



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**FACTORES ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN
TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA**

TESIS

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

PRESENTA:

ARTEMISA ROMO AGUILAR

DIRECTOR DE TESIS:

**DR. JUAN PABLO ROMO GAMBOA
Hospital de Pediatría CMNO**

Guadalajara, Jalisco. Noviembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA

**“FACTORES ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN
TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS EN EL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA”**

Tesista

Dra. Artemisa Romo Aguilar
Residente de Segundo Año de Neonatología

Director de tesis:

Dr. Juan Pablo Romo Gamboa
Pediatra Neonatólogo

Asesor Metodológico:

Dr. Juan Carlos Barrera de León
Pediatra Neonatólogo
Investigador Asociado C
Investigador Nivel 1 SNI CONACYT

Guadalajara, Jalisco. Noviembre 2017

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA

PROTOCOLO DE TESIS

**“FACTORES ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN
TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS EN EL SERVICIO DE
NEONATOLOGÍA”**

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES

TESISTA

Dra. Artemisa Romo Aguilar

Médico Residente de Neonatología de segundo grado del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 4441897781. Correo electrónico: romo.artemisa@gmail.com.

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Pablo Romo Gamboa

Médico Neonatólogo adscrito al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Tel 33338082517. Correo electrónico: juan_romo_g@hotmail.com

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Juan Carlos Barrera De León

Médico Pediatra Neonatólogo, Investigador Asociado C, Investigador Nivel 1 SIN CONACYT. Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara Jalisco, México. CP 44340. Teléfono: (33) 366 83 000 Extensión 32694 Red 86503694 Correo electrónico: juan.barrerale@imss.gob.mx / jcbarrer@hotmail.com

DEDICATORIA

A Dios, por darme la vida y llenarla de tantas bendiciones, él que siempre me ha acompañado a lo largo de este largo camino y que ha sostenido cuando pretendo desistir. Gracias por darme la oportunidad de culminar uno de mis más grandes anhelos, por enseñarme que todo siempre llega a su tiempo, solo es cuestión de esperar, confiar y nunca perder la fé.

A mis padres, él, que con su ejemplo me ha enseñado a dar siempre más del ciento por ciento para lograr conseguir tus metas sin importar lo difícil o inalcanzables que parezcan. Ella, que me ha inculcado mis valores y a nunca dejar de lado la calidez humana. Ambos mis héroes, que me han demostrado con su ejemplo que no hay imposibles cuando realmente se desea y que han guiado mis pasos para convertirme en la persona que ahora soy.

A mis hermanos, Diana, Paloma y Basilio, que siempre han sido mi mayor impulso para lograr ser un buen ejemplo a seguir para ellos, que siempre han estado a mi lado y que con su cariño, amor y confianza me alientan a seguir adelante y sobre todo que ni un instante han dejado de creer en mí. Cada uno de ellos, que me han enseñado tanto, a pesar de su corta edad.

A mis maestros siempre presentes en mi formación profesional que con su disciplina, conocimiento y confianza me ayudaron a ser la

profesionista que ahora soy y que no solo me han dado lecciones académicas, sino también, lecciones para la vida que son aún más valiosas. Gracias.

A mis pacientes recién nacidos que gracias a ellos he aprendido tanto, no solo de medicina, sino también de ternura, compasión y el gran milagro de la vida. Gracias por permitirme estar al lado en su lucha, recordándome siempre que la última palabra la tiene el creador y no la ciencia.

Y finalmente pero no menos importante, a mis amigos y amigas, con los que he recorrido este camino lleno de altibajos, pero también a los que no comparten conmigo esta profesión y que, a pesar de no comprender a veces mi ritmo de vida, se han mantenido aquí, apoyándome. En especial a Sofía, quien, sin saberlo, en mis momentos de mayor cansancio y desaliento, me impulsa a seguir adelante, siguiendo su ejemplo, porque a pesar de la gran prueba por la que está atravesando, siempre lo hace con la mejor actitud y confianza luchando ante las adversidades.

INDICE

INDICE	6
ABREVIATURAS	8
RESUMEN ESTRUCTURADO	11
INTRODUCCIÓN	12
MARCO TEÓRICO	14
ANTECEDENTES	33
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	36
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	37
JUSTIFICACIÓN	38
MAGNITUD	39
FACTIBILIDAD	39
TRASCENDENCIA	40
VULNERABILIDAD	40
HIPÓTESIS ALTERNA.....	41
HIPÓTESIS NULA
OBJETIVO GENERAL	42
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	42
MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
CRITERIOS.....	44
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	45
VARIABLES	46
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	48
ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS	52

PROGRAMA DE TRABAJO	53
RECURSOS E INFRAESTRUCTURA	55
CONSIDERACIONES ÉTICAS	56
CRONOGRAMA DE TRABAJO	63
BIBLIOGRAFÍA	67
ANEXOS	72
1. VALORES DE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS	72
2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	77
3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	79

ABREVIATURAS

CMNO: Centro Médico Nacional de Occidente

Cols: colaboradores

CVAT: Conexión Venosa Anómala Total

DBP: Displasia broncopulmonar

DIT: Diyodotirosinas

ECN: Enterocolitis necrosante

Etc.: Etcétera

hCG: Hormona gonadotrofina coriónica

HHT: Hipotálamo Hipófisis Tiroides

HIV: Hemorragia Intraventricular

IMSS: Instituto Mexicano del Seguro Social

L: litros

LH: Hormona luteinizante

mcg/kg/min: microgramos / kilogramo / minuto

Min: minutos

MIT: Monoyodotirosinas

ml: mililitros

NPT: Nutrición parenteral

NSS: Número de Seguridad Social

NTIS: Enfermedad no tiroidea (Non – Thyroidal Syndrome Illness)

OR: Odds ratio

PBEG: Peso bajo para edad gestacional

PCA: Persistencia del conducto arterioso

PRL: Prolactina

RN: Recién nacido

RNPT: Recién nacido de pretérmino

RNT: Recién nacido de término

RNT: Recién nacido de término

ROP: Retinopatía del prematuro

SDG: Semanas de gestación

SEE: Síndrome del eutiroideo enfermo

SNC: Sistema Nervioso Central

T3L: Triyodotironina fracción libre

T3t: Triyodotironina total

T4L: Tetrayodotironina o tiroxina fracción libre

T4t: Tetrayodotironina o tiroxina total

TBG: Tiroxina fijadora de globulina

Tg: Tiroglobulina

TGV: Transposición de Grandes Vasos

TRH: Hormona liberadora de tirotrópina

TSH: Hormona estimulante de la tiroides o tirotrópina

UCIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos

UMAE: Unidad Médica de Alta especialidad

UTIN: Unidad de Terapia Intensiva Neonatal

VM: Ventilación mecánica

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: "FACTORES ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA"

Autores: Romo-Aguilar Artemisa, Romo-Gamboa J.Pablo, Barrera-De Leon J.Carlos. Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara; Jalisco, México.

Antecedentes: Las hormonas tiroideas, además de intervenir de forma crítica en el desarrollo del SNC, son necesarias para el crecimiento y desarrollo somático, para la correcta osificación, para la maduración pulmonar y para numerosas funciones vitales. Los recién nacidos enfermos son un grupo etario de alto riesgo para desarrollar alteraciones en alteraciones de las pruebas de la función tiroidea en el contexto de enfermedades graves no tiroideas. En ocasiones, existe la necesidad de administrar varios fármacos que en conjunto o por sí solos, crean alteraciones en el eje hipotálamo hipófisis de manera transitoria lo que conlleva a errores diagnósticos y tratamientos inadecuados de una falsa disfunción tiroidea en los recién nacidos.

Objetivo: Determinar los factores asociados de las alteraciones en las pruebas de función tiroidea de los recién nacidos en el servicio de neonatología de la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

Material y métodos: Estudio de casos y controles anidado en una cohorte. Se incluyeron pacientes en periodo neonatal ingresados en el servicio de neonatología en el periodo de mayo a agosto del 2017, derechohabientes IMSS, con autorización firmada por los padres para la toma de muestra. Se excluyeron los hijos de madre con enfermedad tiroidea, sospecha clínica de Síndrome de Down, malformaciones congénitas severas, sometidos a cirugía cardíaca con bomba extracorpórea. Se realizó la toma de muestra de los RN ingresados a la unidad y se determinó su alteración en base a los valores normales para la edad al momento de la muestra, así como se realizó el registro de las diferentes variables con las que contaba el paciente al momento de la toma de muestra como aminas, corticoides, surfactante, furosemida, metoclopramida, aminofilina, cafeína, anticonvulsivantes, octreotide, heparina, Sulfato Ferroso, amiodarona. Comorbilidades asociadas como: SDR, PCA, otra cardiopatía, HIV, Sepsis, Hiperbilirrubinemia Indirecta, Número de transfusiones, ECN, ROP, con tratamiento antiangiogénico o laser, DBP, días con NPT, VM, proceso quirúrgico o exanguíneo transfusión.

RESULTADOS: Se estudiaron a 65 pacientes, la incidencia de síndrome del enfermo eutiroideo fue de 58.1% de los cuales 16 pacientes presentaron niveles séricos bajos de T3L y T4L. Las variables de riesgo para mortalidad en la cohorte estudiada fueron, grado de síndrome del enfermo eutiroideo, y tratamiento con fármacos vasopresores entre otros.

CONCLUSIÓN. Se observó asociación significativa en las alteraciones de la función tiroidea principalmente en los neonatos que cursaban con sepsis, que tuvieron soporte aminérgico y prematurez.

INTRODUCCIÓN

Las hormonas tiroideas, además de intervenir de forma crítica en el desarrollo del SNC, son necesarias para el crecimiento y desarrollo somático, para la correcta osificación, para la maduración pulmonar y para numerosas funciones vitales. Están presentes durante el desarrollo embrionario y fetal. Sin embargo, el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides (HHT) madura progresivamente y no comienza a ser funcionalmente activo hasta el inicio de la segunda mitad de la gestación, siendo el aporte materno quien provee al embrión y al feto con la cantidad necesaria de hormonas tiroideas¹.

Con el nacimiento el aporte materno de hormonas tiroideas se interrumpe y el eje HHT del RN se convierte en autónomo para proporcionar al organismo las cantidades hormonales necesarias. En el recién nacido a término el sistema HHT ha alcanzado el grado suficiente de madurez para cumplir esta función. Sin embargo, en el recién nacido prematuro esta situación no siempre ocurre en relación con el grado de inmadurez, con el aporte de yodo y con la patología intercurrente propia de estos niños².

La tiroides es una glándula endócrina que se explora con mayor frecuencia al nacimiento con el tamiz neonatal para diagnóstico oportuno del hipotiroidismo congénito. Sin embargo, existen pocos estudios en recién nacidos donde se establezcan las alteraciones tiroideas por las que cursan al momento de ingresar a una terapia intensiva neonatal a causa de un estado crítico de su enfermedad.

La producción y nivel sérico de TSH dependen fundamentalmente de los niveles de hormonas tiroideas en sangre y su acción periférica. Toda alteración de los niveles de T3L y T4L ocasionan cambios inversos en los niveles de TSH y se ha encontrado una relación logarítmico-lineal entre los niveles de TSH y de T4 L³.

