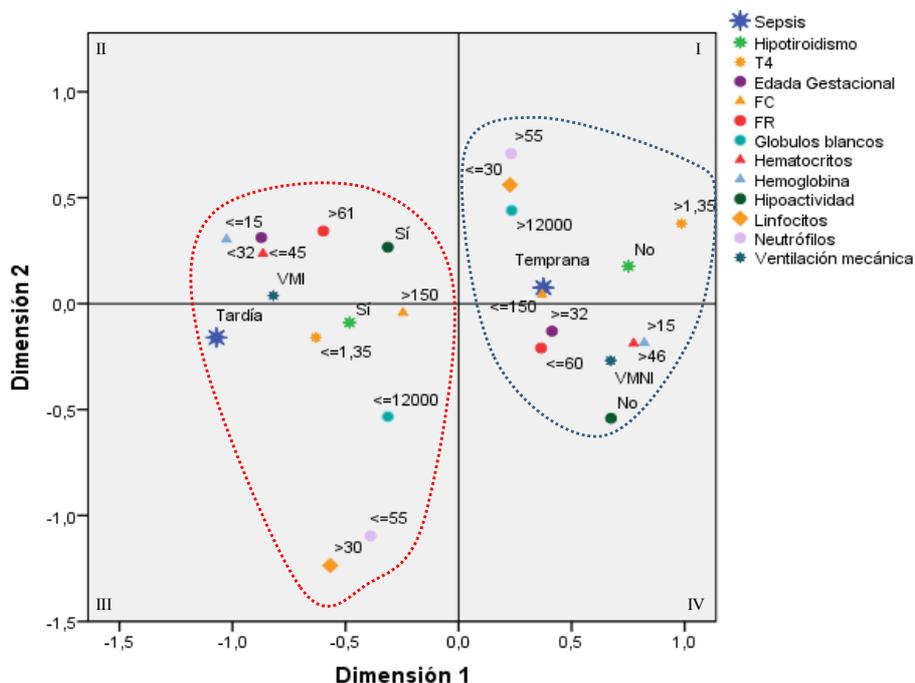


Gráfico 1. Relación multivariante de la sepsis temprana y tardías

Nota: Basado en el análisis multivariante de Componentes Principales Categórico (CATPCA).

Fuente: Hospitales estudiados; elaboración de los autores

10. DISCUSION

Según la OMS la primera causa de hospitalización en las unidades de cuidados intensivos neonatales es la prematuridad, cuya morbi-mortalidad es inversamente proporcional a la edad gestacional^{1,2,3}. En nuestro estudio se encontró que la edad gestacional promedio de los pacientes con sepsis neonatal, es de 33,9 semanas para los pacientes con sepsis neonatal temprana y 31,4 semanas para la sepsis neonatal tardía, por ello tienen mayor probabilidades de presentar complicaciones propias de su estado madurativo, a lo que no escapa la disfunción de su eje hipotálamo hipofisiario tiroideo.⁸

El estudio muestra una que la sepsis neonatal es mas frecuente en el sexo masculino con una prevalencia del 67.8% para la sepsis neonatal temprana vs 90.48% para la sepsis neonatal tardía. Dentro de los signos clínicos que se asociaron mas comúnmente con el proceso infeccioso es la hipoactividad. Además, un factor de riesgo importante para el desarrollo de sepsis neonatal tardía es la necesidad de ventilación mecánica. El desarrollo del síndrome de enfermedad no tiroidea se confirmó en los dos grupos de estudio con un prevalencia de 54.2% para los neonatos con sepsis neonatal temprana y el 80.95% para los neonatos con sepsis neonatal tardía.^{14,15,18}

