

Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña
Facultad de Ciencias de la Salud
Escuela de Medicina

DISFUNCIÓN TIROIDEA EN NEONATOS CON SEPSIS INGRESADOS EN
LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS. NOVIEMBRE, 2020



Monografía de grado presentado por Yessenia Reyes Santana y Annel J.
Rodríguez Molina para optar por el título de:
DOCTOR EN MEDICINA

Distrito Nacional: 2020

CONTENIDO

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

I. Introducción	10
I.1 Antecedentes	11
I.2 Justificación	17
II. Planteamiento del problema	18
III. Objetivos.....	19
III.1. General	19
III.2. Específicos:	19
IV. Marco teórico.....	20
IV.1. Función tiroidea.....	20
IV.1.1 Historia	20
IV.1.2. Definición.....	21
IV.1.3. Etiología	23
IV.1.4. Clasificación	24
IV.1.5. Fisiopatología	25
IV.1.6. Epidemiología.....	27
IV.1.7. Diagnóstico.....	28
IV.1.8. Diagnóstico diferencial	32
IV.1.9. Tratamiento	32
IV.1.10. Complicaciones	34
IV.1.11. Pronóstico y evolución	34
IV.1.12. Prevención	35
IV.2. Sepsis neonatal	36
IV.2.1 Historia	36

IV.2.2 Definición.....	38
IV.2.3. Etiología	38
IV.2.4. Clasificación	40
IV.2.5. Fisiopatología	41
IV.2.6. Epidemiología.....	44
IV.2.7. Diagnóstico.....	46
IV.2.8. Diagnóstico diferencial	51
IV.2.9. Tratamiento	52
IV.2.10. Complicaciones	54
IV.2.11. Pronóstico y evolución	54
IV.2.12 Prevención	55
IV.3 Hormonas tiroideas en sepsis neonatal.....	56
IV.3.1. Síndrome de t3 bajo	58
IV.3.2. Síndrome t3-t4 bajo.....	59
IV.3.3. Síndrome de t4 alto	59
V. Conclusiones.....	61
VI. Recomendaciones.....	63
VII. Referencias	64
VIII. Anexos	69
VIII.1. Cronograma	69
VIII.2. Costos y recursos.....	70
VIII.3. Evaluación.....	71

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios en primer lugar por darme la fuerza, la salud y la sabiduría necesaria para culminar esta carrera y seguir cumpliendo mis sueños.

A mis compañeras Pamela V. Disla Abreu y Annel J. Rodríguez Molina por acompañarme durante todos estos años de formación, por estar ahí cuando más las necesito, brindar su apoyo y amor sin condiciones.

A mis familiares quienes son el pilar de mi vida, en especial a mi abuela Saturnina Núñez y mi tía Yanelys Reyes Núñez, gracias por el apoyo brindado durante el desarrollo de mi carrera.

A mis padres Margarita Santana y Amaury Cabrera quienes me apoyan en cada paso que doy; gracias por confiar y creer en mis sueños, por los consejos, valores y principios que me han inculcado.

Finalmente, a los doctores: Rubén Darío Pimentel y Adonise Rosario, por su disposición en todo momento en el desarrollo de esta investigación.

Yessenia Reyes Santana

En primer lugar, a mi Dios, por darme la sabiduría, fortaleza y dirección necesarias para poder llegar hasta aquí. Sin Él no hubiera sido posible.

A mis padres, Nelson y Annerys, quienes me apoyaron incondicionalmente hasta el último momento y no escatimaron esfuerzos para ayudarme a terminar esta etapa de mi vida. A mi hermano y cómplice, Junior, por darme ánimo y siempre estar dispuesto a ayudarme. Gracias familia por su amor y confianza en mí.

A mis amigas Pamela Disla y Yessenia Reyes, quienes hicieron de este camino un poco más llevadero, dándome su ayuda y compañía en estos largos años. Dios me premió con ustedes.

A Nelson Solís, por estar a mi lado durante este proceso y animarme a seguir adelante a pesar de las vicisitudes. Agradezco tu apoyo en todo momento.

A todos los facilitadores que de alguna manera aportaron su granito de arena en mi formación académica.

A los doctores Adonise Rosario y Rubén Darío Pimentel, por guiarnos al llevar a cabo este proyecto de investigación.

Annel J. Rodríguez Molina

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación está dedicado a mi querida tía Nancy Reyes Núñez, quien en todo momento me apoyo y me ayudo a culminar con éxito este proyecto.

Muchas gracias

Yessenia Reyes Santana

Dedico este trabajo a mi madre, Annerys Molina, por nunca cesar en sus oraciones, esfuerzos y amor incondicional hacia mí. También a mi padre, Nelson Rodríguez, quien cada día se esforzó, me apoyó y me impulsó a ser mejor.

Annel J. Rodríguez Molina

RESUMEN

La sepsis neonatal es una infección sistémica que ocurre en recién nacidos hasta los 28 días de edad. Los patógenos más comunes son las bacterias, los virus y los hongos. Estos se pueden agrupar de acuerdo con el tipo de sepsis neonatal: de inicio temprano, la cual ocurre durante las primeras 72 horas de vida, o tardío, luego de las primeras 72 horas hasta el primer mes.

Es la causa más común de mortalidad neonatal; sobre todo en los países en vía de desarrollo. En la República Dominicana, la sepsis causa el 29% de las muertes neonatales.

Durante la enfermedad se han observado cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas, caracterizadas por una disminución clara de la concentración plasmática de T3, una concentración plasmática baja de T4 y un aumento de las concentraciones plasmáticas inversas de T3. A pesar de los bajos niveles de T3 y T4, la TSH generalmente se mantiene dentro de su rango normal o disminuye ligeramente. Este conjunto de cambios en las pruebas de función tiroidea se conoce colectivamente como el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS). El NTIS en niños se ha descrito en poblaciones de UCI pediátrica (UCIP) con diferentes categorías de diagnóstico, entre ellos sepsis o shock séptico.

En los neonatos podría presentarse cualquiera de estas alteraciones de la función tiroidea. Dicha alteración es mayor en los neonatos críticamente enfermos, por lo que se ha observado la presencia de anomalías de la tiroides en neonatos con sepsis bacteriana.

Estudios recientes han observado que la presencia de NTIS predijo la mortalidad de forma independiente. Específicamente al presentar una disminución combinada en los niveles de T3 libre, T4 libre y TSH.

El propósito principal de esta revisión es ilustrar el rol que tiene la disfunción tiroidea en el pronóstico de la sepsis.

Palabras clave: Sepsis, hormonas tiroideas, recién nacido, factores de riesgo, pronóstico.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a systemic infection that occurs in newborns up to 28 days of age. The most common pathogens are bacteria, viruses, and fungi. These can be grouped according to the type of neonatal sepsis: early onset, which occurs during the first 72 hours of life, or late, after the first 72 hours up to the first month.

It is the most common cause of neonatal mortality, especially in developing countries. In the Dominican Republic, sepsis causes 29% of neonatal deaths.

Substantial changes in plasma concentrations of thyroid hormones have been observed during the disease, characterized by a marked decrease in plasma T3 concentration, a low plasma T4 concentration, and an increase in reverse plasma T3 concentrations. Despite At low T3 and T4 levels, TSH generally stays within its normal range or drops slightly. This set of changes in thyroid function tests is collectively known as non-thyroid disease syndrome (NTIS). NTIS in children has been described in pediatric ICU (PICU) populations with different diagnostic categories, including sepsis or septic shock.

In neonates, any of these alterations in thyroid function could occur. This alteration is greater in critically ill neonates, which is why the presence of thyroid abnormalities has been observed in neonates with bacterial sepsis.

Recent studies have observed that the presence of NTIS independently predicted mortality. Specifically, by presenting a combined decrease in the levels of free T3, free T4 and TSH.³

The main purpose of this review is to illustrate the role of thyroid dysfunction in the prognosis of sepsis.

Keywords: Sepsis, thyroid hormones, newborn, risk factors, prognosis.

I. INTRODUCCIÓN

El término sepsis neonatal se utiliza para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico que se presenta con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas.¹

En el paciente pediátrico constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Cada año unos tres millones de neonatos se ven afectados por esta patología, representando un gran agobio para los sistemas de salud y la sociedad.²

Hasta hace poco tiempo, la sepsis en el neonato era interpretada bajo las evidencias de lo descrito en el paciente adulto; dado a los avances en el estudio de su fisiopatología y las diversas investigaciones realizadas en busca de su entendimiento, hoy en día se reconoce como una entidad que adopta características propias en cuanto a su epidemiología, formas clínicas de presentación, patrones hemodinámicos y evolución. Su reconocimiento y manejo temprano es el reto que enfrentan los profesionales, con el objetivo de mejorar su pronóstico.²

En los pacientes con enfermedades críticas como lo es la sepsis, el sistema endocrino se ve en la mayoría de los casos interrumpido o afectado, presentando un desbalance hormonal sin datos clínicos de enfermedad tiroidea. A este grupo de desórdenes se les conoce con el nombre de Síndrome de enfermedad no tiroidea. Sin embargo, la presencia de este síndrome parece afectar negativamente la evolución de la sepsis.

En un estudio realizado en el año 2011 por Goldsmith G., et al. se observó una disminución significativa en los valores hormonales tiroideos de los recién nacidos críticamente enfermos, en donde los pacientes más gravemente afectados, mostraron una T3 (triyodotironina) baja asociada con niveles bajos de T4 (tetrayodotironina) y TSH (hormona estimulante de la tiroides). La alta mortalidad observada en este grupo fue notable ya que el 62% de los pacientes que presentaron este perfil fallecieron.³

Partiendo de esto, podríamos decir que los perfiles tiroideos podrían usarse como un marcador pronóstico adverso, posiblemente relacionado con la

gravedad de la enfermedad.

I.1. Antecedentes

Internacionales

Gema Nazri Yanni*, Cynthea Prima Destariani, Munar Lubis y colaboradores, en el año 2019 en la ciudad de Skopje, República de Macedonia; realizaron un estudio titulado: Perfil de la hormona tiroidea en niños con sepsis: ¿existe el síndrome de enfermedad eutiroidea? Este estudio tuvo como objetivo evaluar el perfil de la hormona tiroidea en niños con sepsis, así como evaluar la asociación entre el nivel de tiroides y el resultado de la sepsis. Fue un estudio de tipo cohorte observacional donde se obtuvieron los datos clínicos de 80 niños con sepsis desde el mes de octubre de 2015 hasta enero de 2016 en el Hospital General Haji Adam Malik. Los niveles de T3 y T4 se midieron el día 1 y después de > 72 horas de sepsis diagnosticada. Se registró la duración de la estadía en la UCIP, el resultado del paciente y se analizó la relación con la prueba de chi-cuadrado. Los niveles de T3 y T4 disminuyeron el día 1 en sepsis pediátrica. De 80 sujetos, se encontraron 57 (71.2 por ciento) con bajo nivel de T3 y 41 (51.2 por ciento) con bajo T4. No se encontró la relación entre el nivel T3 y T4 en el día 1 con la duración de la estadía ($P = 0.500$; $P = 0.987$). Hubo una relación significativa entre el nivel de T3 y T4 con el resultado ($P = 0.0001$; OR 24.706; $P = 0.014$; OR 3.086). El sujeto con niveles normales de T3 y T4 tenía 24 y 3 veces más posibilidades de vida en comparación con el nivel inferior. Se concluyó que el síndrome de enfermedad eutiroidea en niños con sepsis existe y que hubo una relación significativa entre los niveles de T3 y T4 en el día 1 con el resultado del paciente.⁴

En el año 2019, Maria Foks, Alicja Dudek, Kamil Polok, Ilona Nowak-Kózka, et.al, realizaron un estudio en Cracovia, Polonia, con el título de: Hormonas tiroideas como posibles factores pronósticos en sepsis. Se recogieron los datos de cuarenta y nueve pacientes adultos con sepsis ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Departamento de Alergia e Inmunología del Hospital Universitario de Cracovia, Polonia, entre 2015 y 2017. Se obtuvieron muestras

de sangre de pacientes sépticos inmediatamente después de establecer el diagnóstico, para medir los niveles de triyodotironina libre (fT3), tiroxina libre (fT4) y hormona estimulante de la tiroides (TSH). El punto final primario fue la tasa de supervivencia a 30 días. El criterio de valoración secundario fue la muerte en cualquier momento durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Los pacientes que murieron dentro de los 30 días tuvieron un nivel significativamente más bajo de fT4 que los sobrevivientes (9.8 vs. 12.7 pmol L⁻¹; P = 0.033). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en los niveles de TSH y fT3. En cuanto al criterio de valoración secundario, los niveles de fT3 (1.6 frente a 1.8 pmol L⁻¹; P = 0.021) y fT4 (9.8 frente a 12.7 μIU mL⁻¹; P = 0.019) fueron significativamente más bajos entre los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes, lo cual no fue el caso de TSH. Los niveles de hormona tiroidea fueron significativamente más bajos entre los pacientes que murieron durante la estancia en la UCI. Los resultados del estudio presentado sugieren que los niveles de fT3 y fT4 pueden tomarse en consideración como posibles nuevos factores pronósticos en la sepsis.⁵

En el año 2018, Tania Chimbo, Yesenia Castro y Andrade Fabricio Gonzalez, en la ciudad de Ecuador, realizaron un estudio con el título de: Anormalidades tiroideas en recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía. Este estudio tenía como propósito evaluar la función tiroidea en los recién nacidos con sepsis neonatal mediante la medición de T3, T4 y TSH. 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 hormonales tiroideas particularmente el síndrome de T3 bajo y el síndrome de T3-T4 bajo. Se excluyeron los recién nacidos hijos de madre con enfermedad tiroidea, aquellos con antecedentes de asfixia perinatal, malformaciones congénitas y cirugías mayores. El desarrollo de síndrome de enfermedad no tiroidea se confirmó en los dos grupos de estudio con una prevalencia de 54.2 por ciento para los neonatos con sepsis neonatal temprana y el 80.95 por ciento para los neonatos con sepsis neonatal tardía, siendo el más 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 críticos.⁶