Para valorar de forma correcta los niveles alterados de TSH debe contarse con la determinación simultánea de las hormonas tiroideas T3 y T4. Estas determinaciones permiten identificar con precisión la situación de TSH baja que se observa en algunos RN con afecciones graves no tiroideas y permite

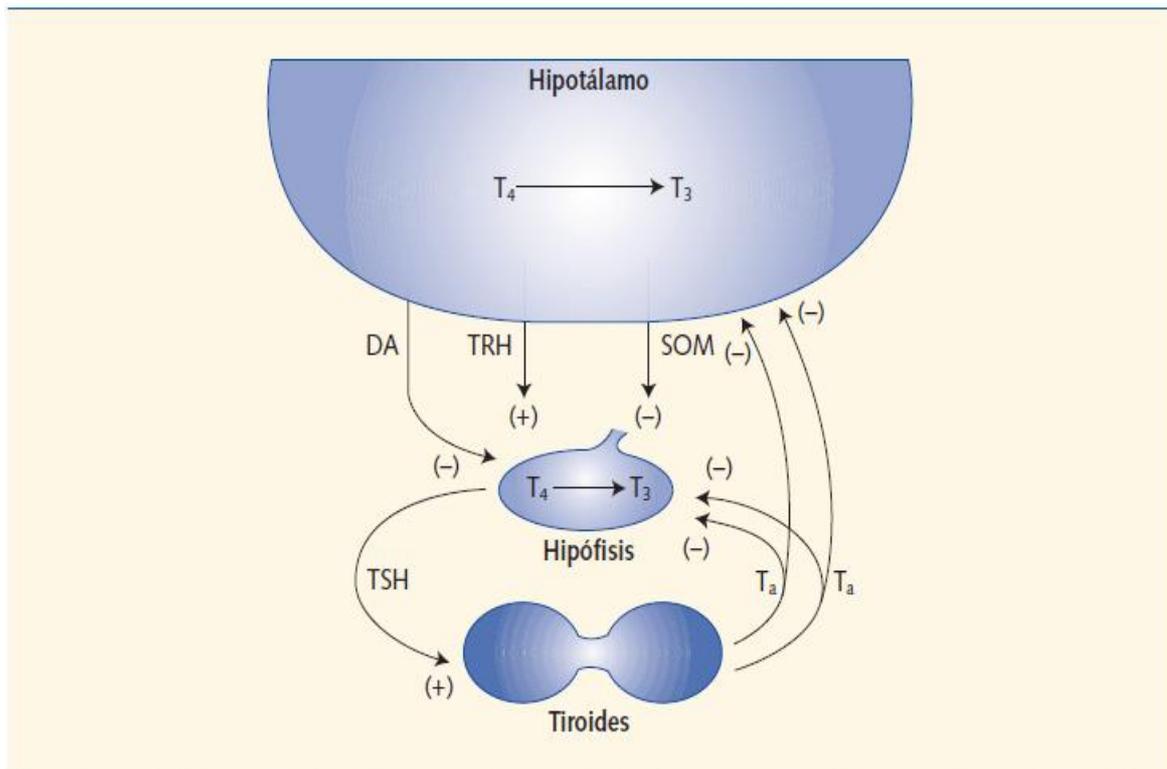
conocer el grado de supresión de la hipófisis en los enfermos intervenidos quirúrgicamente. Además, está descrito que las pruebas de función tiroidea, pueden alterarse por enfermedades graves no tiroideas y por ciertos fármacos⁴.

Los recién nacidos críticamente enfermos son un grupo etario de alto riesgo para desarrollar alteraciones en alteraciones de las pruebas de la función tiroidea en el contexto de enfermedades graves no tiroideas. En ocasiones, existe la necesidad de administrar varios fármacos que en conjunto o por sí solos, crean alteraciones en el eje hipotálamo hipófisis. Está documentado que medicamentos como aminos, furosemida, corticoesteroides, opioides, octreotide, heparina, sulfato ferroso, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, metoclopramida, amiodarona, entre otros, pueden causar este tipo de alteraciones transitorias en las pruebas de función tiroidea y esto crea errores diagnósticos y tratamientos inadecuados de una falsa disfunción tiroidea en los recién nacidos⁵.

Alteraciones en la función tiroidea de los recién nacidos prematuros también son detectadas frecuentemente, debido a las contribuciones significativas de la retirada de la transferencia de tiroxina materno-placentaria, inmadurez del eje HHT, restricciones de desarrollo en la síntesis y metabolismo periférico de iodotironinas y deficiencia de yodo⁶.

MARCO TEÓRICO

La tiroides es una glándula situada en la parte anterior del cuello, responsable de la secreción de las hormonas tiroideas: tiroxina o T4, y triyodotironina o T3. Estas hormonas regulan aspectos importantes del crecimiento, el desarrollo y las funciones de las células y órganos de a lo largo de toda la vida. Su secreción está controlada por la hormona tirotrópica o TSH, que es segregada por la hipófisis, situada en la base del cráneo, cuya función es promover y estimular la función y secreción de la tiroides. Este control se realiza por retroalimentación negativa: cuando la secreción de tiroides (T4 y T3) disminuye, se estimula compensatoriamente la secreción de TSH; y viceversa, cuando la secreción de T4 y T3 aumenta, la secreción de TSH disminuye⁷.



El hipotálamo influye sobre la secreción de la hipófisis de forma positiva (hormona liberadora de tirotrópica: TRH) o negativa (dopamina: DA, somatostatina: SOM). La hipófisis estimula la actividad del tiroides merced a la secreción de tirotrópica (TSH). A su vez, la glándula tiroides segrega la tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃). Obsérvese la mutua influencia entre la hipófisis y el tiroides, debido a que la cantidad de T₄ y T₃ influye negativamente sobre la secreción de TSH, de modo que la disminución de la actividad de la glándula tiroides incrementará la secreción de TSH, y viceversa.

Embriología

La tiroides es la primera glándula endócrina que aparece durante el desarrollo embrionario y se identifica a los 16-17 días de gestación como un esbozo endodérmico medial en la cara ventral de la faringe, entre los arcos branquiales 1 y 2. Los eventos críticos de la morfogénesis de la glándula tiroides se llevan a cabo durante los 2 primeros meses de la gestación. Por lo tanto, la mayoría de sus alteraciones estructurales –agenesia o disgenesia– dependen de complicaciones ocurridas durante esa etapa⁷.

Biosíntesis de las Hormonas Tiroideas

Las células parafoliculares de la glándula tiroides producen calcitonina, hormona vinculada con el metabolismo fosfocálcico. Las células foliculares o tirocitos sintetizan T₃ y T₄ mediante un complejo mecanismo. Estas dos

últimas hormonas al liberarse a la circulación general, son transportadas por proteínas específicas hasta los tejidos donde ejercen su acción metabólica⁷.

En este proceso de biosíntesis y liberación hormonal se dan una serie de pasos donde se incluye incorporación del yodo a la glándula tiroidea, la síntesis de Tg, incorporación del yodo a las Tgs y por último la liberación de las hormonas tiroideas donde la Tg yodada –reserva de T3, T4 y yodo– se almacena en el coloide. Cuando el tirocito es estimulado por la TSH, las proteasas liberan todos los aminoácidos yodados: MIT, DIT, T3 y T4. Las hormonas tiroideas pasan a la sangre y los residuos MIT y DIT son desyodados, reutilizándose el yodo al incorporarlo a otra molécula de Tg. Defectos congénitos en estas desyodinasas impiden la reutilización, el yodo se pierde por la orina y en áreas con baja ingesta de yodo puede aparecer hipotiroidismo⁷.

Transporte

La T4 y la T3 circulan en la sangre en parte como moléculas libres (T4 libre y T3 libre) y en parte unidas a proteínas específicas (T4 total), la TBG es la más importante por ser la de mayor afinidad.

Las cifras circulantes de TBG pueden estar aumentadas o disminuidas por diferentes situaciones, lo que a su vez aumenta o disminuye los valores totales de hormonas tiroideas circulantes, con mantenimiento de la fracción libre que preserva el eutiroidismo. Son las formas libres las que ingresan a las células para ejercer su acción⁷.

Hormonas tiroideas

- *TSH*: es una glucoproteína producida y secretada por el lóbulo anterior de la hipófisis que activa a la adenilciclase en el tiroides y produce la liberación de las hormonas tiroideas. La TSH está formada por dos subunidades (cadenas): la alfa y la beta; esta última, es la responsable de la actividad biológica propia de cada una de estas hormonas⁷⁻⁹.
- *TRH*: es el factor más importante de liberación de TSH. Es la primera hormona hipofisaria cuya estructura se conoció y pudo sintetizarse.

Es un tripéptido con los extremos amino y carboxi terminales bloqueados: L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina amida. Se puede encontrar TRH en muchos órganos; además de su función endocrina, parece actuar como un neurotransmisor. Es un factor de origen hipotalámico que se vierte en los plexos venosos del eje porta-hipotálamo-hipofisario de la eminencia media para llegar a la hipófisis anterior. En la célula tirotrópica, la TRH tiene dos acciones: liberación inmediata de la TSH e inducción de la síntesis de TSH. Existe TRH extrahipotalámica en suero, placenta, tejido pancreático y duodenal⁷⁻⁹.

- *Tg*: glicoproteína sintetizada en la célula tiroidea, principal componente del coloide y el precursor en el que se forman las hormonas tiroideas. Una pequeña cantidad de esta hormona se escapa a la circulación y puede medirse en el suero. Los niveles de Tg aumentan bajo el estímulo de la TSH y disminuyen al descender la TSH⁷⁻⁹.
- *T3-T4*: La T4 es una prohormona que debe desyodinarse a T3 para fijarse a los receptores nucleares de las células y ejercer su acción. Se conocen tres desyodinasas que se diferencian por los tejidos en los que predominan, las más importantes son la tipo II y la tipo III⁷⁻⁹.
- *Desyodinasa tipo II*: transforma la T4 a T3 y se encuentra distribuida principalmente en el sistema nervioso central, hígado, riñón y en los tejidos periféricos. Su concentración es inversamente proporcional a la concentración de T4. Constituye un mecanismo de protección de los tejidos más lábiles ante una situación de hipotiroidismo⁷⁻⁹.
- *Desyodinasa tipo III*: inactiva la T3 y la T4 por conversión a sus metabolitos inactivos. Aumenta cuando hay un exceso de concentración de T4 en los tejidos. Constituye un mecanismo de protección contra el hipertiroidismo⁷⁻⁹.

Acción y biosíntesis de la función tiroidea

La T3 acelera la transcripción del ADN con formación del ARN mensajero y ribosómico, activando la síntesis proteica, actúa sobre las mitocondrias favoreciendo los mecanismos de transporte de electrones en la cadena respiratoria para la formación de ATP, y sobre diversas etapas del

metabolismo hidrocarbonado, de los lípidos y de las vitaminas. Los receptores de las hormonas tiroideas están ampliamente distribuidos en todo el organismo. Las hormonas tiroideas cumplen un papel relevante en los procesos metabólicos básicos, y, por ello, las condiciones de exceso o déficit hormonal se expresan con repercusión sobre todos los órganos. Participan en los procesos de crecimiento y desarrollo de todos los tejidos⁷⁻⁹.

A nivel neurológico intervienen en la gliogénesis, en la mielinización y desarrollo de las sinapsis interneuronales y en los procesos de proliferación y diferenciación celular. De esta manera se explica el profundo daño neurológico irreversible que padecen los niños con hipotiroidismo durante los primeros 24- 36 meses de vida, por tratarse de una etapa crítica para el crecimiento y desarrollo de ese tejido y de ahí la importancia de la detección oportuna cuando se trate de una patología tiroidea de base que requiera sustitución hormonal o si es un proceso transitorio esperado dentro de la gravedad del recién nacido que no amerita tratamiento como en el SEE¹⁰⁻¹².