El síndrome de disfunción tiroidea mas comúnmente encontrado en la sepsis neonatal temprana es el síndrome de T3 bajo mientras que en la sepsis neonatal tardía se observó mas comúnmente el síndrome de T4 bajo, lo que coincide con la literatura que indica que los prematuros presentan niveles de hormonas tiroideas más bajos que los neonatos de término, lo que se ha llamado hipotiroxinemia transitoria, esta se presenta con niveles de T4 baja, sin elevación compensatoria de las concentraciones de TSH, la cual puede estar normal o baja. Este estado de hipotiroxinemia se normaliza en 6 - 8 semanas en la mayoría de los casos, sin embargo, algunos neonatos tardan más tiempo en recuperar su función tiroidea, lo que los mantendría en estado hipotiroideo y es a partir de esto que surge la controversia de saber si es meritorio dar tratamiento sustitutivo

durante esta etapa de hipotiroxinemia, ya que ésta se ha relacionado con la pobre evolución y el mal pronóstico en pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos así como lo reporta Van Wassenaer en su estudio en 1997, donde determinó que la disminución de la T4 después del nacimiento en niños menores de 30 semanas está influenciada por la edad y que esto es un proceso transitorio. Estos niveles de hormonas tiroideas bajas en recién nacidos prematuros se ha considerado una respuesta adaptativa del neonato ante el estrés o enfermedad muy grave.^{5,8,10} Martin y col. en 2005, encontró que los RN prematuros con peso entre 500 – 1500 gr que recibieron esquemas de corticoides antenatales los niveles de tiroxina total aumentaron, esta respuesta es muy distinta a la observada en adultos que después de la administración de betametasona los niveles de hormonas tiroideas disminuyen, posiblemente estén implicados dos mecanismos, uno de ellos es que el aumento en el metabolismo de la tiroxina provoque un efecto positivo sobre el eje hipotálamo –hipófisis-tiroides y el otro mecanismo sugerido está dado por la disminución en la severidad de la enfermedad.^{10,14,18} Estos hallazgos sugieren que los niveles de hormonas tiroideas mejoran cuando se usan corticoides antenatales lo que coinciden con lo reportado por Martin y col. que reporta que los corticoides no sólo estimulan la madurez pulmonar, sino que inducen a un eutiroidismo que a la postre mejoran la sobrevivencia de los neonatos.

La Dra. Morreal y su equipo en un estudio sobre función tiroidea en el recién nacido, encontró que dentro de las alteraciones de la función tiroidea se encuentran hipotiroidismo primario transitorio, síndrome de T3 baja, hipertiroidismo, hipotiroxinemia de la prematuridad. De éstas la hipotiroxinemia transitoria es más frecuente que el hipotiroidismo congénito.^{14,19}

Este estudio encontró que el 88 % de los neonatos con sepsis neonatal temprana y el 90 % de los neonatos con sepsis neonatal tardía tenían valores de TSH normales, este hallazgo coincide con Angelousi en un estudio multicéntrico donde se pudo observar que a mayor severidad de la enfermedad los valores de TSH y T4 fueron más bajos.

Estos hallazgos son relevantes ya que existen evidencias que los niveles bajos de hormonas tiroideas se relacionan con un peor pronóstico y una pobre evolución en neonatos severamente enfermos, sobre todo en pacientes que llegan a desarrollar sepsis o shock séptico en quienes es necesario el uso de multitratamiento farmacológico, entre ellos el apoyo dopaminérgico, siendo la dopamina uno de los fármacos que más se ha estudiado y demostrado que suprime la liberación de TSH a nivel hipotalámico y disminuye la producción de T3 como lo encontrado por Angelousi en 2011. Ante estos hallazgos es importante plantearse la necesidad de realizar una evaluación exhaustiva

de la función tiroidea de los recién nacidos durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos, ya que la hipotiroxinemia transitoria también se asocia con resultados adversos en los recién nacidos pretérminos, como hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, la parálisis cerebral y la muerte.^{12,14,19}