M.S. Shimi, N. Eldim Abdelaal, N.M. Ramadan y N.N. Toaima, en el año 2018, en Egipto, realizaron una investigación con el objetivo de evaluar los niveles de hormona tiroidea y los niveles de PCR en neonatos con sepsis y correlacionar estos niveles con la gravedad de la enfermedad. Este estudio de caso-control se llevó a cabo durante 12 meses en 50 recién nacidos a término críticamente enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) en los hospitales universitarios de Ain-Shams. Cincuenta recién nacidos sanos de término completo sirvieron como controles. Todos los casos se sometieron a una historia clínica detallada que incluyó afecciones médicas maternas, infecciones maternas, ingesta de medicamentos maternos, hipo e hipertiroidismo materno. Presencia de ruptura prematura de membranas (RPM), tinción de meconio, puntuación de Apgar al minuto y a los 5 minutos, reanimación neonatal y malformaciones congénitas. Los recién nacidos fueron diagnosticados con puntaje de sepsis. Se realizaron recuento sanguíneo completo, hemocultivo y proteína C reactiva (PCR) para todos los recién nacidos el tercer día y el décimo día de la terapia con antibióticos. Se determinaron el total de suero T3 (TT3), T4 (TT4) y TSH y se compararon con los valores de referencia de la edad. Los resultados fueron: De los 50 recién nacidos enfermos; 32 (64 por ciento) fueron sobrevivientes y 18 (36 por ciento) no sobrevivientes. 52 por ciento tenían RPM, 46 por ciento necesitaban ventilación, 64 por ciento fueron dados de alta. Se registró una tasa de mortalidad del 36 por ciento. En el día 3; hubo T3 baja con una media de 58.77617.07 ng / dl, T4 bajan (media = 2.1062.57ug / dl) y niveles altos de THS (6.7362.08uU / ml). Sin embargo, el día 10; La T3 sérica volvió a estar dentro del rango normal, con una media de 114.38626.5ng / dl), la T4 sérica volvió al rango normal (11.7262.54ug / dl) y la TSH se redujo a la mitad de su valor para alcanzar los niveles normales (media = 3.1762.57 uU / ml). T4 se correlacionó significativamente en los pacientes con

los parámetros clínicos sépticos, la presión arterial diastólica, el recuento de glóbulos blancos, el nivel de hemoglobina, el recuento de neutrófilos y los niveles de PCR (valores de $p < 0,05$). La TSH se correlacionó significativamente con los parámetros clínicos sépticos, la frecuencia cardíaca, los niveles de hemoglobina y el recuento de monocitos (valores de $P < 0.05$). Concluyendo así, que la hipotiroxinemia tiene una prevalencia considerable en el ámbito de cuidados intensivos neonatales y está relacionada con enfermedades críticas como sepsis neonatal.⁷

Sohair Sayed, Muhammad Said y Mohamed Abdelrahman, en el año 2018, en Egypto, realizaron una investigación con el objetivo de evaluar la prevalencia y el posible valor pronóstico del síndrome eutiroideo en niños críticos. Llevaron a cabo un estudio observacional prospectivo en una unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) de un hospital universitario entre enero y septiembre de 2017. El estudio incluyó a 70 niños críticos ingresados en la UCIP. Se incluyeron por muestreo consecutivo niños con enfermedad crítica de un mes a 18 años de edad. Se realizó un estudio diagnóstico exhaustivo al ingreso de cada paciente que incluyó hemograma, determinación de proteína C reactiva (PCR), gasometría y otras exploraciones rutinarias. También se realizó cribado de sepsis. El diagnóstico de sepsis se basó en la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica asociado a infección confirmada o sospechada. También se recogieron las puntuaciones de la escala de riesgo pediátrico de mortalidad y del índice pediátrico de mortalidad 2 en cada paciente. La función tiroidea se evaluó mediante una sola prueba con determinación de niveles séricos de T3 libre (T3L), T4 libre (T4L) y TSH en las primeras 24 horas de ingreso en la UCIP, comparándose los resultados con intervalos de referencia ajustados por edad. Se observó a los pacientes estrechamente, y la variable de resultado principal fue la mortalidad a los 30 días. Los resultados más relevantes fueron los siguientes: El motivo más frecuente de ingreso en la UCIP fue la enfermedad infecciosa. Se detectó SEE en el 62,9 por ciento de los pacientes. El patrón más frecuente consistió en una disminución aislada de los valores de T3L, y el menos frecuente en una disminución aislada de los valores

de TSH. La prevalencia de SEE fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes. La prevalencia de niveles bajos de T4L fue significativamente mayor en fallecidos en comparación con supervivientes. En el análisis multivariante, el SEE continuó siendo un predictor independiente de mortalidad. El mejor predictor independiente de mortalidad fue la combinación de valores bajos de T3L, T4L y TSH. Se observó una correlación negativa estadísticamente significativa entre el nivel de TSH y la duración de la estancia en la UCIP. Concluyendo que el SEE es frecuente en niños críticos, aunque se manifiesta con patrones variables. La presencia de SEE es un predictor de mortalidad. En particular, la combinación de valores bajos de T3L, T4L, y TSH fue el mejor predictor independiente de mortalidad en el estudio, y que el SEE se asocia a dos indicadores de gravedad de enfermedad, a saber, la duración de la estancia en la UCIP y la necesidad de perfusión de dopamina.⁸

Gustavo S. Goldsmit, Martin Valdes, Viviana Herzovich, Susana Rodriguez y colaboradores, en el año 2011, en Argentina, realizaron un estudio cuyo objetivo fue describir el perfil de la hormona tiroidea en recién nacidos a término críticamente enfermos referidos a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en comparación con los niveles de hormona tiroidea previamente publicados de recién nacidos sanos para evaluar: 1) la existencia de síndrome de enfermedad eutiroidea (SEU) en estos bebés 2) si el perfil de hormonas tiroideas se asoció con grados crecientes de gravedad de la enfermedad subyacente y 3) si el perfil surge de este estudio podría usarse como un marcador diagnóstico de morbilidad y mortalidad. El estudio fue transversal, observacional y prospectivo. Los recién nacidos a término completo (37 semanas de gestación) de 1 a 30 días de vida ingresados en la UCIN, en el Hospital de Pediatría J.P. Garrahan, se incluyeron en el estudio. La muestra del estudio fue reclutada de forma no aleatoria y consecutiva entre julio de 2007 y abril de 2008. Una vez que se incluyó a un recién nacido en el estudio, se midieron TSH, T3 y T4 por radioinmunoasistencia en una muestra de plasma sanguíneo arterial o venoso de 0,5 ml al ingresar a la unidad de cuidados intensivos. Se planificaron extracciones de sangre con el médico tratante para

coincidir con el muestreo de sangre de rutina. Para los lactantes que permanecieron en la UCIN el quinto día después del ingreso, se programó una segunda medición de TSH, T3 y T4. Las siguientes variables de estudio se registraron en un gráfico ad hoc: edad, sexo y diagnóstico principal. La gravedad y evolución de la enfermedad se analizaron diariamente durante la primera semana de hospitalización. El nivel de gravedad se estableció de acuerdo con el puntaje SNAP (Puntaje para la fisiología aguda neonatal), así como los niveles de ácido láctico y el número de órganos que fallaron de acuerdo con la definición de falla orgánica múltiple (MOF). Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos de acuerdo con los niveles de T3, T4 y TSH encontrados: normal, con T3 bajo aislado, con T3 y T4 bajo, y con T3, T4 y TSH bajo. Mediante una prueba de asociación bivariada paramétrica y no paramétrica, se estableció si la gravedad de la enfermedad y la evolución clínica se relacionaban con el perfil hormonal. Los resultados que obtuvieron fueron los siguientes: Se analizaron noventa y cuatro recién nacidos a término. Según el nivel de gravedad, el puntaje SNAP inicial promedio fue de cinco puntos con un rango intercuartil (RIC) entre 3 y 8 y el valor medio de ácido láctico fue de 1.75 mmol / dl. Para todo el grupo, los valores medios de la hormona tiroidea al ingreso fueron: TSH 3.97 "3.6mU /ml, T3 1.02" 0.50mg /dl, y T4 10.13 "4.1mg /dl. Los recién nacidos críticamente enfermos mostraron niveles significativamente más bajos de T3 solo (o T3 y T4) que los sanos; los recién nacidos enfermos tuvieron una diferencia media más baja de -0.97mg /dl T3 que los recién nacidos sanos y una diferencia media más baja de -4.37mg /dl T4. El perfil hormonal visto inicialmente en la población estudiada fue el siguiente: solo 29 (31 por ciento) recién nacidos tenían un perfil normal, 37 (39 por ciento) recién nacidos tuvieron T3 aislada bajo, 20 (21 por ciento) recién nacidos tenían T3 y T4 bajos, y ocho (9 por ciento) recién nacidos presentaron TSH, T3 y T4 bajos. Del último grupo, cinco de ocho (62 por ciento) niños murieron y, por lo tanto, el riesgo de muerte aumentó significativamente para los pacientes que tenían un nivel bajo de T3 asociado con un nivel bajo de T4 y TSH. En este estudio observaron una disminución significativa en los valores de tiroides con hormonas en los recién nacidos críticamente enfermos a

término, independientemente de la patología subyacente. En los pacientes más gravemente enfermos, la T3 baja se asoció con niveles bajos de T4 y TSH. La alta mortalidad observada en este grupo es notable ya que el 62 por ciento de los pacientes que presentaron este perfil fallecieron. Por lo tanto, dicho perfil podría usarse como un marcador pronóstico adverso directamente relacionado con la gravedad de la enfermedad y el mal resultado en estos lactantes.³

Antecedentes nacionales

Luego de una exhaustiva búsqueda de revisión sistemática de base de datos no se encontró evidencia de estudios realizados en el país.

1.2. Justificación

En la actualidad la sepsis es una importante causa de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. Se estima que la infección representa la mayoría de las muertes (casi el 60 por ciento) en niños menores de 5 años.⁹ Estudios anteriormente realizados, han reportado una posible asociación entre la presentación de disfunción tiroidea y la evolución de la sepsis.

Este estudio se enfoca en la necesidad de investigar otros factores que pudieran incidir como valor pronóstico al momento de manejar terapéuticamente los recién nacidos con diagnóstico de sepsis, en específico la función tiroidea. Identificar si existe relación pronóstica entre estas dos variables ayudaría a posteridad a la sobrevivencia de estos pacientes y, por ende, una disminución en los indicadores de mortalidad neonatal.

De igual forma queremos incentivar la realización de futuras investigaciones más profundas y enfocadas en la asociación de estas patologías, ya que no encontramos evidencias publicadas relacionadas a este tipo de vinculación en nuestro país.

II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la organización mundial de la salud (OMS), se estima que la sepsis afecta cada año en todo el mundo a más de 30 millones de personas, lo que puede provocar hasta 6 millones de muertes. De estas cifras aproximadamente 3 millones son recién nacidos, donde un millón de estas muertes se asocian con infección materna.²

La sepsis sigue siendo una de las principales condiciones que predisponen a una mortalidad elevada en países de medianos y bajos ingresos, dentro de los que se encuentra la República Dominicana.²

En las últimas décadas las investigaciones realizadas en busca de la asociación entre las hormonas tiroideas y la sepsis nos han demostrado que pacientes pediátricos con shock séptico en unidades de cuidados críticos tenían niveles significativamente más bajos en plasma de TT3, FT3, TT4 y FT4 que los pacientes con shock no séptico y niños sanos.¹¹

Esta monografía busca responder la pregunta: ¿La disfunción tiroidea es un factor agravante en la evolución de los neonatos con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales?

III. OBJETIVOS

III.1. General

Investigar la disfunción tiroidea como factor agravante en la evolución de los neonatos con sepsis ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, noviembre, 2020.

III.2. Específicos:

1. Describir las alteraciones tiroideas que prevalecen en la sepsis neonatal
2. Identificar la alteración hormonal tiroidea que está más asociada a mortalidad en sepsis neonatal.
3. Conocer el tipo de sepsis neonatal en la que se presenta con más frecuencia la disfunción tiroidea.
4. Especificar la alteración hormonal predominante dependiendo del tipo de sepsis
5. Identificar el sexo más frecuente relacionado a mortalidad neonatal en sepsis.

IV. MARCO TEÓRICO

IV.1. Función tiroidea

IV.1.1. Historia

Una de las primeras descripciones del tiroides la realizó Galeno en disección de animales, sin embargo, hubo de transcurrir hasta el Renacimiento, en la Escuela de Padua en el año mil cuatrocientos noventa, para que los anatomistas de la época, ayudados por Leonardo da Vinci, y luego de haber obtenido permiso para la disección de una treintena de cadáveres a través de una bula del Papa Julio II; realizaran diagramas y dibujos que son considerados como la primera representación anatómica del tiroides en el hombre, bajo el nombre de glándulas laríngeas.¹²

Se atribuye la primera descripción del tiroides a Andrés Vesalio, el cual con ayuda de un discípulo Tiziano con el nombre de Johannes Stephanus de Calcar llegó a publicar en el mil quinientos cuarenta y tres su obra *De Humani Corporis Fabrica*, donde describe dos glándulas laríngeas, sin atribuirles ninguna otra función más que formar parte del sistema linfático y para lubricación de la tráquea.^{12, 13}

Bartolomeo Eustachio afinó la descripción de estas glándulas, sin embargo, sus estudios se publicaron años más tarde por Giovanni Maria Lancisi al cual puso como título «Tablas Anatómicas» publicado en el mil setecientos catorce. En el año mil seiscientos el profesor anatomista italiano Julius Casserius por primera vez describe el istmo del tiroides, ya que este no había sido descrito anteriormente por ninguno de sus predecesores. Desde que fue descrita en el renacimiento, su funcionamiento y su rol como glándula endocrina se mantuvieron desconocidas y numerosas funciones le fueron atribuidas, tales como que servía simplemente de relleno en los vacíos del cuello, que tenía un rol estético, especialmente en las mujeres, así como en algún momento autores como Vesalio y Vercellone le atribuyeron la función de lubricar la tráquea y el tracto digestivo respectivamente.¹²

Un momento importante en nuestra historia es la aparición de la obra *Pentaestheseion* de principios del siglo XVII. Es un hermoso y erudito texto de

la anatomía de los cinco sentidos del cirujano Julius Casserius. En él, nombra al cartílago *scutiformi*. En otro texto anterior, *de Vocis Auditus*, dibuja y describe con claridad, por primera vez en la historia, a la tiroidea y la llama *glandulae radici Laryngis*, o sea «glándula al pie de la laringe». Finalmente, en su obra *Adenographia*, propone el nombre definitivo, en latín, de *glandula thyroidea*, el médico anatomista inglés Thomas Wharton. El nombre proviene de su parecido con el escudo con forma de mariposa que utilizaban los guerreros griegos. La última modificación mayor a la descripción de la anatomía del tiroides la introdujo Pierre Lalouette, quien describe el lóbulo piramidal que lleva su nombre.^{12,13}