Estudios prospectivos en recién nacidos muestran el rol tan importante que juegan las hormonas tiroideas en el neurodesarrollo de los RN con PBEG, ya que la supresión de éstas, repercute de manera negativa a nivel neurológico⁷⁻⁹.

El crecimiento y la maduración del tejido óseo son marcadamente dependientes de las hormonas tiroideas. A nivel hepático influye sobre la actividad de sus enzimas. Cumplen también un rol importante sobre la termogénesis, la secreción y acción de la hormona de crecimiento, y la síntesis y secreción de otras hormonas⁷⁻⁹.

La biosíntesis de las hormonas tiroideas es controlada por complejos mecanismos extrínsecos –eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo– e intrínsecos o autorreguladores por la propia tiroides⁷⁻⁹.

La TSH se sintetiza y secreta en las células tirotropas de la hipófisis, a su vez modulado por la hormona hipotalámica liberadora de tirotrófina (TRH). Ejerce su acción uniéndose a su receptor específico en la membrana basal del tirocito. Estimula la captación de yodo y la síntesis de Tg, su yodación y las reacciones de acoplamiento, la endocitosis de la Tg yodada y su

proteólisis, y finalmente la liberación de las hormonas tiroideas. La secreción central de TSH y TRH aumenta o disminuye en respuesta a concentraciones disminuidas o aumentadas de las hormonas tiroideas en la circulación general. Su aumento frena la secreción de TSH y, por el contrario, su disminución estimula su síntesis y secreción⁷⁻⁹.

Los valores de TSH se vinculan con las cifras circulantes de T4 y no con las de T3. Esto es de gran interés clínico, porque explica el cuadro bioquímico de valores bajos de T4 acompañados de TSH elevado sin modificación de la T3 circulante, ni signos clínicos de hipotiroidismo; y al contrario niveles normales de TSH aunados a niveles de T4 bajos sugieren un SEE que es parte de los objetivos de este estudio¹².

Mecanismo de autorregulación de la glándula tiroides

La glándula tiroides tiene su propio mecanismo de autorregulación destinado a limitar la cantidad de yodo que capta y la cantidad de hormona tiroidea que sintetiza. El objetivo es controlar la secreción hormonal en situaciones de aumento brusco de la disponibilidad de yodo circulante, como la absorción de yodo a través de la piel (antisépticos), ingesta de medicamentos que contengan yodo, exposición a contrastes radioopacos lo cual ocurre frecuentemente en el periodo pre y post natal, favoreciendo que el recién nacido esté más propenso a presentar alteraciones en la función tiroidea. En estos casos se deprime la respuesta de las células tiroideas a la TSH, disminuyendo la síntesis de Tg, su yodación y la liberación de hormonas tiroideas. Este efecto se conoce como fenómeno de Wolff-Chaikoff¹³⁻¹⁵.

Existen situaciones fisiológicas como la prematurez, o patológicas como alteraciones enzimáticas subclínicas, en las que no funcionan los mecanismos que permiten escapar del efecto Wolff-Chaikoff. En estos casos un exceso de yodo puede conducir a hipotiroidismo y bocio¹³⁻¹⁵.

Función tiroidea en la etapa fetal y sus probables alteraciones

La glándula tiroides, a través de sus hormonas T4 y T3, juega un importante papel durante el desarrollo fetal ya que regula numerosos procesos metabólicos. Las hormonas tiroideas T4 y T3, son necesarias para un

crecimiento y maduración del sistema nervioso central, así como en la maduración ósea, pulmonar y cardíaca a lo largo de la vida fetal y neonatal¹⁶⁻²².

El eje HHT se desarrolla en el feto de forma relativamente independiente del eje HHT materno. Dos componentes del entorno fetal que repercuten en el eje HHT son: 1)- la placenta, y 2)- la capacidad de algunos tejidos extrahipotalámicos para producir TRH¹⁶⁻²².

La placenta es un órgano muy importante en el metabolismo tiroideo fetal, actuando como barrera impermeable para la TSH, parcialmente para T4 y T3 y totalmente para el yodo. Se ha comprobado también la presencia de T4 en líquido amniótico que se une a la transtirretina, facilitándose así su paso al embrión, y especialmente al cerebro al añadirse la producción local de la transtirretina en los plexos coroideos, a las 10-12 sdg, que es el período de máxima multiplicación celular cerebral, -supliendo de esta forma la todavía baja producción de T4 por el feto. Además permite el paso de yodo, de los anticuerpos antitiroideos y antirreceptor de TSH y de las drogas antitiroideas. La tiroides fetal tiene actividad funcional a partir de las 20 sdg.

A partir de las 22-24 sdg las hormonas tiroideas producidas por el feto son importantes para el desarrollo normal del sistema nervioso, pero las hormonas maternas son imprescindibles hasta el final del embarazo¹⁶⁻²².

En el plasma fetal se encuentra T4 a las 7 sdg, y su concentración aumenta a medida que avanza la gestación. Esto se debe en parte al aumento de la proteína TBG relacionado probablemente con la progresiva maduración hepática y con la respuesta hepática al aumento de estrógenos. A las 35-37 sdg se nivelan los incrementos progresivos de las concentraciones de TBG y T4 total. También en este período se estabiliza la concentración de T4L. Puesto que la TBG es la principal proteína fijadora de hormona tiroidea en el plasma humano, el nivel circulante de T4 está muy influido por el nivel de TBG y por ello son semejantes los tipos de maduración para las concentraciones de TBG y T4 total séricas fetales. La T4L aumenta progresivamente en el feto desde las 18-20 semanas de gestación hasta las 35-37 semanas de gestación, manteniéndose dichos niveles hasta el final de

la gestación. El concomitante incremento de T4L indica que la secreción de T4 aumenta más rápidamente que la de TBG teniendo lugar una progresiva saturación de los lugares de unión proteica¹⁶⁻²².

La elevación de la T3 total es más tardía y más escasa que la T4. El metabolismo fetal de hormonas tiroideas se caracteriza por niveles muy bajos de T3 circulante y altas concentraciones de rT3 durante el tercer trimestre de gestación. La T3 no parece ser medible en el plasma del feto humano hasta la semana 30 de gestación y aumenta poco a poco hasta el término. Los niveles fetales de T3 sérica se incrementan de menos de 0,15 ng/ml (0,2nmol/L) antes de las 30 semanas de gestación, a unos 0,5 ng/ml (0,7nmol/L) a término. Esta tardía elevación de la T3 se relaciona con la maduración tardía a nivel hepático y en otros tejidos fetales de la desyodasa tipo I, enzima que convierte la T4 en T3. Los niveles de T3L se elevan algunas semanas más tarde que la elevación de T3 total. Las bajas concentraciones de T3, tanto total como libre, probablemente no reflejan las concentraciones de T3 en los tejidos fetales¹⁶⁻²².

La tiroides fetal es altamente sensible al yodo a partir de la semana 10 de gestación, porque aún no están maduros sus mecanismos autorreguladores.

La capacidad de organificar el yodo captado y producir hormonas tiroideas se inicia en la semana 19 de gestación, formándose predominantemente T4 y menores cantidades de T3. Responde a la exposición al yodo bloqueando la formación hormonal y a veces falla su posibilidad de interrumpir dicha inhibición por lo que se debe tener presente el riesgo que implica la exposición materna a productos yodados durante el embarazo: yodo radioactivo, estudios contrastados con yodo o medicamentos que los contengan (óvulos antisépticos, jarabes expectorantes, antisépticos dermatológicos)¹⁶⁻²².

Función tiroidea en el recién nacido a término

En los primeros minutos de la vida postnatal se producen una serie de modificaciones fisiológicas en la función tiroidea del recién nacido, como parte de la adaptación al estrés que implica el nacimiento^{16-18,23-25}.

En el momento del nacimiento, tanto en los partos vía vaginal como en las cesáreas, se produce una liberación aguda de TSH. Este fenómeno probablemente está relacionado con el estrés del parto, el enfriamiento del neonato (aunque el pico no desaparece si se evita el enfriamiento) y la secreción de prostaglandinas producida tras la separación del cordón umbilical. En cualquiera de estos casos, se trata de un fenómeno neuroendocrino que está bajo la dependencia de la TRH la cual cursa con una elevación inicial (también de prolactina, pero no de hormona de crecimiento) e igualmente un pico importante de TSH, que sólo se normaliza al quinto día, aunque valores máximos a los 30 minutos del nacimiento (80-100 microU/ml), para descender en los días siguientes llegando a valores inferiores a los 20 microU/ml a las 48 horas de vida^{16-18,23-25}.

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

La vida media corta de la TSH (de diez a doce min) explica también el rápido descenso de la TSH. El corte del cordón umbilical elimina a la placenta como fuente de producción TRH^{16-18,23-25}.

El ritmo circadiano de la TSH (valores inferiores a las 11 h y superiores a las 23 h) no se desarrolla hasta después del primer mes de vida. El aumento de TSH estimula la liberación de T4 y T3 por el tiroides y en las primeras 24 a 36 horas de vida postnatal se advierte un incremento progresivo de las concentraciones de ambas hormonas en el suero alcanzando un pico hacia las 24 hrs de vida^{16-18,23-25}.

La T4 sérica total y libre, pasa de valores de 11 µg/dl y 1,38 ng/dl respectivamente en la sangre de cordón, a 18 µg/dl y 2ng/dl a las 24 horas

de vida, respectivamente. La concentración de T3 pasa de un valor medio de 0,5 ng/ml en sangre de cordón a concentraciones de 2,2 ng/ml a las 24 horas. Este aumento en la concentración de T3 se debe a varios factores: 1) al aumento de TSH ya comentado; 2) a la mayor actividad de la desyodasa tisular de tipo I y II con una mayor conversión de T4 en T3. Esta enzima es regulada en el desarrollo en parte por el incremento de las concentraciones de T4L propias de la maduración y por el aumento de cortisol que tiene lugar al final de la gestación; 3) el corte del cordón umbilical separa a la placenta de la circulación fetal y aminora la degradación de T3 placentaria por monodesyodación, lo cual incrementa todavía más la concentración sérica de T3. Posteriormente los niveles T4 y de T3 descienden de una forma paulatina durante el primer mes de vida siendo el descenso de T4 más lento que el de T3^{16-18,23-25}.

La transición al entorno extrauterino y el corte del cordón umbilical se acompañan de una disminución progresiva en la producción y en las concentraciones sanguíneas de los metabolitos inactivos de las hormonas tiroideas: rT3, T2 y los metabolitos sulfatados T4S, T3S, rT3S y T2S. Este proceso dura de días a semanas y tiene lugar por cambios en las actividades de las enzimas desyodasas y en el contenido tisular de sulfotransferasa y sulfatasa. El resultado es la menor producción de análogos bioinactivos de hormona tiroidea y una mayor producción de T3 activa^{16-18,23-25}.

La rT3 de sangre de cordón es alta (100-501ng/dl) manteniéndose elevada durante los tres primeros días de vida para ir descendiendo a los niveles del adulto alrededor del mes de vida (11-129 ng/dl). No parece depender de la TSH sino de los cambios en la desyodación periférica tisular. Los niveles de rT3, pasado el primer mes de vida, son relativamente constantes (alrededor de 40 ng/dl)^{16-18,23-25}.