Se ha visto que los neonatos con mayor puntaje en las escalas de valoración de gravedad al ingreso a UCIN presentan mayor grado de hipotiroxinemia, consecuentemente la valoración de la función tiroidea en este grupo de neonatos nos proporcionaría un abordaje más completo permitiéndonos intervenir oportunamente para brindar soporte hormonal exógeno y contribuir de esta manera con la sobrevivencia de los neonatos.^{8,9,17}

11. CONCLUSIONES

1. Los neonatos con sepsis neonatal temprana y tardía ingresados a la Unidad de cuidados intensivos neonatales de esta institución son prematuros, con una edad gestacional promedio de 33 semanas para sepsis temprana y 31 semanas para la sepsis tardía.
2. La etnia predominante es la mestiza con una prevalencia del 96,6%.
3. El antecedente de ruptura de membranas no fue un antecedente de importancia asociado a la sepsis neonatal.
4. El antecedente materno de leucocitosis materna si se asocia a la aparición de sepsis neonatal temprana en un 57,6%.
5. El sexo predominante fue el masculino con una prevalencia del 67,8% para la sepsis neonatal temprana y el 90,4% para la sepsis neonatal tardía.
6. Dentro de los signos clínicos de sepsis observamos que la hipoactividad es el signo más frecuentemente asociado con sepsis neonatal con una $p < 0,012$.
7. En los neonatos con sepsis neonatal ingresados a la UCIN, el síndrome de enfermedad no tiroidea se encontró en 54.24% para la sepsis neonatal temprana y el 80.95% para la sepsis neonatal tardía.
8. Los niveles de TSH se encuentran alterados en un 11,86% de los neonatos con sepsis neonatal temprana y un 10% para los pacientes con sepsis neonatal tardía.

9. Los factores maternos que afectan la función tiroidea en los neonatos con sepsis neonatal se encontraron los siguientes: madre adolescente y ruptura de membranas.

10. Las características socio demográficas de las madres de los neonatos ingresados en UCIN procedían predominantemente de área urbana.

12. REFERENCIAS

1. A. Boelen, J. K. (2011). Beyond low plasma T3: local thyroid hormone metabolism during inflammation and infection. *Endocr Rev*, 693-670.
2. A. Boelen, W. W. (2018). Fasting-Induced changes in the hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Thyroid*, 123-129.
3. AR Arunachalam, M. P. (2015). Biomerkers in early Onset Sepsis: An update. *Annals of clinical Medicine and Microbiology* , 1(2).
4. E. Fliers, A. B. (2015). Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 816-825.
5. F. Wang, W. P. (2012). Relationship between thyroid function and ICU mortality: a prospective observation study. *Cri Care* , R11.
6. G.S. Goldsmit, M. V. (2011). Evaluation and clinical application of changes in thyroid hormone and TSH levels in critically ill full-term newborns. *J. Perinat Med.*, 59-64.
7. Groot, L. D. (2006). Non-thyroidal illness syndrome is a manifestation of hypothalamic-pituitary dysfunction, and in view of current evidence, should be treated with appropriate replacement therapies. *Crit care clin.*, , 57-86.
8. J.C. Suvarna, C. F. (2009). Serum thyroid hormone profile in critically ill children. *Indian J Pediatr*, 1217-1221.
9. M. Den Brinker, K. F. (2005). Euthyroid sick syndrome in meningococcal sepsis: the impact of peripheral thyroid hormone metabolism and binding proteins. *J Clin Endocrinol Metab*, 5613-5620.