El conocimiento de que la glándula tiroides es un órgano de secreción interna, cuyo producto se vierte en la sangre para actuar en forma importante sobre los demás órganos y tejidos, es mérito de la escuela quirúrgica suiza. Hasta mediados del siglo XIX no se había formulado ninguna doctrina científica sobre la función específica de la glándula tiroidea, y las hipótesis propuestas carecían de fundamento, estaban basadas en observaciones superficiales, o simplemente eran producto de la fantasía.¹³

Fueron las experiencias y los trabajos de los médicos de la escuela suiza, encabezados por Emil Kocher, los fundamentales para el conocimiento de las funciones de la glándula tiroidea. Por estos descubrimientos, Kocher recibió el premio Nobel en 1909.¹³

IV.1.2. Definición

Glándula tiroides

El origen etimológico del término tiroides, proviene del griego *Thyreoeides*, que se forma a partir de la unión de *thyreos*, que significa escudo y de *eidos*, que es sinónimo de forma.¹³

La glándula tiroides se topografía en la cara anterior e inferior del cuello, por delante de la tráquea, por debajo del cartílago hioides en la región anatómica denominada infrahiodea. Es la única glándula endocrina con capacidad de almacenar los productos hormonales en una localización extracelular. En el borde superior, en un 50% de las personas existe una prolongación denominada

lóbulo piramidal. Desde el punto de vista de su irrigación, está nutrida por 4 arterias superiores, denominadas tiroideas superiores que nacen de la arteria carótida externa, y las arterias tiroideas inferiores las cuales lo hacen a través de las arterias subclavias, encargadas sobretodo de la irrigación de las glándulas paratiroides. Su inervación proviene del sistema nervioso autónomo, el aporte simpático proveniente del ganglio cervical y el parasimpático por ramas del nervio vago, este da el nervio laríngeo recurrente derecho e izquierdo. Desde el punto de vista histológico, encontramos la unidad funcional y anatómica de la glándula tiroidea que es el folículo tiroideo. El mismo está integrado por epitelio folicular integrado por células denominadas foliculares que son las más abundantes y las células C o parafoliculares encargadas de secretar calcitonina y en el centro se encuentra el coloide.¹⁴

Desde el punto de vista embriológico la glándula tiroidea es el primer órgano en desarrollarse en el embrión humano. Su desarrollo comienza en el piso de la faringe a los veintidós días de la concepción. A continuación, vamos a detallar lo que sucede a medida que comienza la diferenciación funcional: En la segunda semana se expresan genes específicos para la síntesis de proteínas esenciales para la secreción hormonal las mismas son: Tiroglobulina (TG), Tiroperoxidasa (TPO), NIS - Human Sodium Iodide Symporter, Thox- oxidasas y Pendrina. El primordio tiroideo, aparece en el período que abarca los días veinticuatro y treinta y dos, el mismo surge de un engrosamiento del epitelio del endodermo ubicado en la base de la línea media embrionaria faríngea, correspondiente a la base de la lengua, denominado foramen o agujero ciego.¹⁴

En la tercera y cuarta semana de gestación las células forman un divertículo que desciende adherido a la faringe por medio del conducto tirogloso. En la séptima semana se ubica entre el tercer y sexto anillo traqueal. Los folículos tiroideos comienzan a desarrollarse a partir de las células epiteliales y logran captar Yodo y producir coloide a la onceava semana, iniciando la producción de T4 hacia el tercer mes. En la décima y décimo tercera semanas, se forman proteínas específicas y esenciales; de existir una falla en este proceso se genera lo que se denomina la dishormonogénesis. En la décimo segunda semana la

TSH comienza a secretarse y se incrementa hacia la semana dieciocho. En la semana número veinte de gestación, el eje hipotálamo-hipófisis tiroideo comienza a ser funcional. En las células tiroideas o tirocitos se cumplen diferentes funciones que conducen a la división celular y a la síntesis y secreción de hormonas tiroideas.¹⁴

Cuando se producen alteraciones en la función tiroidea esta se puede clasificar de forma general en: hipotiroidismo, si la función está patológicamente deprimida e hipertiroidismo si la función tiroidea está patológicamente incrementada.

IV.1.3. Etiología

Hipotiroidismo

La deficiencia de yodo representa la causa más común del hipotiroidismo, principalmente por disminución del aporte del mismo en la dieta.¹⁵

Hipotiroidismo primario

El hipotiroidismo primario se produce habitualmente por una pérdida de tejido tiroideo funcionante y menos frecuentemente por una alteración en su funcionamiento. La disminución de la producción de T4 y T3 causa un aumento compensatorio de los niveles de TSH. Este aumento compensatorio restaura inicialmente los niveles de T4 y T3, pero si persiste el daño tiroideo, estos niveles tienden progresivamente a disminuir. El síndrome de resistencia generalizada a la acción de las hormonas tiroideas está causado por mutaciones en el receptor nuclear de T3.¹⁵

Hipotiroidismo central

En cuanto al hipotiroidismo central entre sus causas en niños predominan los defectos en el desarrollo de la hipófisis designado como hipoplasia, displasia septo-óptica y de manera más excepcional alteraciones genéticas que impiden un adecuado desarrollo de las células tirotropas, como errores en factores de transcripción, o la síntesis y liberación de TSH.¹⁵

Hipertiroidismo

La enfermedad de grave neonatal está causada por el paso transplacentario de anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina, pero el inicio clínico la gravedad y la evolución de la enfermedad puede modificarse por la coexistencia de anticuerpos bloqueantes del receptor de tirotropina y por el paso transplacentario de los fármacos antitiroideos tomados por la madre.¹⁶

Unos niveles muy altos de anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina Generalmente producen un hipotiroidismo neonatal clásico, pero si el lactante se ha expuesto a fármacos antitiroideos el inicio de los síntomas se retrasa tres a cuatro días para permitir la degradación del fármaco antitiroideo recibido por la madre. Las madres de estos lactantes tienen una enfermedad de grave activa, una enfermedad de grave en remisión, una historia de enfermedad de grave tratada con ablación con radiólogo o cirugía o raramente un hipotiroidismo y antecedentes de una tiroiditis linfocitaria.¹⁶

IV.1.4. Clasificación

La función principal de la glándula tiroides es sintetizar t4 y t3. Esta función se puede ver afectada por diversos factores que pueden aumentar su síntesis de hormonas a lo que vamos a denominar hipertiroidismo o pueden disminuir la síntesis de hormonas tiroideas a lo que denomina hipotiroidismo, a su vez estos dos tipos de afecciones tienen diferentes clasificaciones, en nuestra investigación solo nos centraremos en aquellas que se presentan en el neonato.

Hipotiroidismo

Podemos clasificar el hipotiroidismo en función de dónde se encuentre el defecto en el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides-tejidos periféricos. En la mayoría de los casos el defecto se encuentra en la glándula tiroidea a lo que denominamos hipotiroidismo primario, éste a su vez se divide en hipotiroidismo clínico e hipotiroidismo subclínico; de forma menos frecuente está el hipotiroidismo de origen central que es cuando existe una deficiente estimulación por parte de la hormona estimuladora del tiroides.¹⁵

Hipertiroidismo

Dentro de las afecciones que presentan un incremento en la síntesis de hormonas tiroideas y que afectan al neonato encontramos el hipertiroidismo congénito, éste está provocado por el paso transplacentario de anticuerpos estimuladores del receptor de tirotropina.¹⁶

IV.1.5. Fisiopatología

Antes de empezar a describir la fisiopatología de la enfermedad, hablemos un poco de la fisiología del tiroides, consideramos que es de suma importancia conocer primero el proceso normal de la función tiroidea para comprender mejor luego cada uno de los trastornos que afectan esta glándula.

Las hormonas tiroideas T3 (triyodotironina) y T4 (tetrayodotironina) son sintetizadas en la glándula tiroides. Se sintetizan mayores cantidades de T4 que de T3, pero la T4 es convertida a su forma más activa que es la T3 en algunos tejidos periféricos como el hígado, riñón y músculo mediante una reacción de deiodinación. La síntesis de estos incluye la concentración de yodo por parte de las células foliculares usando una bomba Na⁺ K⁺ ATPasa que es atrapador de yodo. Una vez dentro de las células el yodo es rápidamente oxidado a una forma más reactiva. Este es luego organizado mediante la unión a aminoácidos de tirosina para formar tiroglobulina. Antes de la secreción de tiroglobulina al coloide este sufre una reacción de acoplamiento para formar T3 y T4 que se mantiene atado a la proteína. Cuando las células foliculares son estimuladas por la tirotropina también llamada hormona estimuladora de la tiroides o TSH de la pituitaria, el coloide es tomado por las células mediante el proceso de endocitosis donde las enzimas degradan la tiroglobulina y liberan las unidades yodadas. El control en la liberación de TSH es regulado por otra hormona llamada hormona liberadora de tirotropina o TRH que es sintetizada y secretada por el hipotálamo. El control general de este sistema ocurre a través de un mecanismo de retroalimentación negativa con T3 y T4 actuando en la glándula pituitaria y el hipotálamo para prevenir o restringir la liberación de TSH y TRH respectivamente.¹⁷

Cuando la T3 y T4 son liberadas a la circulación, éstas se combinan con proteínas plasmáticas, principalmente la globulina fijadora de tironina o TBG. Menos de un 1% de estas yodotironinas están libres en la circulación, ésta es la proporción activa. Las acciones de T3 y T4 en la periferia incluyen el incremento de la tasa metabólica basal de la mayoría de las células del cuerpo, incrementando la lipólisis y el metabolismo de los carbohidratos, potenciando el efecto de las catecolaminas en el corazón y el sistema nervioso central e incrementado el metabolismo de las proteínas particularmente la degradación. De este listado es claro que un desbalance de las hormonas tiroideas tales como en el hiper o hipotiroidismo habrá un efecto drástico en el cuerpo.¹⁷

Hipotiroidismo Congénito

Dependiendo del tipo de afectación vamos a encontrar diferentes procesos fisiopatológicos. El hipotiroidismo primario puede ser provocado por: disgenesia tiroidea que es la causa más frecuente de hipotiroidismo congénito permanente, este se produce por mutaciones en varios factores de transcripción importantes para la morfogénesis y diferenciación del tiroides como, por ejemplo, FOXE1 Y PAX8. El factor FOXE1 se expresan en la glándula tiroides el pulmón y el sistema nervioso central mientras que el PAX8 se expresa en el tiroides y el riñón.¹⁶

Otras causas son: la síntesis defectuosa de tiroxina (dishormonogénesis), defecto del transporte de yoduro, defectos de la peroxidasa tiroidea en la organificación y el acoplamiento, defectos de la síntesis de tiroglobulina, defectos de la desyodación, falta de respuesta a la tirotrópina, defectos del transporte de hormonas tiroideas entre otros defectos.¹⁶

En cuanto al hipotiroidismo central, está causado por un déficit de tirotrópina y de hormona liberadora de tirotrópina. En muchos pacientes este déficit se ve asociado con las mutaciones del gen PIT-1 y HESX1. Otra de sus causas son las alteraciones del receptor de la hormona liberadora de tirotrópina en este caso se han descrito mutaciones del Gen del receptor de tirotrópina; si existe un defecto en la liberación de tirotrópina entonces la acción que ésta genera

directamente sobre la hipófisis anterior no se va a realizar y por ende no se va a secretar la hormona estimulante del tiroides o TSH, por consiguiente, no existe estimulación de la glándula y vamos a encontrar deficiencia de t4 y t3.¹⁶

IV.1.6. Epidemiología

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la alteración de la función tiroidea más frecuente. La prevalencia mundial del hipotiroidismo congénito según los programas nacionales de detección selectiva neonatal se estimó inicialmente como uno por cada 4000 lactantes en todo el mundo. Durante las dos últimas décadas dicha prevalencia ha pasado a ser una de cada dos mil personas, posiblemente como consecuencia de la detección de casos de hipotiroidismo más leves. Los estudios realizados en Estados Unidos que describen que la prevalencia es menor en afroamericanos y mayor en habitantes de la isla del Pacífico y asiáticos, hispanos y nativos americanos comparados con los niños de raza blanca.^{16,18}

En estudios epidemiológicos se observa una prevalencia de hipotiroidismo clínico del 0,3-0,5 por ciento y de hipotiroidismo subclínico del 4,3 - 9,5 por ciento. Los datos de prevalencia de hipotiroidismo están influenciados por el nivel de TSH para definir hipotiroidismo, el estado nutricional de yodo de la población estudiada y la edad. La prevalencia de hipotiroidismo es aproximadamente 5 veces mayor en las mujeres.¹⁵

Hipertiroidismo

El hipertiroidismo neonatal se produce sólo en alrededor del 2 por ciento de los lactantes nacidos de madres con antecedentes de enfermedad de Grave; la aparición de la taquicardia y el bocio fetales pueden permitir hacer un diagnóstico prenatal. A diferencia de la enfermedad de Grave en otras edades, el hipertiroidismo neonatal afecta con igual frecuencia a niños y niñas. Incluso se esperaría que en hermanos gemelos estuvieran afectados de igual manera, pero se ha descrito un caso de gemelos donde uno de los gemelos presentaba

un estado hipertiroideo mientras que su hermano gemelo tenía un estado hipotiroideo, ambos se recuperaron hasta el eutiroidismo.¹⁶

IV.1.7. Diagnóstico

IV.1.7.1. Clínico

Hipotiroidismo congénito

La mayoría de los pacientes con hipotiroidismo congénito no presentan datos clínicos al nacimiento. La fontanela posterior amplia, con un diámetro mayor a 0.5 cm, es uno de los hallazgos más frecuentes. Otros datos que se presentan si no se inicia un tratamiento oportuno son macroglosia, edema, llanto ronco, facies tosca, hernia umbilical, hipotonía, piel moteada, hipotermia, letargia, ictericia prolongada por más de dos semanas, bradicardia, dificultad para alimentarse y estreñimiento.¹⁸

Los pacientes con hipotiroidismo congénito presentan mayor prevalencia de hipoacusia y de malformaciones congénitas extratiroideas que la población general (8.4 - 10 por ciento vs.3 por ciento en la población general) y sobre todo anomalías cardíacas (1.5 - 5.8 por ciento), paladar hendido y displasia de cadera), así como malformaciones neurológicas, genitourinarias, digestivas y oftalmológicas.¹⁸

La mayoría de los lactantes con hipotiroidismo congénito están asintomáticos al nacer incluso cuando existe una agenesia completa de la glándula tiroides esta situación se atribuye al paso transplacentario de T4 materna lo que hace que los niveles fetales sean un 33 por ciento de lo normal al nacer. A pesar de esta contribución materna de T4 los niños hipotiroideos siguen teniendo un nivel plasmático bajo de T4 y elevados de TSH y por ello son identificados en los programas de cribado neonatal.¹⁶