El cribado neonatal de hipotiroidismo congénito, donde se determina la TSH, se realiza a las 48 horas de vida, porque de esta manera es posible distinguir entre el ascenso fisiológico y el anormal de TSH²⁶⁻²⁷.

En los primeros días de vida, debido al pico de TSH y al consiguiente aumento de la actividad glandular, se incrementa la captación de yodo por el

tiroides, por lo que aumenta la sensibilidad de la glándula al aporte de yodo. Cuando el aporte de yodo está por debajo de un nivel crítico (< 50 µg/día), disminuye el contenido de yodo en el tiroides, se produce una aceleración de todas las etapas del metabolismo intratiroideo del yodo, un bajo nivel de yodación de la Tg y una reducción de la síntesis de yodotironinas. La gravedad del daño en el sistema nervioso central no solo está relacionada con la deficiencia nutricional de yodo, sino también con la fase del desarrollo durante la cual se produce. La más grave se produce cuando esta deficiencia de yodo aparece durante los dos primeros trimestres de la gestación. El yodo ingerido por la madre debe ser suficiente para la síntesis de las hormonas tiroideas para sus necesidades propias y las del feto en desarrollo, además de aportar suficiente yodo para acumular yodo en el tiroides fetal para la síntesis de hormonas por el feto y posteriormente para suplir las necesidades del neonato^{16-18,23-25}.

Los cambios hormonales que tienen lugar tras el parto quedan resumidos por Fisher de la siguiente manera¹⁹⁻²⁰:

CAMBIOS TRANSITORIOS	CAMBIOS PERMANENTES
<p>Incremento de TSH en el neonato.</p> <p>Mayor producción de T4 y T3.</p> <p>Estimulación de la termogénesis de tejido adiposo pardo.</p>	<p>Ausencia de degradación placentaria de hormonas tiroideas.</p> <p>Disminución de la desyodasa de tipo III tisular.</p> <p>Aumento de la desyodasa de tipo I tisular.</p> <p>Aumento de la conversión de T4 a T3.</p> <p>Incremento de T3 sérica.</p> <p>Menor producción de análogos inactivos de hormona tiroidea (rT3, T4S, T3S, rT3S, T2S).</p> <p>Menor producción de TRH extrahipotalámica.</p> <p>Menor concentración de TSH.</p> <p>Reajuste del punto fijo de T4 libre por</p>

	hipotálamo-hipófisis para controlar la secreción de TSH.
--	--

Función tiroidea en el recién nacido pretérmino

El prematuro que pasa al ambiente extrauterino muestra cambios adaptativos similares en su sistema tiroideo a los de los lactantes a término, pero de menor magnitud. Estudios realizados en sangre de cordón muestran que la concentración de TSH en el recién nacido prematuro sano es menor o semejante a la del recién nacido a término, variando en función de la edad gestacional. Como reacción al enfriamiento y a otros factores comentados previamente, la concentración sérica de TSH se eleva a los 30 minutos después del nacimiento, y recupera una concentración semejante a la observada en el suero del cordón a las 24-48 horas de vida. Como reacción a la fase rápida de secreción de TSH postnatal, se incrementan las concentraciones séricas de T4 y T3 totales y libres durante las primeras 24 - 48 horas de vida²⁸⁻³⁰.

La concentración sérica de rT3 del cordón umbilical se encuentra elevada, pero disminuye después del nacimiento hasta concentraciones semejantes a las observadas en el lactante a término²⁸⁻³⁰.

Los estudios realizados hasta la fecha actual de la función tiroidea en el período neonatal han mostrado que durante las primeras semanas de vida, los recién nacidos prematuros pueden tener niveles inferiores de T3, T4 y T4L y de rT3 más elevados que los recién nacidos a término, siendo la teoría más aceptada que los niveles de T3 bajos en los prematuros se deben a la mayor eliminación de T3 por la desyodasa tipo III, la cual está presente de forma abundante en los tejidos fetales y es responsable de la desyodación de T3 a T2²⁸⁻³⁰.

Los recién nacidos prematuros tienen niveles elevados de Tg tras el nacimiento, que se correlacionan negativamente con la edad gestacional. Después los niveles disminuyen. Tres semanas después del nacimiento los valores son parecidos a los de los recién nacidos a término. Estos altos

niveles de Tg pueden ser debidos al aumento de “turnover” de la Tg o a una disminución del “clearance”²⁸⁻³⁰.

En los recién nacidos muy prematuros los tejidos periféricos están implicados en generar localmente T3 y en la inactivación de hormonas tiroideas, pero no representan la mayor fuente de T3 circulante²⁸⁻³⁰.

En los RNPT probablemente la tiroides es la principal fuente de hormonas tiroideas, especialmente en niños críticamente enfermos. Por otro lado, los tejidos periféricos (hígado, tejido adiposo y músculo esquelético) probablemente están muy implicados en la degradación de hormonas tiroideas²⁸⁻³⁰.

Mecanismos parecen ser los responsables de los niveles bajos de hormonas tiroideas en la prematuridad²⁸⁻³⁶

-Valores de T4 y T3 en sangre de cordón proceden de la madre y del feto y en la prematuridad hay una interrupción del aporte materno al cortar el cordón umbilical.

- Inmadurez del eje HHT que no puede compensar el déficit del suplemento materno en este período en el que las necesidades están aumentadas.

- La baja concentración de T4 y T3 sin elevación de la concentración sérica de TSH que presentan estos niños es característica de un hipotiroidismo central.

- En el recién nacido prematuro la producción/secreción de TRH hipotalámica puede estar relativamente reducida y la respuesta de la glándula tiroidea a la TSH no ser todavía madura. Por eso, a pesar de la hipotiroxinemia, estos niños pueden tener niveles disminuidos o normales de TSH.

- Inmadurez relativa del sistema enzimático de la desyodasa tipo I en tejidos fetales con conversión reducida de T4 a T3.

- La hipotiroxinemia transitoria es secundaria a la disminución de la TBG.

- Procesos patológicos extra-tiroideos, frecuentes en estos niños, pueden agravar el descenso de los niveles de hormonas tiroideas.

- La capacidad de la célula folicular para yodar los residuos tirosilos de la tiroglobulina (organificación del yodo) permanece ineficaz. Por eso en los recién nacidos prematuros los valores de T4L pueden estar disminuidos con tiroglobulina elevada, reflejando una producción incrementada de la glándula tiroidea con una pobre yodación de los precursores de hormonas tiroideas²⁸⁻³⁶.

Todos los factores mencionados parecen contribuir a la hipotiroxinemia de la prematuridad, pero la inmadurez hipotalámica y las enfermedades severas se cree que son los más determinantes. En el eje tirotrófico en prematuros, la mayoría presentan una etapa con concentraciones bajas de T4 y T4 libre, que se conoce como hipotiroxinemia de la prematuridad. Pero los valores de T4 pueden aparecer bajos con TSH normal debido a la inmadurez²⁸⁻³⁶.

Enfermedad no tiroidea

El síndrome eutiroideo del paciente crítico es un padecimiento en el cual se engloban un grupo de alteraciones funcionales tiroideas que se han objetivado en los pacientes críticamente enfermos por patologías distintas de la tiroidea, tanto en problemas médicos como en quirúrgicos. Anteriormente conocido como Síndrome eutiroideo enfermo, ahora conocido como síndrome de enfermedad no tiroidea (Non – Thyroidal Syndrome Illness NTIS)³⁷⁻⁴⁷.

El interés de este síndrome radica en que algunas de las alteraciones tiroideas objetivadas en pacientes críticamente enfermos se han correlacionado con el pronóstico y la mortalidad. El nombrar este síndrome como "eutiroideo", refleja la clásica convicción de que los pacientes son eutiroideos pese a la baja concentración de hormonas tiroideas; es motivo de controversia si los cambios señalados reflejan una respuesta protectora frente a la enfermedad general o son una adaptación patológica. Ha sido debatido que los cambios fisiológicos que se dan en pacientes con NTIS, requerirá en determinado momento el suplemento con hormonas tiroideas en respuesta a la disminución de la tasa metabólica³⁷⁻⁴⁷.

Pese a lo anterior, es llamativo que todas las pruebas de función tiroidea retornan a lo normal una vez que ha pasado la enfermedad general extratiroidea³⁷⁻⁴⁷.

Ruza y cols, refiere que en niños la enfermedad no tiroidea se presenta tanto en pacientes médicos como en quirúrgicos, en 24% de ellos al ingreso, y en 77% a las 24 hrs del ingreso⁴⁰.

Dentro de la enfermedad no tiroidea, se objetivan 3 pacientes analíticos:

- Disminución de T3 con elevación de rT3
- Disminución de T3 y T4
- Disminución de T3, T4 y TSH.

La T3 baja se relaciona con una mayor mortalidad si sus valores son inferiores a 0.8 mmol/L³⁷⁻⁴⁷.

La fisiopatología conocida del SEE se basa en factores que inhiben la tirosina desyodasa, que es sabido puede disminuir por ayuno, malnutrición crónica, enfermedad aguda y fármacos. La T3 puede estar disminuida dando resultado la baja tasa de producción de oxígeno, y estar T4 y TSH normales³⁷⁻⁴⁷.

Los mecanismos por los cuales se presenta disminución de las hormonas tiroideas están comenzando a aclararse. En el caso de los pacientes desnutridos, se sabe que, en estos pacientes, al disminuir la leptina, se altera la expresión de deiodinasas D2 y D3, disminuyendo las concentraciones de Triyodotironina. También es importante mencionar que la medición de las hormonas tiroideas de forma total, es más fidedigna que la concentración de hormonas libres. Hay que considerar también que existen pacientes con enfermedades concomitantes que pueden alterar el resultado del perfil tiroideo. La relación de la disminución de hormonas tiroideas también puede estar involucrado con la globulina transportadora de tirosina plasmática, la cual liga 70% T4 y 50% T3, y puede estar disminuida por andrógenos, esteroides, L-Asparginasa, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital, dopamina, contrastes IV, entre otros³⁷⁻⁴⁷.

Es bien sabido que las citocinas proinflamatorias producidas en la sepsis, enfermedades traumáticas y autoinmunitarias en dichos pacientes perjudican el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis tiroideas. Entre dichas citocinas se encuentran IL6, TNF- α , interferón-gamma (Boelen et al. 1993, 1995, 1996, 2004). Cabe señalar que el estrés y drogas como dopamina y glucocorticoides también suprimen la TSH³⁷⁻⁴⁷.

También está comprobado que la expresión de las deiodinasas es modificada en este estado de enfermedad en dichos pacientes. Las deiodinasas son D1, D2, y D3, éstas tienen distintas localizaciones y actúan de distinta manera: la D1 y D2 activan la T4, removiendo un yodo (5-desyodación), para así formar la T3. Por otro lado, la D3 inactiva la T3 y la T4 removiendo un yodo, generando T2 y rT3 respectivamente³⁷⁻⁴⁷.

Síndrome de T3 baja

Lo más común de observar en pacientes con enfermedades no tiroideas es la disminución de T3 total y libre, concentraciones que caen rápidamente en el curso de la enfermedad general, mientras los niveles de T4 y TSH permanecen normales. Cuando esto ocurre, se dice que el paciente se encuentra con síndrome eutiroides enfermo que se cataloga como leve. Cuando existe disminución de T4 y TSH, se cataloga como SEE de moderado a severo³⁷⁻⁴⁷.