10. M.H. Silva, M. A. (2015). Nonthyroidal Illnesses syndrome in full-term newborns with sepsis. *Arch Endocrinol Metab.*, 528-534.
11. N. Fernández, J. D. (2010). Morbilidad y Mortalidad por sepsis Neonatal precoz. . *Revista Cubana de Pediatría*, 82.
12. A. Angelous, D. K. (2011). Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with septic shock: a systematic review . *European Journal of Endocrinology*, 147-55.
13. G. Morreale, F. E. (2007). *Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno fetal*. España: Oceano.
14. J. Herbstam, J. B. (2008). Maternal, Infant, and Delivery Factors Associated with Neonatal Thyroid Hormone Status. . *Thyroid*, 18 (1).
15. UNICEF. (2015). *Levels and Trends in Child mortality*.
16. W.M. Wiersinga, G. V. (2013). Nonthyroidal Illness Syndrome. En *The Thyroid: a fundamental and clinical text* (págs. 203-217). Philadelphia
17. A. Angelous, D. K. (2011). Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with septic shock: a systematic review . *European Journal of Endocrinology*, 147-55.
18. G. Morreale, F. E. (2007). *Hormonas tiroideas durante el desarrollo fetal: comienzo de la función tiroidea y transferencia materno fetal*. España: Oceano. (4) p. 145-157
19. J. Herbstam, J. B. (2008). Maternal, Infant, and Delivery Factors Associated with Neonatal Thyroid Hormone Status. . *Thyroid*, 18 (1).

ÍNDICE DE ANEXOS

ANEXO 1. Ficha de Recolección de Datos.

ANEXO 2. Carta de Aprobación del Comité de Ética.

ANEXO A: FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Ficha de recolección de datos de la evaluación de la función tiroidea en neonatos con sepsis neonatal temprana y tardía

Sepsis Neonatal Temprana	
Sepsis Neonatal Tardía	
Identificación del Recién nacido	
Número de Historia Clínica	

Sección 1: Datos maternos

Edad maternal:	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 15 años • 15- 25 años • 25-35 años • Mayor de 35 años
Lugar de nacimiento	
Lugar de residencia	
Ocupación	<ul style="list-style-type: none"> • Formal • Informal
Etnia	<ul style="list-style-type: none"> • Blanca • Mestiza • Indígena • Afroecuatoriana
Nivel de instrucción	<ul style="list-style-type: none"> • Analfabeta • Primaria • Secundaria • Superior
Ruptura de membranas (horas)	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 18 horas • Mayor de 18 horas
Apariencia del líquido amniótico	<ul style="list-style-type: none"> • Normal • Meconium • Amarillo
Diagnóstico de infección materna	<ul style="list-style-type: none"> • Si: • No:
Leucocitosis materna	<ul style="list-style-type: none"> • Positivo • Negativo • Normal

Sección 2: Datos recién nacido

Sexo	<ul style="list-style-type: none"> • M • F 	Edad gestacional (semanas y días)	FUM_____ Ballard _____ Capurro _____ ECO _____
APGAR al 1 minuto de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 5 • 6 - 8 • 8-10 	APGAR a los 5 minutos de vida	<ul style="list-style-type: none"> • Menor de 5 • 6 - 8 • 8-10
Peso de nacimiento (g)	<ul style="list-style-type: none"> • Muy bajo para la edad gestacional • Bajo para la edad gestacional • Adecuado para la edad gestacional • Elevado para la edad gestacional 		
Ventilación mecánica	<ul style="list-style-type: none"> • Invasiva • No invasiva 		
Temperatura	<ul style="list-style-type: none"> • < 35.5 C • > 37.5 C 	Hipoactividad/Movimiento solo con estimulación	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
FC	<ul style="list-style-type: none"> • >180 x' • <100 x' 	Quejido	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No
FR	<ul style="list-style-type: none"> • >60 x' • <60 x' 	Retracciones	<ul style="list-style-type: none"> • Si • No

Sección 3. Pruebas de laboratorio del neonato

Glóbulos blancos		PCR		Procalcitonina	
Neutrófilos		Linfocitos		Cayados	
Hemoglobina		Hematocrito		Hemocultivo	
Plaquetas		IL6		Positivo	
Hormonas tiroideas al diagnóstico				Negativo	
TSH				Fallece	
T4					
T3					

ANEXO 2

2018-237PG



Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos Universidad San Francisco de Quito

El Comité de Revisión Institucional de la USFQ The Institutional Review Board of the USFQ