Se puede sospechar y establecer el diagnóstico en las primeras semanas de vida si las manifestaciones iniciales, aunque poco características son reconocidas. El peso y la longitud al nacer son normales pero el perímetro cefálico puede estar ligeramente incrementado debido al mixedema cerebral. Las fontanelas anterior y posterior están muy ensanchadas, la observación de

este signo en el momento del parto puede ser la pista inicial para reconocer de forma temprana el hipotiroidismo congénito. Sólo un 3 por ciento de los lactantes recién nacidos normales tienen una fontanela posterior mayor de 0.5 cm. La prolongación de la ictericia fisiológica provocada por el retraso de la maduración de la glucuronidación puede ser el signo más precoz. Las dificultades en la alimentación en especial la letargia, la pérdida de interés, la somnolencia y los episodios de sofocación durante la lactancia. Las dificultades respiratorias debidas en parte al gran tamaño de la lengua incluyen episodios de apnea respiración ruidosa y obstrucción nasal. Los lactantes afectados lloran poco, duerme mucho, tienen poco apetito y están generalmente letárgicos, puede haber estreñimiento que habitualmente no responde al tratamiento, el abdomen es grande y es frecuente la existencia de hernia umbilical, la temperatura es baja más baja de lo normal con frecuencia menos de 35 grados Celsius y la piel sobre todo la de las extremidades puede estar fría y moteada puede haber edema de los genitales y en las extremidades el pulso es lento y son frecuentes los soplos cardíacos la cardiomegalia y el derrame pericárdico asintomático la anemia macrocítica es frecuente y es refractaria al tratamiento o antianemico; el diagnóstico clínico suele retrasarse porque los síntomas aparecen de forma gradual.¹⁶

Hipertiroidismo congénito

La mayoría de estos pacientes tiene bocio, el lactante está extremadamente inquieto, irritable e hiperactivo y parece ansioso o inusualmente alerta. Puede haber microcefalia y aumento del tamaño ventricular. Los ojos se abren mucho y parecen exoftálmicos. Puede haber una taquicardia y una taquipnea extremas y la temperatura está elevada.¹⁶

IV.1.7.2. Laboratorio

En algunos países desarrollados los niños con hipotiroidismo congénito son detectados en el cribado neonatal. La sangre obtenida en la prueba del talón entre los 2 y 5 días de vida se recoge en un papel de filtro que se envía

laboratorio central encargado del cribado muchos de los primeros programas de cribado neonatal en Norteamérica y Europa empezaban midiendo los niveles de T4 seguido de la determinación de TSH cuando la T4 es baja. Con el tiempo muchos programas de cribado en Norteamérica Europa y otras regiones del mundo ha optado por medir inicialmente la TSH esta estrategia detecta a los lactantes con hipotiroidismo primario y puede detectar a los lactantes con hipotiroidismo subclínico, pero puede no identificar a los lactantes con elevación tardía de TSH y con hipotiroidismo hipofisario central.¹⁶

Los niveles plasmáticos de T4 y T4 libre son bajos los niveles plasmáticos de T3 pueden ser normales y no son útiles en el diagnóstico si el defecto se localiza a nivel del tiroides los niveles de TSH están elevados con frecuencia más de 100 mU/l. los niveles plasmáticos de tiroglobulina son generalmente bajos en los niños con agenesia tiroidea o con defectos en la síntesis y secreción de tiroglobulina mientras que están elevados en los casos de glándulas ectópicas y de otros errores congénitos de la síntesis T4, aunque existe un amplio solapamiento entre los rangos.¹⁶

El punto de corte para solicitar la prueba confirmatoria es una concentración de TSH de 10 mU/l determinada por fluoroinmunoensayo o por ELISA. Para confirmar el diagnóstico, es necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero de sangre venosa en las siguientes 24 h de comunicado el resultado del tamiz. La TSH mayor de 40 mU/l con T4 baja es indicativa de HC, que por lo general es permanente.¹⁸

Hipertiroidismo congénito

El diagnóstico se confirma mediante pruebas de funcionalidad tiroidea las cuales detectan las concentraciones elevadas de las hormonas y los anticuerpos maternos estimulantes del tiroides en la sangre del recién nacido. En el hipertiroidismo congénito el nivel plasmático de T4 y T4 libre y de T3 está muy elevado y la TSH está suprimida.¹⁶

IV.1.7.3. Imágenes

Entre las pruebas de imagen podemos encontrar las radiografías, donde podremos ver el retraso del desarrollo óseo que se puede observar en el sesenta por ciento de los lactantes con hipotiroidismo congénito e indica cierta privación de la hormona tiroidea durante la vida intrauterina. En las radiografías también podemos identificar las fontanelas grandes y suturas amplias los huesos interculturales son frecuentes, la silla turca con frecuencia grandes y redondeadas, en casos excepcionales puede existir erosión y adelgazamiento, también pueden presentar cardiomegalia o derrame pericárdico.¹⁶

La gammagrafía puede ayudar a esclarecer la causa subyacente en los lactantes con hipotiroidismo congénito. La ecografía de la glándula tiroides es útil pero los estudios demuestran que pueden no detectar algunas glándulas ectópicas observadas con la gammagrafía.¹⁶

Estudios adicionales como la radiografía lateral de rodilla para evaluar la ausencia del núcleo distal del fémur y el proximal de la tibia no son diagnósticos de hipotiroidismo congénito, pues sólo podrían sugerir agenesia tiroidea. Otro estudio es el gammagrama, considerado el estudio de imagen ideal, en particular si se realiza con yodo radiactivo ¹²³I, que es el de elección o Tecnecio ⁹⁹Tc. El gammagrama es útil para evaluar las características del tejido tiroideo como localización, tamaño, forma, distribución y porcentaje de captación. El ultrasonido (US) de tiroides tiene la desventaja de ser operador dependiente, pero con un radiólogo experimentado y un equipo de alta definición, aunado a un valor de tiroglobulina por debajo del rango de ensayo, puede ser útil en el diagnóstico de un niño con atireosis. El US contribuye a evaluar la anatomía del tejido tiroideo en niños de tres años de edad o más. Es importante recordar que el gammagrama y US de tiroides no son necesarios para iniciar tratamiento.¹⁹

Hipertiroidismo congénito

La detección de la enfermedad se establece básicamente por medios de laboratorio, para valorar los niveles hormonales tiroideos presentes.

IV.1.8. Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de hipotiroidismo congénito debe establecerse con otros trastornos que causen hipotonía, así como con mucopolisacaridosis y enfermedades renales que ocasionan edema, particularmente síndrome nefrótico.¹⁶

IV.1.9. Tratamiento

Hipotiroidismo congénito

La levotiroxina oral es el tratamiento de elección. La dosis de inicio recomendada es de 10 a 15. microgramos por kilogramo por día. La dosis inicial puede ajustarse en función de la gravedad del hipotiroidismo. Se ha demostrado que una rápida normalización de la función tiroidea es importante para optimizar el desarrollo neurocognitivo. En los recién nacidos con hipotiroidismo más graves definidos por valores de T4 menores a 5 microgramos por decilitro y prueba de imágenes que confirmen la aplasia, se debería comenzar con la dosis más elevada del rango posológico o sea quince microgramos por kilogramo por día. Los objetivos del tratamiento incluyen: mantener un nivel de T4 libre o total sérico en la mitad superior de los valores de referencia para la edad y unos valores de TSH sérica dentro de los valores de referencia para la edad. (ver tabla 1).¹⁶

Tabla 1: Pruebas de función tiroidea

	Edad	Valor de Referencia en EE.UU.
Tirotropina, plasma	nacimiento - 4 días	1,0 - 17,6 mUI/l
	2 - 20 semanas	0,6 - 5,6 mUI/l
Tiroxina, total, plasma	1 - 3 días	8,2 - 19,9 ug/dl
	1 semana	6,0 - 15,9 ug/dl
	1 - 12 meses	6,1 - 14,9 ug/dl
Tiroxina, libre, plasma	3 días	2,0 - 4,9 ng/dl
Triyodotironina, libre, suero	sangre de cordón	20 - 240 pg/dl
	1 - 3 días	180 - 760 pg/dl
Triyodotironina, total, plasma	sangre de cordón	30 - 70 ng/dl
	1 - 3 días	75 - 260 ng/dl

Fuente: Nelson Tratado de Pediatría. 20.^a ed. Richard E. Behrman; 2016.

Hipertiroidismo congénito

El tratamiento del recién nacido consiste la administración oral de propranolol de 1 a 2 mg por kilogramo por día dividido en tres dosis y metimazol de 0.25 a 1 mg por kilogramo de peso por día cada 12 horas, se puede añadir solución saturada de yoduro potásico. Después de alcanzar un estado eutiroideo la dosis debe reducirse de forma gradual para mantener al lactante eutiroideo, en la mayoría de los casos remite a los tres o cuatro meses de edad.¹⁶

IV.1.10. Complicaciones

Hipotiroidismo congénito

Entre las complicaciones que pueden presentar los neonatos se encuentran: insuficiencia cardíaca, se llega a notar el retraso en el desarrollo físico y mental durante los siguientes meses, anemia macrocítica que es refractaria al tratamiento con antianémicos y también se puede observar estreñimiento progresivo.

Hipertiroidismo congénito

En los lactantes con afección grave existe una progresión de los síntomas se produce pérdida de peso a pesar de un apetito voraz, aumento de la hepatoesplenomegalia, puede manifestarse ictericia, una hipertensión grave y una descompensación cardíaca en lactante, el recién nacido puede fallecer si no se instala el tratamiento de forma rápida.

IV.1.11. Pronóstico y evolución

Hipotiroidismo neonatal

La hormona tiroidea es crucial para el normal desarrollo cerebral en los primeros meses postnatales. El diagnóstico bioquímico debe hacerse pronto después del nacimiento y el tratamiento efectivo debe iniciarse inmediatamente para prevenir un daño cerebral irreversible. La utilización de los programas de cribado neonatal ha mejorado mucho el pronóstico de estos lactantes afectados sin embargo en nuestro país es un programa que no se implementa por lo que el pronóstico aún es pobre para estos niños. Los pacientes que se ven más afectados con niveles más bajos de T4 presentan secuelas neuropsicológicas como discontinuación hipotonía e hipertonia periodos cortos de atención y problemas de lenguaje, al igual que problema con el vocabulario y la comprensión lectora la aritmética y la memoria. alrededor de un 20 por ciento los niños tienen un déficit auditivo neurosensorial.¹⁶

Sin tratamiento, los lactantes afectados presentan un retraso mental profundo y un retraso grave del crecimiento. Cuando el hipotiroidismo se inicia después

de los 2 años de edad la perspectiva de desarrollo normal es mucho mejor incluso si el diagnóstico y el tratamiento se retrasa, lo que indica cuán importante es la hormona tiroidea en el rápido crecimiento del cerebro del lactante.¹⁶

Hipertiroidismo congénito

La maduración ósea avanzada la microcefalia y el trastorno cognitivo se producen cuando se retrasa el tratamiento. El desarrollo intelectual es normal en la mayoría de los lactantes tratados con enfermedad de grave neonatal, aunque algunos manifiestan problemas neurocognitivos debido al hipertiroidismo intrauterino. En algunos lactantes el hipertiroidismo intrauterino parece suprimir el mecanismo de retroalimentación hipotalámico-hipofisotiroideo y desarrollan un hipotiroidismo central permanente que requiere tratamiento de por vida con hormona tiroidea.¹⁶

IV.1.12. Prevención

Hipotiroidismo congénito

El hipotiroidismo congénito se debe a disgenesias de la glándula tiroidea o dishormonogénesis de las hormonas involucradas en el proceso de estimulación y síntesis de las mismas, por lo que no existe un protocolo de prevención específico para este caso de afectación. En el caso del hipotiroidismo adquirido, este puede prevenirse con un consumo adecuado de yodo en la dieta.¹⁵

Hipertiroidismo congénito

Este hipertiroidismo neonatal se puede prevenir mediante la evaluación de taquicardia y bocio fetales, un control ecográfico fetal de las madres con un hipertiroidismo no controlado, tomando las medidas adecuadas si existen antecedentes de niños previos como una disfunción tiroidea neonatal.¹⁶

IV.2. Sepsis neonatal

IV.2.1. Historia

Es bien sabido que Ignác Semmelweis descubrió la etiología y la profilaxis de la sepsis puerperal. Sin embargo, pocos historiadores se han centrado en su comprensión de la fisiopatología de la sepsis fetal y neonatal. Sobre la base de varias observaciones clave, Semmelweis se dio cuenta de que la fiebre puerperal (también conocida como «fiebre infantil») podía transmitirse al feto, especialmente cuando la primera etapa del trabajo de parto se prolongaba y varios examinadores realizaban exámenes vaginales mientras sus dedos estaban contaminados. Esta idea fue particularmente valiosa porque le ayudó a descifrar el misterio de la sepsis puerperal.²⁰

Dentro de los primeros meses de comenzar su trabajo en el hospital, Semmelweis estudió los patrones de mortalidad materna y neonatal. La muerte de Kolletschka (profesor de patología forense) y sus hallazgos de autopsia le proporcionaron la pieza final del rompecabezas para resolver el enigma de la fiebre infantil; pero fue la mortalidad fetal y neonatal, junto con los hallazgos de la autopsia de recién nacidos, los que proporcionaron vínculos cruciales con su eventual descubrimiento.²⁰

«Todas las parturientas, en quienes el período de dilatación es prolongado ... por 24, 48 horas y más, casi sin excepción se enfermaron ... y murieron de fiebre infantil... incluso sus hijos recién nacidos, ya sean varones o hembras, han muerto de fiebre puerperal. Los hallazgos anatómicos en los cadáveres de estos recién nacidos fueron ... idénticos a los hallazgos en los cuerpos muertos de las víctimas de fiebre puerperal ... Reconocer estos hallazgos y ... rechazar una etiología común es rechazar la anatomía patológica. Si se trata de la misma enfermedad por la cual mueren las puérperas y el recién nacido, entonces debe haber la misma etiología para el recién nacido [que eso] se aplica a las madres...»²⁰

Estas observaciones llevaron a Semmelweis a cuestionar las teorías predominantes de la fiebre infantil. Debido a que ninguno de ellas explicaba "infecciones puerperales del recién nacido", las teorías deben estar

equivocadas, argumentó; por lo tanto, se debe buscar una causa común para explicar las enfermedades.²⁰