Este patrón se encuentra en el 25-50% de los pacientes hospitalizados. Dado que la magnitud de la reducción de T3 se relaciona con la gravedad de la enfermedad general, la concentración de T3 constituye un importante factor de pronóstico clínico. Existen diversos mecanismos involucrados en este síndrome; el más importante es la disminución de la producción extratiroidea de T3 a partir de la deiodación de T4. El 80% de la producción de T3 se origina en la acción de la 5`deyodasa periférica sobre T4 y sólo el 20% restante es producida directamente por la tiroides. Normalmente T4 es metabolizada a T3 por la 5`deyodasa, o al metabolito alternativo T3 reversa (T3r) por la 5-deyodasa, el cual es metabólicamente inactivo. En el SEE existe una disminución de la actividad de la 5`deyodasa periférica evidenciada por un aumento de los niveles de T3r. Otro mecanismo que

contribuye a la caída de T3 es la transformación de la triyodotironina en compuestos sulfatados o acetilados que no tienen actividad metabólica, o si la tienen, su vida media es más corta que la de T3³⁷⁻⁴⁷.

La pregunta central en SEE es cómo se logra mantener eutiroidismo, atendidos los bajos niveles de T3. Pacientes sometidos a ayuno han mostrado que la disminución de T3 permite disminuir la pérdida de masa magra usada para la gluconeogénesis; así, la restricción calórica con balance proteico adecuado no se asocia a baja de T3, mientras que, si se agrega restricción proteica, la caída de T3 es rápida y progresiva. El concepto actual es que puede existir algún grado de hipotiroidismo en ciertos tejidos, pero que el balance global corporal es de eutiroidismo, razón por la cual TSH no se eleva³⁷⁻⁴⁷.

El diagnóstico diferencial con el hipotiroidismo primario se basa en la normalidad de TSH y la elevación de T3r; sin embargo, dado que T3r no es la única vía alternativa, su normalidad no excluye necesariamente el diagnóstico, dado que pueden estar elevados otros metabolitos de T3³⁷⁻⁴⁷.

Síndrome de T3 y T4 bajas

En pacientes con enfermedades generales de mediana gravedad, la baja concentración de T3 puede ser acompañada de caída en los niveles de T4. Este patrón se ha encontrado en un 20% de los pacientes de UCIP. La TSH puede estar normal o disminuida⁴⁰.

La baja en los niveles de T4 está directamente relacionada con la gravedad y rapidez de la enfermedad, por lo que se le otorga un valor pronóstico significativo. A diferencia de lo que ocurre con T3, la producción de T4 y los niveles de T4 libre permanecen normales frente a la enfermedad extratiroidea, por lo que la principal explicación de esta variante del SEE estaría en la afinidad o en la cantidad de TBG disponible. La afinidad de T4 con TBG puede ser afectada por sustancias liberadas durante la enfermedad. Estos mediadores serían citocinas, interleucinas 1, interleucina 6 y factor de necrosis tumoral, entre otros. La baja real en la concentración de TBG ocurre en situaciones de pérdida proteica muy importante, como en el síndrome nefrótico o la cirrosis hepática⁴³⁻⁴⁷.

El diagnóstico diferencial de SEE debe plantearse con el hipotiroidismo secundario o terciario; en el SEE, en general, las concentraciones de TSH son normales o bajas, o aun indetectables (2-3% de pacientes hospitalizados). La baja TSH en el SEE se explicaría por inhibición directa por factores liberados por la enfermedad o por el efecto de drogas³⁷⁻⁴⁷.

En la fase de recuperación los niveles de TSH tienden a normalizarse, pudiendo encontrarse incluso TSH sobre lo normal (15% de los pacientes hospitalizados) lo cual precedería a la normalización de T4 y T3. Existen también casos en los cuales la TSH también estará disminuida concomitantemente con T3 y T4³⁷⁻⁴⁷.

Lo anterior puede atribuirse a NTIS o el uso de glucocorticoides, dopamina, etc. En el caso de encontrar TSH elevada, nos mostrará activación central del eje hipotálamo-hipófisis tiroides³⁷⁻⁴⁷.

Es muy importante saber el método de medición de hormonas tiroideas en suero utilizado en los pacientes, ya que algunos métodos han señalado falsa disminución de concentración de hormonas tiroideas, sobre diagnosticando NTIS³⁷⁻⁴⁷.

No hay que olvidar que a los neonatos enfermos en ocasiones se les administran medicaciones con efecto sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que, junto a las alteraciones biológicas propias de la enfermedad, contribuyen a alterar los resultados de las pruebas de laboratorio de la función tiroidea. Por lo que es conveniente un control de la función tiroidea cuando haya desaparecido la patología y mejorado la situación clínica. Observaciones recientes sugieren posibles asociaciones entre niveles de T3 inferiores a de 0,3 nmol/L y un menor nivel de inteligencia a los 8 años de edad⁴⁸⁻⁴⁹.

MEDICACIÓN	METABOLISMO	FUNCION TIROIDEA
Dopamina > 1 mcg / kg / min	Disminución secreción de TSH	Disminución TSH Disminución secreción hormo- nas tiroideas
Fenobarbital	Aumento del metabolismo de T4	Disminución de T4 y FT4 Aumento de secreción de TSH en pacientes tratados con T4
Glucocorticoides (dosis altas)	Disminución de secreción TSH, conversión de T4 a T3 y TBG	Disminución de T4 , T3 y TSH
Furosemida	Disminuye unión de T4 a TBG	Disminución de T4 , aumento de FT4
Heparina	Activa la lipoprotein lipasa aumenta la concentración en plasma de ácidos grasos libres	Desplaza la T4 de la TBG y aumenta la T4 libre
Octeótrido		Disminución secreción hormo- nas tiroideas
Sulfato ferroso	Inhibición de absorción intestinal de I-14 oral	Disminución de: T4 , FT4 y aumento de TSH Requerimientos aumentados de FT4 en hipotiroidismo

ANTECEDENTES

Estudios de Romagnoli C. y cols. desde 1982 hablaban de las alteraciones tiroideas asociados a patología neonatal específica en recién nacidos con peso bajo para edad gestacional. Donde se evaluaron 352 RN de 33 a 37 sdg, 210 eran sanos y 142 cursaban con alguna patología como SDR, sepsis, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia o hipoglucemia. El análisis estadístico arrojó que las concentraciones de T4 en los RN de bajo peso al nacer está estrictamente relacionada con la edad gestacional mientras que los niveles de TSH no mostraron alguna significancia. Los RNPT con SDR o sepsis, mostraron una reducción significativa de las concentraciones de T4 al día 20 de vida en comparación con controles sanos de edad gestacional y peso similar. Sin embargo, no reportan modificaciones significativas en relación a las otras condiciones patológicas.

Golombek SG. publicó en los seminarios de Perinatología en el año 2008 su estudio “Síndrome de enfermedad no tiroidea y síndrome del eutiroido enfermo en pacientes en cuidados intensivos” donde describe diferentes causas de alteraciones en la función tiroidea en pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatales, tomando en cuenta problemas cardiovasculares, sepsis, meningocencefalitis; así como evalúa como los niveles de hormona tiroidea disminuyen en otros procesos como en los RNPT con muy bajo peso al nacer que recibieron dopamina, donde la incidencia de la hipotiroxinemia del prematuro incrementa, con valores de T4 y como en otras condiciones, involucrando a veces solamente T3 bajo. Mientras que, en las enfermedades más graves, los niveles séricos de T3 y T4 pueden disminuir significativamente en una condición llamada SEE, por la supresión de las hormonas tiroideas circulantes. Lo cual ha sido descrito en diferentes estados patológicos, incluyendo el hambre, traumatismo, sepsis, insuficiencia renal crónica, cirugía, médula ósea, trasplante e infarto de miocardio. La mayoría de las publicaciones parece estar de acuerdo en que la causa de NTIS es multifactorial, algunos estudios proponen terapia de reemplazo con hormonas tiroideas, ya sea T4 solo o en combinación con T3³⁸.

Sin embargo, el tratamiento probablemente depende de la enfermedad de base del paciente (insuficiencia renal, sepsis, choque, etc.)³¹, Aunque en estudios de Groot y cols. en el 2003 en animales se concluyó que “no hay evidencia clara de que el tratamiento con tiroxina o triyodotironina sea benéfico”³⁸.

Estudios similares realizados por Yildizdas y cols. en el 2004 midieron los niveles de función tiroidea y su correlación con la sobrevida de los niños con choque séptico y sepsis neonatal donde si hubo significancia estadística y se concluye que dichas alteraciones en el eje HHT sugieren un valor pronóstico³⁸.

En otro estudio, realizado por Das y cols, en el 2002 encontró que T3t y T4t bajas son también predictores en los resultados a largo plazo, obtenidos en los recién nacidos con sepsis; donde se encontró que los RN con sepsis tenían una elevación significativa de cortisol sérico y niveles bajos de T4t al momento del ingreso comparados con los neonatos sanos. Normalizándose ambos valores al momento de la recuperación³⁸.

Williams y cols. en el 2005 en su artículo “Hormonas Tiroideas Séricas en los Recién Nacidos Pretérmino: Asociación con enfermedad postnatal y uso de fármacos “; realiza una cohorte de 780 RN 23-34 sdg, de 11 terapias neonatales escocesas, donde se midieron los niveles séricos de T3, Tg, TSH a los 7, 14 y 28 días. En los resultados reportan que los niveles séricos de TSH, T4L, T3 y T4 fueron variables, sin embargo, asociados de manera significativa a bacteremia, PCA, ECN, cambios en ultrasonido cerebral, cultivos bacterianos endotraqueales, dependencia de oxígeno a los 28 días y además al uso de aminofilina, cafeína, dexametasona, diamorfina y dopamina. Concluyen que hay muchos factores postnatales asociados a la hipotiroxinemia transitoria que previamente ya se habían considerado en RNPT. Se deben de considerar otras estrategias para la corrección de esta patología, más allá de la sustitución hormonal. A la par, tratamientos alternos para la patología que base que no interfieran en el eje HHT se deben considerar, tal es el caso de otro inotrópico en lugar de dopamina³².

Un estudio similar, pero enfocado más al diagnóstico oportuno del hipotiroidismo, se realizó en el 2007 por Hyman, titulado "Elevación tardía de la Hormona Estimulante de la Tiroides en Recién Nacidos Enfermos". En este estudio retrospectivo, con análisis de pacientes con alteraciones de la función tiroidea en un lapso de 13 meses, donde la elevación de TSH se identificó en 13 neonatos. Y de 736 ingresos a la terapia sólo 10 (1.4%) cursaron con elevación tardía de TSH. Además, encontraron que la elevación tardía de la TSH, se veía asociada a procesos como cirugía, sepsis, dopamina y trastornos gastrointestinales con el uso de metoclopramida. Por lo que se recomienda la medición de la TSH en los neonatos con estancia prolongada en la UCIN sin importar su peso al nacimiento⁵¹.

Dr. Hemmati F, reporta una cohorte prospectiva con 67 neonatos evaluados en una UTIN de Iran destacando que valores anormales de TSH hasta 40 veces mayores en los RN críticamente enfermos en comparación con los sanos. La mayoría normalizando sus valores de hormonas al momento de su recuperación³⁷.