Aprobación MSP, Oficio No. MSP-VGVS-2016-0244-O, 26 de Abril de 2016

Quito, 22 de octubre de 2018

Señora

Tania Elizabeth Chimbo Jaramillo, MD
Investigadora Principal
Hospital Gineco-obstétrico Luz Elena Arismendi
UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO
Ciudad

De mi mejor consideración:

Por medio de la presente, el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos de la Universidad San Francisco de Quito se complace en informarle que su solicitud de revisión y aprobación del estudio de investigación **“Evaluación de la respuesta tiroidea en recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía, en la sala de cuidados intensivos neonatales del Hospital Gineco-obstétrico Luz Elena Arismendi del 15 de octubre al 31 de diciembre del 2018.”**, ha sido aprobada el día de hoy como un estudio *exento*, debido a que la investigación va a tomar datos personales pero el investigador asegura que serán codificados para el análisis y presentación de los resultados y una vez concluido el estudio cualquier dato que pudiese identificar al participante será borrado.

El CEISH - USFQ aprueba el estudio ya que cumple con los siguientes parámetros:

- El proyecto de investigación muestra metas y/o objetivos de significancia científica con una justificación y referencias.
- El protocolo de investigación cuenta con los procedimientos para minimizar sus riesgos de sus participantes y/o los riesgos son razonables en relación a los beneficios anticipados del estudio.
- Los participantes del estudio tienen el derecho a retirarse del estudio y su participación su conseguida a través de un proceso de consentimiento informado
- El protocolo cuenta con provisiones para proteger la privacidad y confidencialidad de los participantes del estudio en sus procesos de recolección, manejo y almacenamiento de datos

- El protocolo detalla las responsabilidades del investigador

Además el investigador principal de este estudio ha dado contestación a todas las dudas y realizado todas las modificaciones que este Comité ha solicitado en varias revisiones. Los documentos que se aprueban y que sustentan este estudio es la versión # 1 de octubre 16, 2018 que incluyen:

- Solicitud de revisión y aprobación de estudio de investigación, 6 páginas;
- Solicitud de no aplicación al consentimiento informado por escrito, 1 página;

- Anexo 2. Ficha de recolección de datos de la evaluación de la función tiroidea en neonatos con sepsis neonatal temprana y tardía, 2 páginas.
- Hoja de vida de la investigadora principal.

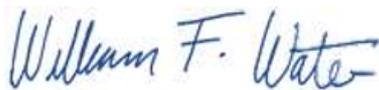
Esta aprobación tiene una duración de **un año (365 días)** transcurrido el cual se deberá solicitar una extensión si fuere necesario. En toda correspondencia con el Comité de Bioética favor referirse al siguiente código de aprobación: **2018-237PG**. El Comité estará dispuesto a lo largo de la implementación del estudio a responder cualquier inquietud que pudiese surgir tanto de los participantes como de los investigadores.

Favor tomar nota de los siguientes puntos relacionados con las responsabilidades del investigador para este Comité:

1. El Comité no se responsabiliza por los datos que hayan sido recolectados antes de la fecha de esta carta; los datos recolectados antes de la fecha de esta carta no podrán ser publicados o incluidos en los resultados.
2. El Comité ha otorgado la presente aprobación en base a la información entregada por los solicitantes, quienes al presentarla asumen la veracidad, corrección y autoría de los documentos entregados.
3. De igual forma, los solicitantes de la aprobación son los responsables por la ejecución correcta y ética de la investigación, respetando los documentos y condiciones aprobadas por el Comité, así como la legislación vigente aplicable y los estándares nacionales e internacionales en la materia.

Deseándole los mejores éxitos en su investigación, se solicita a los investigadores que notifiquen al Comité la fecha de terminación del estudio.

Atentamente,



William F. Waters, PhD

Presidente Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos USFQ

cc. Archivo general, Archivo protocolo