Semmelweis proporciona una explicación. Como rutina, después de sus deberes de autopsia, los médicos asistentes hicieron rondas por la mañana, examinando a las mujeres en trabajo de parto (éstos no usaban guantes). Luego, el profesor acompañó a los estudiantes en rondas y, como parte de las instrucciones, realizó un examen vaginal y dejó que cada estudiante lo repitiera. Por lo tanto, las mujeres con trabajos prolongados fueron examinadas varias veces al día, por "manos contaminadas por partículas cadavéricas", mientras que aquellas con un trabajo de parto normal o prematuro (este último no debía ser examinado) se salvaron de tales exámenes repetidos y así se salvaron del riesgo de fiebre infantil. Mientras reflexionaba sobre las observaciones anteriores, Semmelweis encontró los hallazgos de la autopsia de Kolletschka que lo llevaron a desarrollar una teoría integral para la etiología de la fiebre infantil en la madre y el recién nacido.²⁰

Semmelweis desarrolló tres conceptos lógicos interrelacionados sobre la infección materna y neonatal: primero, debido al curso clínico idéntico y a los hallazgos de la autopsia, la fiebre infantil que afecta a la madre y al bebé debe ser la misma; por lo tanto, esta enfermedad no es peculiar sólo de las mujeres puerperales; segundo, incluso si las teorías existentes pueden explicar la enfermedad materna, no pueden explicar las enfermedades fetales y del recién nacido; por lo tanto, las teorías deben estar equivocadas y deben buscarse nuevas explicaciones etiológicas; y tercero, la teoría de que las «partículas de cadáver» transmitidas a través de las manos sucias de los médicos y estudiantes de medicina causa fiebre infantil debe ser cierta: esto conduce a la "desintegración de la sangre" materna y la posterior infección fetal, solo si la sangre materna contaminada aún puede venir en contacto con la sangre fetal. Si el recién nacido se infecta después del parto, la madre puede mantenerse sana.²⁰

Es bastante notable que Semmelweis hiciera estas observaciones fundamentales antes de que se descubriera la etiología bacteriana de las

enfermedades infecciosas.²⁰

Aunque se sabía que enfermedades como la viruela y la malaria pueden afectar al feto a través de la madre, Semmelweis parece ser el primero en proporcionar una explicación sofisticada de la patogénesis de la infección fetal a través de la ruta hematógica a través de la circulación placentaria.²⁰

IV.2.2 Definición

La sepsis neonatal es una infección sistémica que ocurre en recién nacidos hasta los 28 días de edad.²¹ Las pautas de consenso internacional definen la sepsis como la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más infección sospechada o comprobada.²² El término sepsis neonatal también es usado para designar una afección sistémica de origen bacteriano, viral o fúngico (levadura) que se asocia con cambios hemodinámicos y otras manifestaciones clínicas.²³

A pesar de años de experiencia clínica con el cuidado de recién nacidos con sepsis confirmada o sospechada, los desafíos siguen siendo la ausencia de una definición consensuada de sepsis neonatal. Tradicionalmente, la definición de sepsis ha incluido el aislamiento de un patógeno de un fluido corporal normalmente estéril como la sangre o el líquido cefalorraquídeo (LCR). Sin embargo, como las características clínicas de la sepsis pueden ser inducidas por citosinas pro inflamatorias, el término síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) también se ha utilizado al describir la sepsis neonatal.²³

IV.2.3. Etiología

La sepsis es la respuesta sistémica a la infección. Por lo tanto, la etiología primaria puede atribuirse tanto al patógeno infeccioso como a la respuesta del huésped. Si bien cualquier infección puede precipitar la sepsis, los patógenos más comunes son las bacterias, los virus y los hongos. El tipo de patógeno varía

según los factores del huésped, incluida la edad, la comorbilidad y la ubicación geográfica.²²

Los patógenos típicos o importantes por grupo de pacientes los podemos agrupar de acuerdo al tipo de sepsis neonatal: de inicio temprano, la cual ocurre durante las primeras 72 horas de vida o tardío, luego de las primeras 72 horas hasta el primer mes.²²

En la sepsis neonatal de inicio temprano tenemos los estreptococos del grupo B y los bacilos Gram negativos (especialmente *Escherichia coli*) como patógenos causantes más comunes. *Staphylococcus aureus* y estafilococos coagulasa negativos, *Haemophilus influenzae* y enterococos constituyen la mayoría del resto de las causas bacterianas de sepsis neonatal de inicio temprano. La infección causada por *Listeria monocytogenes* es rara, pero tiene una propensión desproporcionada para las mujeres embarazadas y sus fetos. El organismo puede ser responsable para sepsis neonatal de inicio temprano o tardío.²²

La sepsis neonatal de inicio tardío también podría estar asociada con estreptococos del grupo B, *Escherichia coli*, otros aerobios Gram-negativos, o infección por *Listeria monocytogenes*. La incidencia de listeriosis neonatal ha disminuido sustancialmente en los últimos años. Sin embargo, en la unidad de cuidados intensivos neonatales, los estafilococos coagulasa negativa son los patógenos más comúnmente aislados en neonatos con sepsis de inicio tardío. *Staphylococcus aureus* también se asocia con inicio tardío sepsis, más comúnmente en neonatos con acceso vascular catéteres.²³

Otras causas infrecuentes de sepsis temprana y tardía son *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Enterococcus faecalis* y en neonatos de la comunidad, *Streptococcus pneumoniae*. Además, *Neisseria meningitidis*, *Ureaplasma spp* y *Mycoplasma hominis* se han asociado con sepsis de inicio temprano, meningitis, neumonía, osteomielitis y abscesos cerebrales. La prevalencia de los patógenos varía considerablemente según el entorno internacional, con una carga notable contribuida por los organismos gramnegativos en las zonas de escasos recursos.²³

Las causas virales más comunes de sepsis son infecciones por el virus del herpes simple (HSV) y enterovirus, las cuales se asocian más frecuentemente con presentaciones de inicio tardío.²³

Los hongos, especialmente la levadura, han sido implicados en un creciente número de infecciones sistémicas, generalmente adquiridas durante la estadía prolongada en el hospital de recién nacidos prematuros. *Candida* spp es la tercera causa más común de sepsis neonatal tardía en recién nacidos con bajo peso al nacer (<1500 g), con la aparición de *Candida* parapsilosis como un patógeno importante en neonatos con acceso venoso central.²³

IV.2.4. Clasificación

La sepsis neonatal puede clasificarse como inicio temprano (día de la vida 0-3) o inicio tardío (día de la vida 4 o posterior). De los recién nacidos con sepsis de inicio temprano, el 85 por ciento la presenta dentro de las 24 horas (edad media de inicio 6 horas), el 5 por ciento la presenta a las 24-48 horas, y un porcentaje menor presente dentro de las 48-72 horas. El inicio es más rápido en recién nacidos prematuros.²⁴

IV.2.4.1. Sepsis neonatal de inicio temprano

La sepsis neonatal de inicio temprano se define como una infección demostrada en sangre o en líquido cefalorraquídeo en pacientes con 72 horas de vida o menos. Otros estudios la definen por el inicio en la primera semana de vida.²⁵

Los recién nacidos presentan mayor riesgo de infecciones debido, entre otras condiciones, a su inmadurez inmunológica. Se ha observado que los pacientes más afectados por sepsis de inicio temprano son los recién nacidos prematuros o de muy bajo peso al nacimiento, principalmente los que son expuestos a infecciones maternas o con disrupción de las membranas amnióticas.²⁶ La infección puede ocurrir por diseminación transplacentaria hematogena de una madre infectada o, más comúnmente, por infección ascendente del cuello uterino. El recién nacido puede adquirir los organismos que colonizan el tracto

genitourinario de la madre a medida que pasa a través del canal de nacimiento colonizado en el momento del parto.²⁴

IV.2.4.2. Sepsis neonatal de inicio tardío

Esta infección ocurre luego de las 72 horas de vida. Otros estudios la definen como «aquella infección que va más allá del tercer al séptimo día de edad y hasta los 3 meses de vida.»^{23,27} Se atribuye a la transmisión horizontal de patógenos adquiridos postnatalmente y, a menudo, es más insidiosa en su inicio.²⁸ Los recién nacidos prematuros con muy bajo peso tienen un riesgo particularmente alto de debido en parte a la inmadurez del sistema inmunitario, la ventilación mecánica prolongada, la hospitalización prolongada, el uso de catéteres permanentes, tubos endotraqueales y otros procedimientos invasivos.²⁸

IV.2.5. Fisiopatología

La respuesta normal del huésped a la infección es un proceso inflamatorio destinado a localizar y controlar dicha entidad. La respuesta inflamatoria se desencadena cuando las células inmunes innatas (como los macrófagos) reconocen el patógeno invasor. Por ejemplo, los receptores de las células inmunes innatas reconocen los lipopolisacáridos de las bacterias Gram negativas. Después de unirse a estos sitios, las células inmunes se activan para secretar citocinas proinflamatorias, que son responsables del reclutamiento de células polimorfonucleares al sitio de infección. Estas células polimorfonucleares liberan citocinas proinflamatorias que conducen a la vasodilatación y la permeabilidad vascular (fuga capilar). En la respuesta normal del huésped, esta respuesta proinflamatoria está regulada y localizada por una respuesta antiinflamatoria simultánea. La sepsis ocurre cuando esta respuesta normal, proinflamatoria, del huésped excede su homeostasis habitual.²²

Numerosos factores del huésped predisponen al recién nacido a la sepsis. Estos factores son especialmente importantes en el bebé prematuro e involucran todos los niveles de defensa del huésped, incluida la inmunidad

celular, la inmunidad humoral y la función de barrera. Las defensas inmunes inmaduras y los factores ambientales y maternos contribuyen al riesgo de sepsis, morbilidad y mortalidad neonatal, particularmente en recién nacidos prematuros y/o de muy bajo peso al nacer (MBPN). También puede haber una asociación genética.²⁴

IV.2.5.1. Inmunidad celular

Los polimorfonucleares son vitales para la destrucción efectiva de bacterias. Sin embargo, los polimorfonucleares neonatales son deficientes en quimiotaxis y capacidad de matar. La disminución de la adherencia al revestimiento endotelial de los vasos sanguíneos reduce su capacidad de marginar y dejar el espacio intravascular para migrar a los tejidos. Una vez en los tejidos, pueden no degranularse en respuesta a factores quimiotácticos.²⁴

Además, los polimorfonucleares neonatales son menos deformables y, por lo tanto, son menos capaces de moverse a través de la matriz extracelular de los tejidos para llegar al sitio de inflamación e infección. La capacidad limitada de estas células para la fagocitosis y la destrucción de bacterias se ve afectada aún más cuando el bebé está clínicamente enfermo. Finalmente, las reservas de neutrófilos se agotan fácilmente debido a la respuesta disminuida de la médula ósea, especialmente en el bebé prematuro.²⁴

Las concentraciones de monocitos neonatales están a niveles de adultos; sin embargo, la actividad quimiotáctica y bactericida y la presentación del antígeno por estas células tampoco son completamente competentes al nacer. La producción de citoquinas por los macrófagos disminuye, lo que puede estar asociado con una disminución correspondiente en la producción de células T.²⁴

Aunque las células T se encuentran en la gestación temprana en la circulación fetal y aumentan en número desde el nacimiento hasta aproximadamente los seis meses, estas células representan una población inmadura. No proliferan tan fácilmente como las células T adultas cuando se activan, y no producen efectivamente las citocinas que ayudan con la

estimulación y diferenciación de células B y la proliferación de granulocitos / monocitos.²⁴

La formación de la función de memoria específica de antígeno después de la infección primaria se retrasa, y la función citotóxica de las células T neonatales es 50 -100 por ciento tan efectiva como la de las células T adultas. Al nacer, los recién nacidos son deficientes en células T de memoria. A medida que el recién nacido se expone a estímulos antigénicos, aumenta el número de estas células T de memoria.²⁴

Las células asesinas naturales (NK) se encuentran en pequeñas cantidades en la sangre periférica de los recién nacidos. Estas células también son funcionalmente inmaduras, ya que producen niveles mucho más bajos de interferón gamma (IFN- γ) tras la estimulación primaria que las células NK adultas. Esta combinación de hallazgos puede contribuir a la gravedad de las infecciones por virus del herpes simple en el período neonatal.²⁴

IV.2.5.2. Inmunidad humoral

El feto tiene algo de inmunoglobulina preformada (Ig), que se adquiere principalmente a través de la transferencia placentaria inespecífica de la madre. La mayor parte de esta transferencia ocurre al final de la gestación, de modo que se encuentran niveles más bajos con el aumento de la prematuridad. La capacidad del recién nacido para generar inmunoglobulina en respuesta a la estimulación antigénica está intacta; sin embargo, la magnitud de la respuesta disminuye inicialmente, aumentando rápidamente con el aumento de la edad postnatal.²⁴

El neonato también es capaz de sintetizar inmunoglobulina M (IgM) en el útero a las 10 semanas de gestación; sin embargo, los niveles de IgM son generalmente bajos al nacer, a menos que el bebé haya estado expuesto a un agente infeccioso durante el embarazo, lo que habría estimulado una mayor producción de este anticuerpo.²⁴

Inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina E (IgE) también pueden sintetizarse en el útero. La mayoría de las IgG se adquieren de la madre durante

la gestación tardía. El recién nacido puede recibir inmunoglobulina A (IgA) de la lactancia materna, pero no secreta IgA hasta dos a cinco semanas después del nacimiento. La respuesta al antígeno bacteriano de polisacárido disminuye y permanece así durante los primeros dos años de vida.²⁴

La producción de proteínas del complemento puede detectarse tan pronto como a las seis semanas de gestación; sin embargo, la concentración de los diversos componentes del sistema del complemento varía ampliamente de un recién nacido a otro. Aunque algunos lactantes han tenido niveles de complemento comparables a los de los adultos, las deficiencias parecen ser mayores en la vía alternativa que en la vía clásica.²⁴

Los componentes citotóxicos terminales de la cascada del complemento que conducen a la muerte de organismos, especialmente bacterias gramnegativas, son deficientes. Esta deficiencia es más marcada en los recién nacidos prematuros. La actividad del complemento maduro no se alcanza hasta que los bebés alcanzan los seis a diez meses de vida.²⁴

IV.2.6. Epidemiología

La incidencia de sepsis bacteriana neonatal varía de uno a cuatro casos por cada 1.000 recién nacidos con una fluctuación considerable según el momento y la distribución geográfica.²⁹ Las tasas de infección aumentan con la disminución de la edad gestacional. La incidencia de sepsis de inicio temprano ha disminuido principalmente debido a la reducción de las infecciones por estreptococos del grupo B (GBS) debido al uso de profilaxis antibiótica intraparto.³⁰

La sepsis es la causa más común de mortalidad neonatal; sobre todo en los países en vía de desarrollo, siendo responsable de aproximadamente el 30-50 por ciento del total de muertes neonatales.³¹

En los Estados Unidos, la incidencia de sepsis de inicio temprano comprobada por cultivo es de aproximadamente 0.3-2 por 1000 nacimientos vivos. Del siete al 13 por ciento de los recién nacidos que son evaluados para sepsis neonatal, solo del tres al ocho por ciento de los examinados tendrán

sepsis probada en cultivo. Esta disparidad surge del enfoque cauteloso para el manejo de la sepsis neonatal.²⁴

En un estudio realizado en Canadá en el año 2017, se revisó la evidencia disponible de estudios epidemiológicos observacionales para estimar la carga global y la mortalidad por sepsis en recién nacidos y niños. En este se estima que 2202 neonatos por 100000 nacidos vivos desarrollan sepsis neonatal, con una mortalidad del 11 al 19%. Esto se traduciría en una incidencia de 3.0 millones de casos de sepsis neonatal anualmente.³²

En la República Dominicana, la sepsis causa el 29% de las muertes neonatales.⁴² A nivel nacional, de acuerdo a los datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) hubo una reducción de casos de muertes neonatales por sepsis de 882 a 457 entre 2013 y 2015. Pero ya para el año 2017 esta cifra aumentó a 471 muertes y en el 2018 tuvimos un total de 539 muertes neonatales por sepsis, para una incidencia de 35.2, en donde el mayor número de estas ocurrió en el sexo masculino, según el SINAVE.³³

Los bebés prematuros tienen una mayor incidencia de sepsis, con una incidencia significativamente mayor en los bebés con un peso al nacer inferior a 1500 g (11-22.7 por 1000 nacidos vivos) que en los bebés nacidos a las 37 semanas o más tarde (0.3-0.98 por 1000 nacidos vivos). Los lactantes varones a término tienen una mayor incidencia de sepsis que las lactantes a término, aunque esta asociación no se ha observado en los lactantes prematuros.²⁴

Los bebés negros tienen una mayor incidencia de enfermedad por estreptococos del grupo B y sepsis de inicio tardío. Esto se observa incluso después de que otros factores de riesgo como el bajo peso al nacer y la edad materna más joven hayan sido controlados. Este hallazgo puede deberse en parte a las mayores tasas de transporte de estreptococo del grupo B entre las mujeres negras, pero este factor no explica toda la variación.³¹

En todas las razas, la incidencia de sepsis bacteriana y meningitis, especialmente con bacilos entéricos gramnegativos, es mayor en hombres que en mujeres.³¹

IV.2.7. Diagnóstico

El estándar de oro para establecer un diagnóstico de sepsis neonatal es a través del cultivo. Sin embargo, varios factores, incluidos los pequeños volúmenes de sangre obtenidos de los recién nacidos, la presencia de bacteriemia baja o intermitente, así como la exposición de la madre a fármacos antimicrobianos intraparto, pueden hacer que la confirmación de sepsis en un neonato sea un desafío diagnóstico.³⁴ A continuación desarrollamos de manera amplia en qué consiste el diagnóstico de esta patología.

IV.2.7.1. Clínico

La historia y el examen físico son la piedra angular de la práctica clínica; sin embargo, algunas manifestaciones clínicas en neonatos no son un indicador confiable de enfermedad. Muchos de los primeros signos de infección en los recién nacidos son inespecíficos y también pueden estar simplemente asociados con la prematuridad o la transición a la vida extrauterina.³⁴ A pesar de ello, debemos conocer cuáles de estas manifestaciones predominan o se encuentran más asociadas a sepsis neonatal de inicio temprano y tardío.

Los recién nacidos con una sepsis bacteriana pueden tener signos y síntomas inespecíficos o signos focales de infección, tales como inestabilidad térmica, hipotensión, hipoperfusión con palidez y piel moteada, además de otros mencionados en el cuadro 1.²⁴

Cuadro 1: Signos y síntomas iniciales de infección en los recién nacidos

Generales	Fiebre, inestabilidad térmica, «No evolucionan bien», mala alimentación, edema
Aparato Digestivo	Distensión abdominal, vómitos, diarrea, hepatomegalia
Aparato respiratorio	Apnea, disnea, taquipnea, retracciones, aleteo nasal, quejido, cianosis
Aparato renal	Oliguria
Aparato cardiovascular	Palidez; moteado; piel fría o pegajosa, taquicardia, hipotensión
Sistema nervioso central	Irritabilidad, letargo, temblores, convulsiones, hiporreflexia, hipotonía, reflejo de Moro anormal, respiraciones irregulares, fontanela llena, llanto de tono agudo
Sistema hematológico	Ictericia, esplenomegalia, palidez, petequias, púrpura, hemorragia

Fuente: Nelson, tratado de pediatría, 20ª edición. Capítulo 109, página 597.

La Organización Mundial de la Salud señala los siguientes criterios internacionales para la sepsis bacteriana:

- Neurológicos: convulsiones, somnolencia o inconsciencia, disminución de actividad, fontanela abultada

- Respiratorios: frecuencia respiratoria >60 respiraciones/minuto, quejido, tiraje torácico intenso, cianosis central
- Cardíacos: hipoperfusión, pulso rápido y débil
- Gastrointestinales: ictericia, alimentación deficiente, distensión abdominal
- Dermatológicos: pústulas cutáneas, eritema o purulencia periumbilical
- Musculoesqueléticos: edema o eritema que recubre huesos y articulaciones
- Otros: temperatura >37,7 °C (o sensación de calor) o <35,5 °C (o sensación de frío)²⁹

La primera manifestación puede consistir en síntomas limitados a un único sistema, como apnea o taquipnea con retracciones, o taquicardia por separado, o puede ser una manifestación extrema aguda con disfunción multiorgánica. Hay que volver a evaluar a los recién nacidos para determinar si los síntomas han progresado en el tiempo de leves a graves.²⁹

IV.2.7.2. Laboratorio

IV.2.7.2.1. Diagnóstico convencional

Tradicionalmente, la sepsis neonatal confirmada por laboratorio se diagnostica aislando el agente causal de un sitio corporal normalmente estéril como sangre, líquido cefalorraquídeo, orina y líquidos pleurales, articulares y peritoneales.²³ El hemocultivo es el estándar de oro para el diagnóstico, pero es insensible.²⁷ Para optimizar el diagnóstico, es esencial que las muestras posean un volumen adecuado y se obtengan asépticamente. En cuanto al volumen, para los hemocultivos se recomienda obtener un mínimo de 0.5 a 1 mL de sangre, preferiblemente de dos punciones venosas diferentes de dos sitios separados.

²³

Debido a que algunos organismos pueden detectarse sólo en el líquido cefalorraquídeo y no en la sangre en el momento de la evaluación de la sepsis; en los neonatos sintomáticos, la evaluación de la sepsis también debe incluir un procedimiento de punción lumbar.²³

Las infecciones del tracto urinario no se producen en las primeras 72 horas de edad y, por lo tanto, la aspiración de vejiga suprapúbica o el cateterismo

urinario no se realizan como parte de la evaluación de la sepsis neonatal de inicio temprano. Sin embargo, las infecciones del tracto urinario son comunes en los recién nacidos a término y prematuros y se debe considerar una fuente urinaria con presentaciones de sepsis de inicio tardío.²³

La radiografía de tórax está indicada en pacientes con síntomas respiratorios. Si se sospecha de herpes diseminado (lesiones cutáneas herpéticas, transaminasas hepáticas elevadas, infección de herpes periparto materno), cultivos de superficie de conjuntiva, boca, piel y ano, así como reacción en cadena de ADN polimerasa (RCAP) de herpes de líquido cefalorraquídeo y sangre también deben ser ordenados.²⁵

VI.2.7.2.2. Pruebas no basadas en cultivo

Dada la insensibilidad del examen físico y el cultivo, el diagnóstico de sepsis neonatal de inicio temprano y tardío tiende a descansar en una combinación de signos clínicos en asociación con marcadores de laboratorio que incluyen recuentos sanguíneos y reactantes de fase aguda. A pesar de la extensa investigación, ningún marcador tiene una ventaja significativa sobre otros para determinar el diagnóstico de sepsis neonatal.²⁷

Entre las pruebas diagnósticas no basadas en cultivo comúnmente utilizadas se encuentran el recuento total y diferencial de glóbulos blancos, el recuento absoluto e inmaduro de neutrófilos, y la relación de neutrófilos inmaduros a totales (I / T^2).²³

Aunque el recuento de glóbulos blancos tiene limitaciones en términos de sensibilidad, una relación de neutrófilos inmaduros a totales de 0 · 2 o mayor ha sugerido una infección bacteriana. Sin embargo, los recuentos anormales de glóbulos blancos también podrían ser el resultado de la exposición fetal a la inflamación en el útero y no a la sepsis, como se observa con frecuencia después de la corioamnionitis materna. Parece que el principal beneficio del recuento de glóbulos blancos es su valor predictivo negativo, ya que los valores seriales normales hacen que sea poco probable que un cultivo de sangre o líquido cefalorraquídeo sea positivo.²³

Otras pruebas diagnósticas no basadas en cultivo muy utilizadas son los reactantes de fase aguda. Entre los más ampliamente estudiados se encuentran: la proteína C reactiva (PCR) y la procalcitonina (PCT).²⁷

La PCR es un reactante de fase aguda que se encuentra en la sangre y que el hígado sintetiza en respuesta a los niveles elevados de las citocinas (interleucina [IL] -1, IL-6 y factor necrosis tumoral- α). PCR se llama así por su capacidad de precipitar del suero en presencia de polisacárido C de la pared celular neumocócica. Se produce y se eleva dentro de cuatro a seis horas después del inicio de la lesión o inflamación del tejido; se duplica cada ocho horas antes de alcanzar el pico aproximadamente 36 horas después. Debido a esta limitación para la identificación temprana de la infección dentro de las 24 horas posteriores al inicio, se requieren medidas en serie de la PCR para la detección precisa de la infección. También se necesitan medidas en serie de la PCR para identificar a los recién nacidos no infectados y se ha informado que tienen un valor predictivo negativo del 99 por ciento.³⁴

La PCR es el biomarcador más utilizado en neonatos. Sin embargo, debido al retraso de tiempo mencionado anteriormente en la respuesta a la infección, a menudo se combina con otros biomarcadores séricos como procalcitonina o interleucinas.³⁴

La procalcitonina (PCT) es un péptido precursor de 116 aminoácidos para la hormona calcitonina. Todos los tejidos en el cuerpo tienen la capacidad de producirla. La mayoría de las infecciones microbianas inducen una regulación ascendente ubicua en la expresión del gen CALC1 en el cromosoma 11 y una posterior liberación de PCT de casi todos los tejidos y tipos de células en todo el cuerpo (incluidos el hígado, el bazo y tejido adiposo). La PCT comienza a aumentar a las cuatro horas después del inicio de la infección sistémica o la exposición a la endotoxina bacteriana, los picos a las seis a ocho horas, y permanece elevado durante al menos 24 horas. Este aumento a menudo se correlaciona con la gravedad de la enfermedad y con la mortalidad. Por lo tanto, PCT se utiliza como un marcador de diagnóstico de infección bacteriana. Puede ayudar a determinar la progresión de la infección a sepsis.³⁴

Además de estos biomarcadores, también son utilizados métodos de detección de patógenos moleculares, como la reacción en cadena de la polimerasa (RCP). De los diversos métodos de amplificación estudiados, se ha documentado que la PCR de amplio rango convencional y en tiempo real proporciona una mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica en comparación con otros ensayos.²⁷

Los diagnósticos moleculares prometen resultados más rápidos y sensibles, particularmente, ya que los ensayos moleculares se pueden completar en menos de 12 horas, y sería de utilidad en entornos donde hay pre-tratamiento con antimicrobianos, donde se produce bacteriemia de baja densidad y es común la sepsis negativa en cultivos.²⁷

IV.2.7.3. Imágenes

Los estudios de imagen empleados en el estudio de la sepsis neonatal deben enfocarse en los síntomas del recién nacido y pueden incluir radiografía de tórax para evaluar la afectación pulmonar, así como tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (IRM) y ecografía de la cabeza en casos de meningitis.²⁴

La TC o la IRM pueden ser necesarias más tarde en el curso de la meningitis neonatal compleja para documentar la hidrocefalia obstructiva, el sitio donde se produce la obstrucción y la aparición de infartos o abscesos importantes. También se pueden demostrar signos de enfermedad crónica (p. Ej., Dilatación ventricular, encefalomalacia multiquística y atrofia) por medio de ambos métodos de imágenes.²⁴

La ecografía de la cabeza en recién nacidos con meningitis puede revelar evidencia de ventriculitis, ecogenicidades parenquimatosas anormales, líquido extracelular y cambios crónicos. La ecografía seriada de la cabeza puede revelar la progresión de complicaciones.²⁴

IV.2.8. Diagnóstico diferencial

Dados los signos inespecíficos de sepsis neonatal, se debe considerar un amplio diagnóstico diferencial. Este incluye infecciones virales, fúngicas,

parasitarias y sistémicas y causas no infecciosas de inestabilidad de la temperatura y síntomas respiratorios, cardiocirculatorios y neurológicos. Muchos procesos de la enfermedad pueden presentarse con los mismos síntomas inespecíficos en el recién nacido.³⁰

Las enfermedades importantes a considerar incluyen insuficiencia cardíaca congénita, dificultad respiratoria, enterocolitis necrotizante, neumonía congénita o hipoplasia pulmonar, meningitis, síndrome de aspiración de meconio y enfermedad hemolítica del recién nacido, por nombrar algunas.³⁵

IV.2.9. Tratamiento

Históricamente, el enfoque de tratamiento para la sospecha de sepsis neonatal ha incluido el inicio temprano agresivo de antibióticos debido a la inmunosupresión relativa del recién nacido. En vista de que los primeros signos de sepsis en el recién nacido son inespecíficos, a menudo se ordenan estudios de diagnóstico y se inicia el tratamiento en neonatos antes de que se haya demostrado la presencia de sepsis.²⁴

El tratamiento de las infecciones neonatales se puede dividir en terapia antimicrobiana para los patógenos sospechosos (empíricos) o conocidos (definitivos). La consideración de la presentación y exposición de inicio temprano o de inicio tardío (estado comunitario versus hospitalizado en el momento del inicio de los síntomas) afecta la elección de antimicrobianos. Los componentes más importantes son una historia clínica completa y un examen físico, así como cultivos de muestras clínicas. En general, la terapia empírica debe guiarse por los patrones de resistencia a los antimicrobianos de los aislamientos bacterianos comúnmente detectados en la unidad de cuidados intensivos neonatales o en entornos comunitarios.²³ El tratamiento empírico inicial de las infecciones bacterianas de comienzo precoz consiste en ampicilina y un aminoglucósido (habitualmente gentamicina), o cefotaxima. Es más fácil que las infecciones intrahospitalarias adquiridas en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal se deban a estafilococos, diversas enterobacterias y a los géneros *Pseudomonas* o *Cándida*. Por tanto, la ampicilina debería ser sustituida

por un antiestafilocócico, como la oxacilina o la nafcilina para *S. aureus*, o la vancomicina para estafilococos coagulasa-negativos o para *S. aureus* resistentes a meticilina en los recién nacidos previamente hospitalizados. Cuando la historia clínica o la existencia de lesiones necróticas en la piel hagan pensar en una infección por *Pseudomonas*, el tratamiento inicial debería consistir en piperacilina, ticarcilina, meropenem o ceftazidima y un aminoglucósido. Las infecciones micóticas, como la candidiasis o la aspergilosis, deberían considerarse cuando se observen lesiones cutáneas necróticas en focos donde había cinta adhesiva. Estas lesiones exigen instaurar un tratamiento quirúrgico inmediato junto con tratamiento antimicótico.²⁹

Una vez que los patógenos han sido identificados y sus susceptibilidades conocidas, y el sitio o sitios de infección identificados, se debe administrar el antimicrobiano o antimicrobianos más apropiados. La penicilina o la ampicilina son efectivas contra el estreptococo del grupo B, y la gentamicina proporciona sinergia hasta que los cultivos de sangre y líquido cefalorraquídeo son estériles, momento en el que puede suspenderse. La ampicilina sola es adecuada para *L. monocytogenes*, aunque el aminoglucósido también proporciona sinergia al inicio del tratamiento.²³

Los enterococos deben tratarse con un antibiótico que contenga penicilina, con la adición de un aminoglucósido si se documenta que la sinergia proporciona efectos bactericidas y postantibióticos. El aminoglucósido puede suspenderse cuando los cultivos son estériles o hay una mejora en el estado clínico. Las infecciones debidas a enterococos resistentes a ampicilina se tratan con vancomicina sin la adición de un aminoglucósido. Dado que la mayoría, si no todos, los aislados de estafilococos coagulasa negativos son resistentes a los fármacos β -lactámicos, incluidas las penicilinas resistentes a la penicilinasas, la vancomicina sigue siendo el fármaco de elección para infecciones comprobadas.²³

Para las bacterias entéricas Gram negativas, la ampicilina (si es susceptible) o un aminoglucósido es suficiente para el tratamiento; sin embargo, si se sospecha o confirma la meningitis, una cefalosporina de tercera o cuarta

generación (por ejemplo, cefotaxima, ceftazidima) o se debe usar un agente carbapenem (por ejemplo, meropenem).²³

La clindamicina, ampicilina sulbactam o metronidazol son apropiados para las infecciones anaerobias; El metronidazol se prefiere para las infecciones anaeróbicas que involucran al sistema nervioso central.²³

IV.2.10. Complicaciones

Las complicaciones finales de la sepsis consisten en insuficiencia respiratoria, hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca, shock, insuficiencia renal, disfunción hepática, edema o trombosis cerebral, insuficiencia y/o hemorragia suprarrenal, disfunción de la médula ósea (neutropenia, trombocitopenia, anemia) y coagulación intravascular diseminada (CID).²⁹ También pueden presentar hipoglicemia e hiperglicemia, hipocalcemia, disfunción tiroidea y síndrome del compartimento abdominal.²²

Se ha descubierto que los bebés con muy bajo peso al nacer tienen un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica, y los bebés con un peso extremadamente bajo al nacer tienen un mayor riesgo en el desarrollo neurológico, como deficiencias auditivas y visuales, parálisis cerebral y trastornos psicomotores y del desarrollo mental. La administración de antibióticos de amplio espectro también predispone a infecciones fúngicas, como la candidiasis invasiva y la meningitis.³⁵

IV.2.11. Pronóstico y evolución

Con el diagnóstico temprano y el tratamiento de la sepsis neonatal, la mayoría de los recién nacidos a término no experimentarán problemas de salud a largo plazo asociados. Sin embargo, si se omiten los primeros signos o factores de riesgo, la mortalidad aumenta. El daño neurológico residual ocurre en 15% -30% de los recién nacidos con meningitis séptica.²⁴

IV.2.12. Prevención

Diversas infecciones intrauterinas se pueden prevenir a través de la vacunación de la madre contra enfermedades evitables mediante inmunización, como virus de hepatitis B, rubéola y virus de Varicela Zóster, y estas vacunaciones también pueden proteger al niño mediante la transferencia pasiva de anticuerpos maternos protectores (tétanos). La toxoplasmosis es evitable mediante una alimentación adecuada y evitando la exposición a las heces de gato. El paludismo durante la gestación se puede reducir al mínimo mediante quimioprofilaxis y el tratamiento de las mosquiteras con insecticidas. La sífilis congénita se puede evitar con un diagnóstico a tiempo y el tratamiento precoz adecuado de las embarazadas infectadas. El tratamiento intensivo de una posible corioamnionitis materna con antibioterapia durante el trabajo de parto, junto con la extracción rápida del feto, atenúa el peligro de sepsis neonatal de comienzo precoz. La transmisión vertical de los estreptococos del grupo B (EGB) y la enfermedad de comienzo precoz por EGB se reduce de forma significativa mediante una quimioprofilaxis selectiva durante el parto. La infección neonatal por Chlamydia se puede evitar mediante la identificación y el tratamiento de las embarazadas afectadas.²⁹

La transmisión desde la madre al hijo del VIH disminuye de forma importante con la administración a la madre de un tratamiento con antirretrovirales durante la gestación, el trabajo de parto y el alumbramiento, con una cesárea antes de la rotura de membranas, así como con tratamiento antirretroviral al niño después de su nacimiento.²⁹

La prevención de colonización e infecciones micóticas se basa en la administración profiláctica de fluconazol durante las 6 primeras semanas de vida. Para disminuir el riesgo de candidiasis invasiva se limita el uso de antibióticos de amplio espectro, el uso de corticoides en los lactantes de muy bajo peso al nacer, la alimentación enteral precoz y el establecimiento de una microflora intestinal neonatal con tomas de leche humana.²⁹

IV.3. Hormonas tiroideas en sepsis neonatal

Durante la enfermedad, el cuerpo reduce los niveles de hormona tiroidea mediante diferentes mecanismos centrales (es decir, a nivel de la hipófisis e hipotálamo) y periféricos (es decir, conversión reducida).³⁶

Se han observado cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas en una variedad de enfermedades, caracterizadas por una disminución clara de la concentración plasmática de T3, una concentración plasmática baja de T4 y un aumento de las concentraciones plasmáticas inversas de T3. A pesar de los bajos niveles de T3 y T4, la TSH generalmente se mantiene dentro de su rango normal o disminuye ligeramente. Este conjunto de cambios en las pruebas de función tiroidea se conoce colectivamente como el síndrome de enfermedad no tiroidea (NTIS), síndrome del enfermo eutiroideo (SEE) o síndrome de T3 bajo.³⁷ Este nombre se basa en la comprensión actual de que los pacientes con esta constelación de hormonas tiroideas no son hipotiroideos a pesar de los bajos niveles hormonales en la sangre, pero que esta disminución en las hormonas tiroideas puede ser una respuesta adaptativa del cuerpo.³⁶

El NTIS en niños se ha descrito en poblaciones de UCI pediátrica (UCIP) con diferentes categorías de diagnóstico, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en pacientes que sufren sepsis o shock séptico.³⁸

El hallazgo más consistente en NTIS es una disminución en el nivel sérico de triyodotironina (T3) que ocurre rápidamente después del inicio del estrés, de ahí el término "bajo síndrome de T3". Esta disminución también puede estar asociada con un aumento en el nivel sérico de T3 inversa y, en casos graves, una disminución en el nivel de tiroxina (T4). Una característica destacada de este síndrome es que el descenso en los niveles de T3 y T4 no se acompaña de un aumento concomitante en los niveles séricos de la hormona estimulante de la tiroides (TSH). En cambio, la TSH sérica podría incluso disminuir debido a la inhibición del eje hipotalámico --- pituitario --- tiroideo (HPT).³⁹

Se cree que la patogénesis del NTIS implica la inducción de la deiodinasa tipo III, que cataboliza T4 a rT3 en lugar de T3. También hay una disminución

de la expresión de la deiodinasa de tipo I, que normalmente convierte T4 en T3.³⁹

Un estudio realizado por Abu El-Ella S, Said El-Mekkawy M, Abdelrahman M., se detectó el síndrome del eutiroido enfermo en el 62,9 por ciento de los pacientes investigados. Algunos de ellos tenían alteraciones en una sola hormona, mientras que otros tenían distintas combinaciones de alteraciones hormonales. El patrón más frecuente consistió en una disminución aislada de los valores de T3L, y el menos frecuente en una disminución aislada de los valores de TSH (tabla 1). La tabla 2 muestra la frecuencia de las alteraciones en la T3L, la T4L y la TSH en los pacientes.

Tabla 1: Prevalencia y patrones de síndrome del enfermo eutiroido en la muestra bajo estudio

Tipo de alteración hormonal	Pacientes			p
	Sobrevivientes (n = 52)	Fallecidos (n = 18)	Total (n = 70)	
[Disminución aislada de T3L], n (%)	14 (26,9)	4 (22,2)	18 (25,7)	0,69
[Disminución aislada de T4L], n (%)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	0,097
[Disminución aislada de TSH], n (%)	1 (1,9)	0 (0)	1 (1,4)	0,57
[T3L y T4L bajas], n (%)	8 (15,4)	3 (16,7)	11 (15,7)	0,89
[T3L, T4L y TSH bajas], n (%)	1 (1,9)	4 (22,2)	5 (7,1)	0,004 [‡]
[T3L y TSH bajas], n (%)	3 (5,8)	0 (0)	3 (4,3)	0,71
[T3L baja, TSH elevada], n (%)	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	0,097
Total pacientes con SEE	29 (55,8)	15 (83,3)	44 (62,9)	0,037 [‡]

Fuente: Anales de Pediatría, Volumen 90, artículo 4, April 2019

Tabla 2. Prevalencia de alteraciones en los valores de T3L, T4L y TSH en los pacientes

Hormona	Sobrevivientes (n = 52)	Fallecidos (n = 18)	Total (n = 70)	p
<i>T3L, n (%)</i>				
Normal	25 (48,1)	5 (27,8)	30 (42,9)	0,13
Baja	27 (51,9)	13 (72,2)	40 (57,1)	
<i>T4L, n (%)</i>				
Normal	42 (80,8)	9 (50)	51 (72,9)	0,028*
Baja	10 (19,2)	9 (50)	19 (27,1)	
<i>TSH, n (%)</i>				
Normal	46 (88,5)	12 (66,7)	58 (82,9)	0,08
Baja	5 (9,6)	4 (22,2)	9 (12,9)	
Elevada	1 (1,9)	2 (11,1)	3 (4,3)	

Fuente: Anales de Pediatría, Volumen 90, artículo 4, April 2019

La prevalencia del síndrome eutiroides enfermo fue significativamente mayor en los pacientes fallecidos que en los supervivientes (tabla 1). La prevalencia de niveles bajos de T4 libre fue significativamente mayor en fallecidos en comparación con supervivientes (tabla 2).

Actualmente se ha observado la presencia de cuatro tipos de NTIS en respuesta a la enfermedad, los mismos que son: síndrome de T3 bajo, síndrome de T3-T4 bajo, síndrome de T4 alto y síndromes mixtos.⁴⁰

IV.3.1. Síndrome de T3 bajo

Se caracteriza por presentar niveles séricos de T3 bajos, TSH normal o ligeramente aumentada y T4 normales. Este se produce por la inhibición de la actividad de la enzima D1, que es la responsable de la degradación periférica de T4 y T3, así como un menor aclaramiento de la T3 inverso. La disminución en los niveles de T3 parece ocurrir unas pocas horas después del inicio de la sepsis. La recuperación se produce a la par con la mejora de la enfermedad.

Esta patología es la anormalidad más frecuente encontrada en adultos y niños. La evidencia indica que el síndrome de T3 bajo puede ser una respuesta adaptativa al estrés sin asociación con peor pronóstico o incremento de la mortalidad. Para algunos investigadores el síndrome de T3 bajo corresponde a la primera etapa del síndrome de enfermedad no tiroidea.⁴⁰

IV.3.2. Síndrome T3-T4 bajo

Esto se caracteriza por la presencia de T3 y T4 bajas con TSH baja y T3 inversa, normal o aumentada. Esta situación se ha observado en adultos y niños gravemente enfermos. Inicialmente este tipo de NTIS se explicó por la presencia de un probable inhibidor de la unión de la T4 a la tiroglobulina en el suero. Sin embargo, actualmente se cree que se produce un mecanismo relacionado con los efectos de las citoquinas en el eje hipotálamo-hipófisis asociado con una disminución de la actividad de la T4 periférica.⁴⁰

IV.3.3. Síndrome de T4 alto

Se caracteriza por niveles séricos elevados de T4, T3 normal o ligeramente aumentada y T3 inversa elevada. La T3 libre y T4 libres suelen ser normales o bajas.⁴⁰

La prevalencia de este síndrome puede ser baja. En la fase inicial la disminución en el metabolismo periférico de T4 a través de la inactivación de la enzima D1 puede causar elevación de esta hormona, sin embargo, la situación se invierte en unas pocas horas provocándose un descenso de los niveles de T4.⁴⁰

En los neonatos podría presentarse cualquiera de estas alteraciones de la función tiroidea, dicha alteración es mayor en los neonatos críticamente enfermos, por lo que se ha observado la presencia de anomalías de la tiroides en neonatos con sepsis bacteriana.⁴⁰

En un estudio recientes se observó que la presencia de NTIS predijo la mortalidad de forma independiente. Específicamente, una disminución combinada en los niveles de T3 libre, T4 libre y TSH fue el mejor predictor

independiente de mortalidad. El síndrome de enfermedad no tiroidea también se correlacionó con 2 indicadores de enfermedad, es decir, la duración de la estadía en la UCIP y la necesidad de infusión de dopamina.³⁹

Otros estudios sugieren que la hormona tiroidea también es un predictor importante en la mortalidad en pacientes con sepsis. La magnitud de las anormalidades del resultado de la prueba de la función tiroidea parece depender de la gravedad y la duración de la enfermedad, en lugar del tipo de enfermedad.⁴¹

V. CONCLUSIONES

Como resultado de la investigación presentada podemos concluir que la presencia de disfunción tiroidea si es un factor agravante en la evolución de los neonatos ingresados con diagnóstico de sepsis, por tanto, los niveles de hormonas tiroideas pueden tomarse en consideración como posibles nuevos factores pronósticos en la sepsis.

Durante enfermedades críticas como la sepsis neonatal, se han observado cambios sustanciales en las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas, a este conjunto de cambios en las pruebas de función tiroidea se conoce conjuntamente como el síndrome de enfermedad no tiroidea.

Existen varios tipos de NTIS, estos son:

- Síndrome de T3 bajo: Se caracteriza por presentar niveles séricos de T3 bajos, TSH normal o ligeramente aumentada y T4 normales.
- Síndrome T3-T4 bajo: esto se caracteriza por la presencia de T3 y T4 bajas con TSH baja y T3 inversa, normal o aumentada.
- Síndrome de T4 alto: se caracteriza por niveles séricos elevados de T4, T3 normal o ligeramente aumentada y T3 inversa elevada. La T3 libre y T4 libres suelen ser normales o bajas.

Para algunos investigadores el síndrome de T3 bajo corresponde a la primera etapa del síndrome de enfermedad no tiroidea.⁴⁰

En los estudios investigados a profundidad encontramos diferentes resultados, unos estudios concluyeron que los valores bajos de T4 libre se observaron con una frecuencia significativamente mayor en pacientes fallecidos en comparación con supervivientes. Mientras que en otros el riesgo de muerte aumentó significativamente para los pacientes que tenían presencia del síndrome de T3 bajo.

En vista de estos resultados encontramos que el mejor predictor independiente de mortalidad fue la combinación de valores bajos de T3 libre, T4 libre y TSH.

En los neonatos con sepsis ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales, el síndrome de enfermedad no tiroidea se encontró en menor

frecuencia para la sepsis neonatal temprana y en mayor frecuencia para la sepsis neonatal tardía.

No se encontraron evidencias de que esta condición guarda relación con el sexo de los neonatos.

Es importante el monitoreo constante de estos pacientes críticos y de esta forma poder garantizar una mejor evolución de la enfermedad para reducir probablemente los índices de mortalidad asociados a la misma.

VI. RECOMENDACIONES

Después de presentar esta investigación, nuestras recomendaciones son:

1. Realizar un proyecto de investigación de campo para confirmar los resultados planteados en el desarrollo de este trabajo.
2. Motivar a la realización de las pruebas hormonales tiroideas a cada recién nacido, sobre todo a los pacientes ingresados en la sala de cuidados intensivos neonatales.
3. Disponibilidad de laboratorios capaces de realizar las pruebas hormonales en los hospitales pediátricos de nuestro país.
4. Integración de protocolo de atención especial para aquellos pacientes que presenten alteración tiroidea más asociada a mortalidad.

VII. REFERENCIAS

1. L Shane A, Sanchez PJ, Stoll B. Neonatal Sepsis. 1.^a ed. Atlanta, GA, Andi L Shane; 2017.
2. Who.int. 2018. Sepsis. [online] disponible en: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>> [revisado el 20 abril 2020].
3. Goldsmit, G. S., Valdés, M., Herzovich, V., Rodríguez, S., Chaler, E., Golombek, S. G. e Iorcansky, S. (2011). Evaluación y aplicación clínica de los cambios en los niveles de hormona tiroidea y TSH en recién nacidos críticamente enfermos a término. *Revista de medicina perinatal*, 39 (1)
4. Gema Nazri, Y., Cynthea Prima, D. and Munar, L., 2019. Perfil De La Hormona Tiroidea En Niños Con Sepsis: ¿Existe El Síndrome De Enfermedad Eutiroidea? Skopje, República de Macedonia, pp.1110 - 1112. Disponible en: <<https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.262>>.
5. Foks, M., Dudek, A., Polok, K., Nowak-Kózka, I., Fronczek, J., & Szczeklik, W. (2019). Thyroid hormones as potential prognostic factors in sepsis. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, 51(3), 205–209.
6. Chimbo, T., Castro, Y. and Gonzalez, A., 2018. Anomalidades Tiroideas En Recien Nacidos Con Sepsis Neonatal Temprana Y Tardia. San Francisco de Quito, pp.12-16.
7. M.S. Shimi, N.M. Ramadan and N.N. Toaima. 2018. Disfunción de la hormona tiroidea en neonatos a término críticos con sepsis, *An International Journal of Medicine*, Volumen 111, Número supl_1. Cairo, Egipto.
8. El-Ella, S. S. A., El-Mekkawy, M. S. y El-Dihemey, M. A. (2018). Prevalencia y valor pronóstico del síndrome de enfermedad no tiroidea en niños críticamente enfermos. *Anales de Pediatría*. Menoufia, Egipto, (pp. 7- 13).
9. Perdomo Bussi, D., 2014. Microorganismos aislados en Hemocultivos de recién nacidos con sepsis en la Unidad De Cuidados Intensivos Neonatal. Tesis de post-grado, biblioteca del hospital Robert Reid Cabral, Distrito Nacional, Rep. Dom. p.5.
10. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children. Birmingham, UK; 2015.

11. Luo, B., Yu, Z. y Li, Y. (2017). Trastornos de la hormona tiroidea y sepsis. *Materiales e ingeniería biomédicos*, 28 (s1), S237 – S241.
12. Francisco pizarro, I. (2013). Tiroides y bocio: Evolución histórica y sus grandes personajes. Desault, Kocher. *Revista Médica Clinica Las Condes*, 24(5), pp 882-885.
13. Víctor Guillermo Quiroga-Sánchez. Origen del nombre de la glándula tiroides o tiroidea. *Revista de Endocrinología y Nutrición*. 2013; 21(4): (pp 154-158)
14. Scarone S. Embriología, Anatomía y Fisiología de la glándula tiroides [Internet]. EMN. 2017. Disponible en: <http://www.tuendocrinologo.com/site/endocrinologia/tiroides/embriologia-anatomia-y-fisiologia-de-la-glandula-tiroides.html>
15. Pineda J, Galofre J. Hipotiroidismo [Internet]. España; 2016;12(13):722-730. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/304186867_Hipotiroidismo
16. Kliegman RM. Trastornos de la glándula tiroides. En: Richard E. Behrman, editor. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20.^a ed. Barcelona, 2016. p.2779-2803
17. Anatomía y fisiología de la glándula tiroides. Eurocytology. Disponible en: <https://www.eurocytology.eu/es/course/100>
18. Castilla Peon MF. Hipotiroidismo Congénito. Elsevier. 2015;72(2):140–148.
19. Rivera Hernández A, Huerta Martínez H, Centeno Navarrete Y, Zurita Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. *Revista Mexicana de Pediatría* [Internet]. 2018; 85(1) p.34–40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
20. Raju, T. (1999). Ignác Semmelweis and the Etiology of Fetal and Neonatal Sepsis. [ebook] Chicago: *Journal of Perinatology*, pp.307-310. Available at: <https://www.nature.com/articles/7200155.pdf?origin=ppub> [Accessed 29 Jan. 2020]. (pdf)
21. Reis Machado J, Figueiredo Soave D, Vinícius da Silva M. Neonatal Sepsis and Inflammatory Mediators [Internet]. Brazil: Vera L. Petricevich; 2014

- [citado 22 noviembre 2019]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/mi/2014/269681/>
22. Plunkett A, Tong J. Sepsis in children [Internet]. United Kingdom: BMJ; 2015 [citado 22 septiembre 2019]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h3017>.
23. Shane A, Sánchez P, Stoll B. Neonatal sepsis [Internet]. Atlanta: The Lancet; 2017 [citado 22 septiembre 2019]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(17\)31002-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(17)31002-4/fulltext)
24. Gollehon N, Anderson-Berry A. Neonatal sepsis [Internet]. Medscape. 2019 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/978352-overview>
25. Camacho-Gonzalez A, Spearman P, Stoll B. Neonatal Infectious Diseases: Evaluation of Neonatal Sepsis [Internet]. Sciencedirect. 2013 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395512002052?via%3Dihub>
26. Pérez R, Lona JC, Quiles M. Sepsis neonatal temprana, incidencia y factores de riesgo asociados en un hospital público del occidente de México [Internet]. Scielo. 2015 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000500003.
27. Iroh P-Y, Bendel C. Diagnostics for neonatal sepsis: current approaches and future directions [Internet]. Nature. 2017 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr2017134#citeas>
28. Shah B, Padbury J. Neonatal sepsis [Internet]. NCBI. 2014 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916371/>
29. Kliegman RM. Infecciones del recién nacido. En: Richard E. Behrman, editor. Nelson Tratado de Pediatría. 20.^a ed. Barcelona, 2016. p.951-968.

30. Edwards M. Clinical features, evaluation, and diagnosis of sepsis in term and late preterm infants [Internet]. Uptodate. 2017 [citado 22 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.globalmed.ch/assets/img/Sepsis%20infants%20clinical%20-%20UpToDate%202017-20190129130718.pdf>
31. Verma P, Berwal P, Nagaraj N. Neonatal sepsis: epidemiology, clinical spectrum, recent antimicrobial agents and their antibiotic susceptibility pattern [Internet]. IJCP. 2015 [citado 30 octubre 2019]. Disponible en: <https://www.ijpediatrics.com/index.php/ijcp/article/view/465/429>
32. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb D, Schlattmann P. The global burden of pediatric and neonatal sepsis: a systematic review [Internet]. The Lancet. 2018 [citado 18 noviembre 2019]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600\(18\)30063-8.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lanres/PIIS2213-2600(18)30063-8.pdf)
33. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Incidencia de muertes neonatales por Sepsis, en República Dominicana. Santo Domingo; 2018. pp. 2–6.
34. Markic J. Sepsis Biomarkers in Neonates and Children: C-Reactive Protein and Procalcitonin [Internet]. Thieme. 2017 [citado 11 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0037-1603895>
35. Singh M, Gray C. Neonatal Sepsis [Internet]. NCBI. 2019 [citado 15 diciembre 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531478/>
36. Widmer A, Schuetz P. Endocrine dysfunction during sepsis—are changes in hormone levels a physiological adaptation or a therapeutic target? [Internet]. Jlpn.amegroups.com. 2018 [cited 25 March 2020]. Available from: <http://jlpn.amegroups.com/article/view/4426/5441>
37. Fliers E, Bianco A, Langouche L. Thyroid function in critically ill patients [Internet]. Amsterdam; 2015 [cited 24 March 2020]. Available from:

[https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587\(15\)00225-9.pdf#relatedClinic](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/landia/PIIS2213-8587(15)00225-9.pdf#relatedClinic)

38. Langouche L, Jacobs A, Van den Berghe G. Nonthyroidal Illness Syndrome Across the Ages [Internet]. Oxford Academic. 2019 [cited 25 March 2020]. Available from: <https://academic.oup.com/jes/article/3/12/2313/5587649>
39. Abu El-Ella S, Said El-Mekkawy M, Abdelrahman M. Prevalence and prognostic value of non-thyroidal illness syndrome among critically ill children [Internet]. Reader.elsevier.com. 2019 [cited 4 April 2020]. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403318301140>
40. Chimbo T, Castro Y, González-Andrade F. Anormalidades tiroideas en recién nacidos con sepsis neonatal temprana y tardía [Internet]. Pesquisa.bvsalud.org.
41. Hosny M, Rashad R, Atef D, Abed N. Predictive value of thyroid hormone assessment in septic patients in comparison with C-reactive protein [Internet]. ScienceDirect. 2015 [cited 28 March 2020]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209073031500016X>
42. Protocolos de Atención para Pediatría [Internet]. Ministerio de salud pública. 2016 [cited 20 January 2021]. Available from: <https://repositorio.msp.gob.do/bitstream/handle/123456789/177/9789945591392.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

VIII. ANEXOS

VIII.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2019-2021	
Selección del tema	2019	Julio
Búsqueda de referencias		Agosto
Elaboración del anteproyecto		Septiembre
		Octubre
	Noviembre	
	Diciembre	
Sometimiento y aprobación	2020	Febrero
		Marzo
		Abril
		Mayo
		Junio
		Julio
		Agosto
		Septiembre
		Octubre
		Noviembre
Tabulación y análisis de la información	2021	Diciembre
Redacción del informe		
Revisión del informe		
Encuadernación		
Presentación		Enero

VIII.2. Costos y recursos

VIII.1.1. Humanos				
<ul style="list-style-type: none"> • 2 sustentante • 2 asesores (metodológico y clínico) • Personal médico calificado en número de cuatro • Personas que participaron en el estudio 				
VIII.2.2. Equipos y materiales		Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)		1 resmas		280.00
Papel Mistique		1 resmas	280.00	540.00
Lápices		2 unidades	180.00	20.00
Borras		2 unidades	10.00	10.00
Bolígrafos		2 unidades	5.00	30.00
Sacapuntas		2 unidades	15.00	20.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			10.00	
Impresora HP 932c				
Scanner: Microteck 3700				
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service Omnipage Pro 10 Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0				
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data Projector				
Cartuchos HP 45 A y 78 D		2 unidades		1,600.00
Calculadoras		2 unidades		200.00
			800.00	
			100.00	
VIII.2.3. Información				
Adquisición de libros				
Revistas				
Otros documentos				
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)				
VIII.2.4. Económicos*				
Papelería (copias)		1200 copias	02.00	2,400.00
Encuadernación		12 informes	50.00	600.00
Alimentación				9,000.00
Transporte				16,000.00
Inscripción al curso				15,000.00
Inscripción de anteproyecto				15,000.00
Inscripción de la tesis				
Subtotal				60,700.00
Imprevistos 10%				6,700.00
			Total	\$67,400.00

*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante.

VIII.3. Evaluación

Sustentantes:

Yessenia Reyes Santana

Annel Rodríguez Molina

Asesores:

Rubén Darío Pimentel
(Metodológico)

Dra. Adonise Rosario
(Clínico)

Jurado:

Autoridades:

Dra. Claudia María Scharf
Directora Escuela Medicina

Dr. William Duke
Decano Facultad Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: _____

Calificación: _____