Portman MA, y cols. en el 2004, Haas NA, y cols. en el 2006 y Portman MA, y cols. en el 2004 realizaron estudios en pacientes pediátricos y lactantes posquirúrgicos de cirugía de corazón donde concluyen y sustentan la posibilidad del reemplazo terapéutico total hormonal de T4 y T3, como mejora de la función cardiaca y disminuir los días de estancia en la terapia intensiva³⁸.

En el país existen diversos estudios en pacientes pediátricos, pero pocos en pacientes neonatales. En Sinaloa, Martínez García, J. publica la incidencia y mortalidad del síndrome del enfermo eutiroideo en estado crítico; donde se reporta una incidencia del 58.1% y mortalidad del 30% en los 70 pacientes estudiados. Documentando que el descenso de las hormonas tiroideas fue un factor de riesgo para la mortalidad asociado a albúmina sérica menor de 2.5mg/dl y al tratamiento con fármacos vasopresores⁵³.

En el 2014, en esta UMAE Hospital de Pediatría CMNO; se estudió la asociación entre los niveles séricos de hormonas tiroideas y el estado de

gravedad en 40 pacientes pediátricos con choque séptico de la UTIP, encontrando en el 95% el diagnóstico de síndrome de enfermedad no tiroidea. Los niveles de hormonas tiroideas fueron significativamente más bajos en los pacientes fallecidos con una $p < 0.05$. Concluyendo que los niveles bajos de T4L confieren riesgo hasta 22 veces mayor de muerte⁵⁴.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La UMAE Hospital de Pediatría, es un hospital de referencia para siete estados del occidente de la república mexicana. Dentro de la unidad de neonatología, se da tratamiento a múltiples patologías que se presentan durante el periodo neonatal y a sus comorbilidades asociadas. Durante el curso de su enfermedad, el recién nacido amerita el uso de fármacos que pueden ocasionar alteraciones en el eje tiroideo, para lo cual, se propone la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a las alteraciones en la función tiroidea de los recién nacidos en el servicio de neonatología?

JUSTIFICACIÓN

Los trastornos neonatales transitorios de la función tiroidea, son problemas de hipofunción que se relacionan con algunos agentes externos sobre la inmadurez de la tiroides en recién nacido, y por ello son más frecuentes en el prematuro en relación inversa a la edad gestacional.

La producción y nivel sérico de TSH dependen fundamentalmente de los niveles de hormonas tiroideas en sangre y su acción periférica. Para valorar de forma correcta los niveles alterados de TSH debe contarse con la determinación simultánea de las hormonas tiroideas T3 y T4. Estas determinaciones permiten identificar con precisión la situación de TSH baja que se observa en algunos recién nacidos con afecciones graves no tiroideas y permite conocer el grado de supresión de la hipófisis en los enfermos intervenidos quirúrgicamente. Además, estas cifras también se pueden modificar durante el tratamiento de fármacos intervinientes en el eje hipotálamo hipófisis tiroides.

Los recién nacidos enfermos son un grupo etario de alto riesgo que a su ingreso a la unidad de neonatología amerita la administración de múltiples fármacos que intervienen en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que, junto a las alteraciones biológicas propias de su enfermedad de base, contribuyen a alterar los resultados en las pruebas de laboratorio de la función tiroidea.

Solamente se puede asegurar que la función tiroidea es normal cuando los niveles séricos de TSH, T4 y T3 son normales. Para ello se debe tener en consideración que dichos niveles varían con la edad, método utilizado y población estudiada, lo que hace necesario disponer de valores de referencia propios, de cada laboratorio, en diferentes edades y de la población autóctona. De ahí la importancia de contar con valores de referencia para nuestra población.

MAGNITUD

Está descrito que las pruebas de función tiroidea, pueden alterarse por enfermedades graves no tiroideas y por ciertos fármacos. El síndrome de T3 baja se encuentra en el 25-50% de los pacientes hospitalizados, muy similar al síndrome de T3 y T4 bajas donde se reporta una incidencia del 20% de los pacientes de UCIP⁴⁰.

Hemmati F, reporta valores anormales de TSH hasta 40 veces mayores en los RN críticamente enfermos en comparación con los sanos. La mayoría normalizando sus valores de hormonas al momento de su recuperación³⁷.

Martínez García, J. reporta una incidencia del 58.1% de alteraciones en las pruebas de función tiroidea en los pacientes pediátricos críticamente enfermos, así como una mortalidad del 30% como factor de riesgo asociado⁵³.

En este hospital, en el 2014, se reporta NTIS en el 95% de los pacientes pediátricos críticamente enfermos asociado a choque séptico⁵⁴.

FACTIBILIDAD

El presente estudio se realizará en un hospital pediátrico de alta especialidad, que cuenta con unidad de cuidados intensivos neonatales y es un centro de referencia regional de pacientes en edad neonatal, con aproximado de 330 ingresos de recién nacidos en estado crítico y donde en un momento determinado de su evolución, gran parte de su población requiere el inicio de los fármacos descritos que alteran la función tiroidea.

El protocolo es factible ya que se cuenta con personal médico de los servicios de terapia intensiva neonatal y endocrinología pediátrica con la capacitación, habilidad y experiencia necesaria para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes; además de personal de laboratorio,

instalaciones y equipos de diagnóstico necesarios para el procesamiento adecuado de las muestras de los pacientes.

El estudio no implica costo adicional para la institución ya que los estudios realizados a los pacientes forman parte de protocolo de abordaje diagnóstico y terapéutico del recién nacido en la unidad de neonatología del hospital.

TRASCENDENCIA

Determinaremos las alteraciones en la función tiroidea por las que cursan los recién nacidos durante su estancia en la unidad de neonatología considerando que la evolución de su enfermedad, es de suma importancia ya que puede causar errores diagnósticos y tratamientos inadecuados ante una falsa disfunción tiroidea.

VULNERABILIDAD

Al ser un estudio que involucra diferentes patologías por las que cursan los recién nacidos referidos a esta unidad, así como tiempos diferentes para el inicio y suspensión de los diferentes fármacos descritos que alteran la función tiroidea; se evidencia la poca homogeneidad en el tipo de muestra, ya que son numerosos factores asociados que intervienen en la evolución clínica y bioquímica de cada paciente.

Además, puede existir la limitación de no contar con el consentimiento de los padres o que existan contraindicaciones médicas para realizar la toma de las muestras sanguíneas.

HIPÓTESIS

Los recién nacidos ingresados en la unidad de neonatología cursan con alteraciones en las pruebas de función tiroidea, principalmente asociado a prematurez, uso de aminos y sepsis.

OBJETIVO GENERAL

Determinar los factores asociados a las alteraciones en las pruebas de función tiroidea de los recién nacidos en el servicio de neonatología de la UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar las alteraciones en las pruebas de función tiroidea en los recién nacidos durante el periodo de enfermedad ingresados al servicio de neonatología
2. Establecer los principales fármacos relacionados con las alteraciones en la función tiroidea en los recién nacidos
3. Definir las patologías asociadas a las alteraciones en las pruebas de función tiroidea que presentan los recién nacidos críticamente enfermos
4. Establecer la diferencia en el tipo de alteraciones tiroideas que presentan los recién nacidos con respecto a edad gestacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Estudio de casos y controles anidado en una cohorte.

Universo de estudio:

Recién nacido ingresado en el servicio neonatología de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO durante el periodo de este estudio

Lugar donde se realizará el proyecto:

Servicio de neonatología del Hospital de Pediatría, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Belisario Domínguez 735, Colonia Oblatos, Guadalajara, Jalisco, Teléfono 36170060

CRITERIOS

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes en periodo neonatal (0-28 días de vida).
2. Manejo en el servicio de neonatología.
3. Derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.
4. Consentimiento informado firmado por los padres o tutores del paciente para la toma de muestras.

Criterios de no inclusión:

1. Pacientes fuera de periodo neonatal (mayores de 28 días de vida).
2. Hijos de madre con enfermedad tiroidea preexistente con o sin tratamiento.
3. Recién nacidos con sospecha clínica de Síndrome de Down.
4. Malformaciones congénitas severas.
5. Pacientes sometidos a bomba extracorpórea.
6. Negativa de los padres para realizar la toma de muestras en el recién nacido.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Fórmula para comparar dos proporciones de acuerdo a porcentajes reportados de alteración tiroidea de acuerdo a peso bajo al nacimiento del artículo del Dr. Kadivar⁵² (5% vs 19%) N= 64 pacientes.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2}$$

Donde:

$Z_{\alpha} = 1.96$ (seguridad del 95%)

$p =$ proporción esperada (50%= 0.5)

$q = 1 - p$ ($1 - 0.5 = 0.5$)

$d =$ precisión 5% (0.05)

$$n = 3.8416 * 0.5 * 0.5 / (0.0025)$$

$$n = 0.96 / 0.0025 / 6$$

$n = 64$ pacientes

VARIABLES

Dependiente:

- Alteraciones en la función tiroidea

Independientes:

Recién nacido en la unidad de neonatal con cualquiera de las siguientes variables:

- Peso al nacimiento
- Edad Gestacional
- Sexo
- APGAR al nacimiento

Uso de:

- Aminas (Dopamina, Dobutamina, Noradrenalina, Adrenalina, Milrinona, Levosimendán)
- Corticoides antenatales
- Corticoides postnatales
- Surfactante
- Furosemida
- Metoclopramida
- Aminofilina
- Cafeína
- Anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobabital)
- Octreotide
- Heparina
- Sulfato Ferroso
- Amiodarona

Comorbilidades asociadas como:

- Síndrome de Distrés Respiratorio (SDR)
- Persistencia del Conducto Arterioso (PCA)
- Otra Cardiopatía
- Hemorragia Intraventricular (HIV)
- Sepsis
- Hiperbilirrubinemia Indirecta
- Número de transfusiones
- Enterocolitis Necrotizante (ECN)
- Retinopatía del Prematuro (ROP)
 - con tratamiento antiangiogénico
 - con tratamiento laser
- Displasia Broncopulmonar (DBP)
- Días con nutrición parenteral (NPT)
- Ventilación mecánica (VM)
- Proceso quirúrgico
- Exanguíneo Transfusión

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Alteración en la función tiroidea	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Alteraciones en TSH y T4L en los pacientes ingresados a la UTIN con respecto al valor normal para la edad
Genero	Cualitativa	Nominal	1.Femenino 2.Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Peso al nacer	Cuantitativa	Discreta	Gramos	Cantidad de masa que posee un cuerpo expresada en unidades al momento del nacimiento
Edad gestacional	Cuantitativa	Continua	Semanas	Unidad de tiempo medida de un embrión, un feto o un recién nacido desde el primer día de la última regla hasta el momento actual
Edad en días	Cuantitativa	Discreta	Días	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento
APGAR al nacimiento	Cuantitativa	Discreta	3,4,5...10	Valoración de APGAR a los 5 minutos de nacimiento
Dopamina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Dosis de dopamina	Cuantitativa	Continua	mcg/k/min	Cantidad que se está administrando en infusión
Dobutamina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Dosis de dobutamina	Cuantitativa	Continua	mcg/k/min	Cantidad que se está administrando en infusión
Adrenalina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Noradrenalina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de

				estudio
Milrrinona	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Levosimendán	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Corticoides antenatales	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Historia de utilización del fármaco previo al nacimiento del RN
Corticoides postnatales	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Surfactante	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Historia de utilización del fármaco al nacimiento del RN
Furosemida	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Metoclopramida	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Aminofilina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Cafeína	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Anticonvulsivantes	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Tipo de Anticonvulsivantes	Cualitativa	Nominal	1.Carbamazepina 2.Fenitoína 3.Fenobarbital 4.Levetiracetam	Se describirá que tipo de anticonvulsivante se utilizó en el paciente
Octreotide	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Heparina	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio

Sulfato Ferroso	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
Amiodarona	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Utilización del fármaco durante el periodo de estudio
SDR	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
Hiperbilirrubinemia Indirecta	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
PCA	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
Otras Cardiopatías	Cualitativa	Nominal	1.Coartación Aorta 2.TGV 3.Atresia Pulmonar 4.Ventrículo único 5.VI hipoplásico 6.CVAT	Comorbilidad presente durante el estudio
HIV	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
ECN	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
ROP	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
Tipo de Tratamiento para ROP	Cualitativa	Nominal	1. Lasser 2.Antiangiogénico	Tratamiento administrado para ROP durante el periodo de estudio
Sepsis	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
DBP	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Comorbilidad presente durante el estudio
NPT	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Administración de NPT durante el periodo de estudio
Número de Transfusiones	Cuantitativa	Numérica	1,2,3...	Número de veces que se sometió al RN de transfusiones sanguíneas durante el periodo del estudio
VM invasiva	Cualitativa	Nominal	1.Sí	Antecedente de VM invasiva durante el periodo

			2.No	de estudio
VM no invasiva	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Antecedente de VM no invasiva durante el periodo de estudio
Exanguíneo Transfusión	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Si el paciente tiene historia de haber sido sometido a este procedimiento durante el periodo de estudio.
Procedimiento Quirúrgico	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Si el paciente tiene historia de haber sido sometido a algún procedimiento quirúrgico a excepción de cirugía cardiaca durante el periodo de estudio
Cirugía Cardiaca	Cualitativa	Nominal	1.Sí 2.No	Si el paciente tiene historia de haber sido sometido a algún procedimiento quirúrgico a excepción de cirugía cardiaca con uso de circulación extracorpórea durante el periodo de estudio

ANÁLISIS Y RECOLECCIÓN DE DATOS

- Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- Para el análisis descriptivo de variables cuantitativas se determinó a través de medidas y desviaciones estándar en caso de curva simétrica y medianas y rangos en caso de curva no simétrica.
- Para el análisis inferencial de variables cualitativas se utilizó chi cuadrada y en su caso prueba exacta de Fisher.
- Para análisis inferencial de variables cuantitativas se consideró T de Student en caso de curva simétrica o U de Mann Whitney en caso de curva no simétrica de los datos numéricos.
- Para el análisis de los niveles de hormonas tiroideas se utilizó t pareada en caso de curva simétrica o Wilcoxon en caso de curva no simétrica.
- Para determinar los factores que se asocian con el desarrollo de alteraciones de hormonas tiroideas se realizó análisis univariado por regresión logística binaria. Un valor de $p < 0.05$ será considerado como significativo y se utilizará el programa estadístico SPSS para Windows versión 22 para el análisis de los datos.

PROGRAMA DE TRABAJO

El proyecto se realizó de la siguiente manera:

- Se solicitó consentimiento informado a los padres para realizar la toma de muestras sanguíneas para determinación de TSH, T4 libre y T3 libre séricas.
- Se seleccionaron pacientes ingresados en la unidad de neonatología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, Guadalajara, México, que cumplieran con los criterios de inclusión durante el periodo de estudio.
- Se realizó una revisión al expediente activo del paciente y la captura de los siguientes datos: Nombre, NSS, Edad gestacional, fecha de nacimiento, Edad en días, Sexo, Peso al nacer, APGAR al nacer.
- Se registró en la hoja de recolección de datos si al paciente se le administraron fármacos como aminos (dopamina, dobutamina, noradrenalina, adrenalina, milrinona, levosimendán), corticosteroides antenatales y postnatales, surfactante, a, metoclopramida, aminofilina, cafeína, anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína, fenobital, levetiracetam), octreotide, heparina, sulfato ferroso, amiodarona, metoclopramida entre otros, así como si cursó con comorbilidades asociadas como: SDR, PCA, otra cardiopatía, HIV, sepsis, ECN, ROP (con tratamiento antiangiogénico o laser), DBP. Además de días con NPT, VM, si fueron sometidos a algún proceso quirúrgico, a exanguíneo transfusión o al número de transfusiones sanguíneas.
- La toma de la muestra fue realizada dentro de los procesos establecidos en el servicio y se completará el proceso hasta la entrega al laboratorio por médicos residentes de neonatología y supervisada por médicos adscritos.

- Todas las muestras fueron procesadas en la división de hormonas del laboratorio del Hospital de Pediatría de CMNO del IMSS.
- Se obtuvieron los aspectos demográficos, antecedentes, cuadro clínico, resultados de laboratorio en los diferentes horarios y si se encontraban o no en tratamiento con fármacos previamente descritos al momento de la toma de muestra.
- Se desarrolló una base de datos en Excel, que se procesará para el análisis estadístico en el paquete estadístico SPSS versión 22.0 para llegar a las conclusiones necesarias que buscamos encontrar que fueron definidas en los objetivos del estudio.

RECURSOS E INFRAESTRUCTURA

RECURSOS HUMANOS

Residente de 2° año de Neonatología

Director del proyecto, Asesor metodológico

Personal de enfermería y del laboratorio

Pacientes seleccionados

RECURSOS FÍSICOS

Instalaciones de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría CMNO: Terapia Intensiva Neonatal y laboratorio.

RECURSOS MATERIALES

Lápices, Plumas, Hojas de recolección de datos

Consentimientos informados impresos.

Jeringas, Algodón, alcohol, Tubos de laboratorio estériles

Computadora, programas de cómputo, impresora, tinta para impresión, hojas de papel blancas para impresión

Empastado de la presentación

FINANCIEROS

Los estudios de laboratorio (T3 T4 y TSH) forman parte del protocolo de estudio de pacientes críticamente enfermos por lo que no suponen un gasto adicional para la institución. El resto de materiales serán financiados por el tesista investigador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente protocolo fue sometido para su revisión y dictamen por el Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la unidad CLIEIS 1302 de la unidad en que se realizó, siendo aprobado con número de registro R-20171302117.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud Título II, Capítulo I, artículos 17 y 23, se clasifica por sus características como un estudio con riesgo mínimo, por lo que únicamente se solicitó consentimiento informado para la toma de muestra sérica. Dicho consentimiento fue obtenido, debidamente llenado y firmado de acuerdo con las políticas que guían el proceso de consentimiento bajo información en estudio clínicos, investigaciones o ensayos clínicos con participación de seres humanos.

El estudio se apega a los principios generales de investigación establecidos en la reunión de Helsinki, Finlandia y los Lineamientos para las Buenas Prácticas Clínicas (BPC). Guía Tripartita EUA, Japón y la Comunidad Europea).

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio de casos y controles anidado en una cohorte de los recién nacidos referidos a la unidad de neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente; en un periodo comprendido entre Mayo y Agosto del 2017.

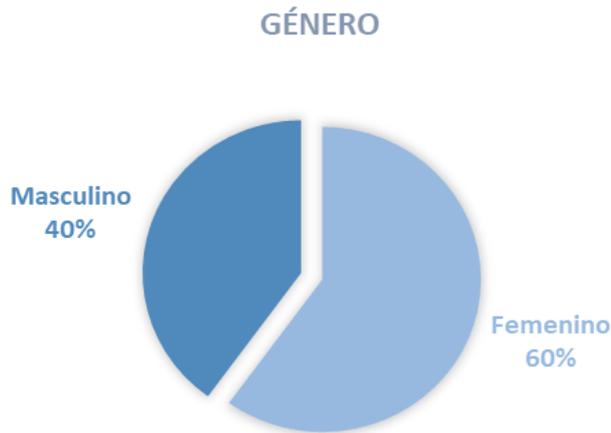
Durante el periodo de estudio ingresaron 80 pacientes a la unidad de neonatología de hospital de pediatría de la UMAE Centro Médico Nacional de Occidente de los cuales solamente 65 cumplieron los criterios de inclusión para el estudio.

Se realizó una división en 2 grupos de estudio de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea, indistintamente en T4L y TSH, con 23 pacientes que presentaban alteraciones y 42 sin las mismas. Dentro de los resultados encontrados se reporta lo siguiente:

DATOS SOCIO DEMOGRÁFICOS

- Con respecto al género, de los 65 pacientes incluidos, el 40% fue masculino (26 pacientes) y 60% femenino (39 pacientes), sin mostrar diferencia significativa ($p=0.09$) (Figura 1).

Figura 1. Distribución por género de los recién nacidos



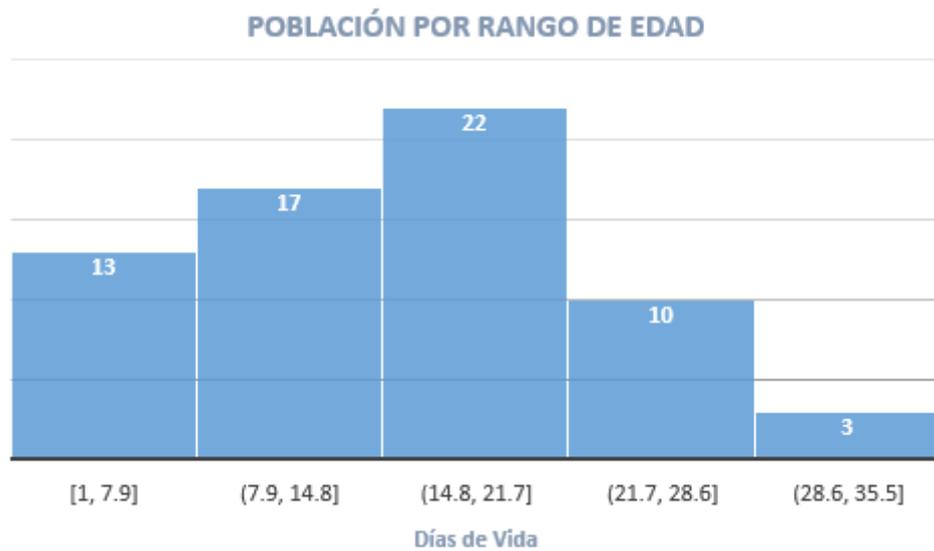
- Los recién nacidos incluidos contaban con una edad gestacional en rangos de 27 a 40 SDG siendo el grupo más amplio en un promedio de 36.4-39.6 con un total de 16 pacientes del total. (Figura 2).

Figura 2. Distribución por género de los recién nacidos



- Los pacientes tenían una edad promedio al momento de la toma de muestra de 14.8 días de vida con una DE 8.4 días. (Figura 3).

Figura 3. Distribución por días de vida de los recién nacidos



- Su peso al momento de la toma de muestra en promedio de 2,689 gramos con una DE de 908.6 gramos.
- El APGAR de los neonatos al momento del nacimiento fue en promedio con una calificación de 8.
- De todos los 65 pacientes incluidos se reportaron 23 pacientes con pruebas de función tiroidea alteradas independiente si la alteración tenía lugar en la TSH o en la fracción libre de T4 o en ambas; lo que representa un 35% de la población total. (Figura 4).

Figura 4. Distribución de acuerdo a la presencia de alteraciones en TSH yT4L.

ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA

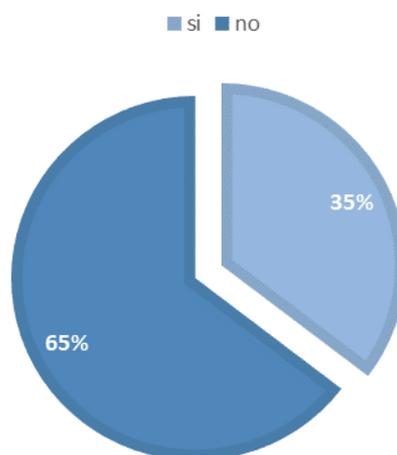
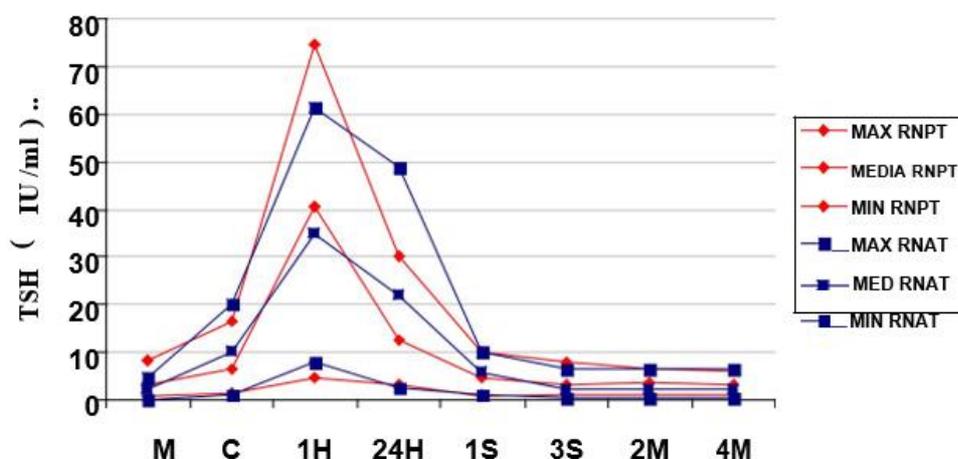


Tabla 1. Características sociodemográficas de neonatos de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones en las pruebas de función tiroidea

	CON ALTERACIÓN	SIN ALTERACIÓN	P
	N = 23	N = 42	
SEXO			0,090
Masculino, n (%)	6 (26)	20 (48)	
Femenino, n (%)	17 (74)	22 (52)	
EDAD GESTACIONAL, media ±DE			0,226
Menor 30 sdg, n (%)	2(9)	7 (17)	
30 A 35.6 sdg, n (%)	6(26)	6 (14)	
36 A 40.6 sdg, n (%)	15(65)	27 (64)	
Mayor 41 sdg, n (%)	0(0)	2 (5)	
EDAD (días)			0.608
1-10, n (%)	5 (22)	14 (33)	
11-20, n (%)	12 (52)	19 (45)	
21-30, n (%)	6 (26)	8 (19)	
31 n (%)	0 (0)	1 (3)	
Peso al ingreso. n (%)			0.058
Menor 999gr, n (%)	2 (9)	2 (5)	
1000 – 1499 gr, (%)	4 (17)	3 (7)	
1500 – 1999 gr, (%)	(0)	3 (7)	
2000 – 2599 gr, (%)	2 (9)	7 (17)	
2600 – 2999 gr, (%)	7 (30)	9 (21)	
3000 – 3599gr, n (%)	5 (22)	11(26)	
3600 – 4000 gr, (%)	3(7)	5(12)	
Mayor 4001 gr, n (%)	0 (0)	2 (5)	
APGAR NACIMIENTO.			

7. n (%)	6 (26)	12 (29)	
8. n (%)	5 (22)	13 (31)	
9. n (%)	12 (52)	17 (40)	

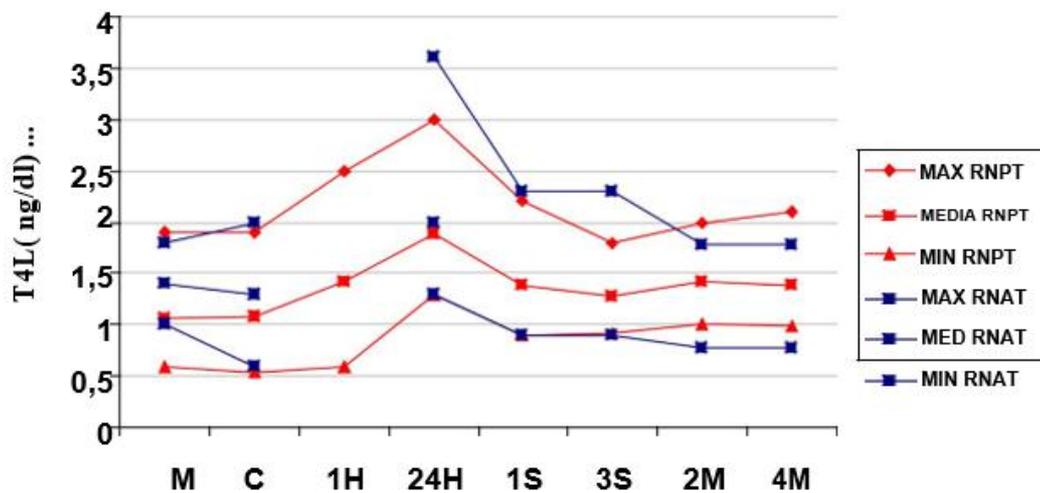
Figura 5. Valores de TSH, en los recién nacidos prematuros (RNPT) de 30-35 semanas de gestación y en la población control de recién nacidos a término (RNAT).



La media de los valores de TSH de los recién nacidos prematuros en el momento de la toma de muestra es superior a la media de los valores de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,01$).

Los valores de TSH de los recién nacidos prematuros están dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término, aunque la media de los valores de los prematuros es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$).

Figura 6. Valores de T4L, en los recién nacidos prematuros (RNPT) de 30-35 semanas de gestación y en la población control de recién nacidos a término (RNAT).



La media de los valores de T4L de los recién nacidos prematuros sanos en el momento del ingreso es inferior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$).

La media de los valores de T4L de sangre de los prematuros sanos es inferior a la media de los valores de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$). Sólo un prematuro presenta un valor de T4L (0,54 ng/dl) por debajo de -2DS de los valores de los recién nacidos a término.

A partir de las 24 horas de vida no existen diferencias estadísticamente significativas para los valores de TSH, y T4L entre las diferentes edades gestacionales (datos no mostrados correspondientes al análisis estadístico).

Los niños con nutrición parenteral (NTP) tienen los valores de TSH y de T4L fueron inferiores a los niños sin NTP con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05-0,01$).

Aunque el valor de TSH es superior durante la primera hora de vida en el grupo que ha recibido yodo con diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,001$), posteriormente la función HHT es similar en ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas .

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Después del parto se interrumpe la transferencia de nutrientes, yodo y hormonas de la madre al feto. En los niños prematuros se observa un pico postnatal de TSH, pero este pico es menos marcado que en los neonatos a término, y lo es tanto menos cuanto mayor es su prematuridad ⁽²⁴⁾. Como consecuencia, los neonatos prematuros tienen, en comparación con los recién nacidos a término, concentraciones séricas bajas de T4, T4 libre y T3, tanto más cuanto más prematuro haya sido su nacimiento ^(25, 26, 27). Estas concentraciones se igualan paulatinamente cuando los niños alcanzan una maduración (edad postmestrua) similar a la de los niños que nacieron a término. La frecuencia del hipotiroidismo congénito es de aproximadamente 1 por cada 3000 nacidos vivos. Pero la prematuridad es mucho más frecuente y también se acompaña de muchos problemas de función tiroidea durante un período importante del desarrollo del SNC.

En resumen, nuestros datos muestran que la población de los recién nacidos prematuros sanos de 30-35 semanas de gestación presenta valores de TSH y T4L dentro del rango de los valores de los recién nacidos a término sanos desde las 24 horas de vida. Sin embargo, los valores de T4 y T3 totales son inferiores en el grupo de los recién nacidos prematuros sanos durante las tres primeras semanas de vida ($p \leq 0,001$) y no posteriormente.

A partir de las tres semanas de edad se observa en los recién nacidos prematuros un aumento de los valores de TSH, siendo la media superior a la de los recién nacidos a término con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05-0,001$). Este aumento de TSH no se traduce en un aumento de los valores de T4L ni de T4 aunque si se observa un aumento de los valores de T3 a partir de los cuatro meses de vida, con diferencias

estadísticamente significativas con los valores de los recién nacidos a término a los cuatro y seis meses de edad ($p \leq 0,05$).

En cuanto a la función tiroidea fetal, hemos visto que los niveles fetales de T3 son bajos durante toda la gestación, y aunque aumentan durante el tercer trimestre, solamente alcanzan el 50% de las concentraciones del adulto, debido al incremento de conversión de la T4 en T3 inversa (rT3). El estado de concentraciones bajas de T3, frecuentemente observado en inmaduros, sería el reflejo de la situación fetal. Como en otras edades, los niveles de T3 pueden descender aún más en presencia de enfermedades concomitantes. En algunos inmaduros con hipoxemia, acidosis, hipocalcemia e infección, malnutrición posnatal, se han encontrado niveles de T3 bajos por inhibición de la conversión periférica de T4 a T3, lo que conduciría a agravar y prolongar (1-2 meses en ocasiones) los bajos valores de T3 observados en la adaptación extrauterina de los inmaduros (^{37, 38, 39}). No hay que olvidar que a los neonatos enfermos en ocasiones se les administran medicaciones con efecto sobre la función del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, que, junto a las alteraciones biológicas propias de la enfermedad, contribuyen a alterar los resultados de las pruebas de laboratorio de la función tiroidea (Tabla 3).

Es conveniente un control de la función tiroidea cuando haya desaparecido la patología y mejorado la situación clínica. Observaciones recientes sugieren posibles asociaciones entre niveles de T3 inferiores a de 0,3 nmol/L y un menor nivel de inteligencia a los 8 años de edad.

CONCLUSIONES

Son indispensables estudios a largo plazo ya que, debido a que los trastornos de neurodesarrollo que hay que prevenir son sutiles, debería incluirse un número suficiente de niños, y el seguimiento debería ser suficientemente largo para obtener conclusiones. También es necesario realizar estudios randomizados a largo plazo para objetivar el beneficio de la terapia con tiroxina.

Es imprescindible que la madre lactante tome suplementos de yodo para asegurar el aporte de yodo al recién nacido y lactante, ya que la leche materna es la única fuente de yodo. Es importante utilizar formulas infantiles con adecuado contenido de yodo para alimentar a los recién nacidos y lactantes que no tomen leche materna (45-48-69). Si la madre tiene una nutrición adecuada en yodo, la leche materna es la mejor fuente de yodo para el recién nacido. • La nutrición parenteral no suministra el recién nacido prematuro el suficiente yodo para satisfacer las recomendaciones y deben añadirse suplementos si la ingesta de yodo se encuentra que es insuficiente.

La investigación futura se vería facilitada si los bebés muy prematuros son monitorizados en su función tiroidea (T4, T4 libre, T3, TSH, TBG, Tg) inmediatamente después del nacimiento y en varias ocasiones durante su estancia en unidades de cuidados intensivos, y el mismo cuidado que son seguidos para otros órganos.

CRONOGRAMA DE TRABAJO

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES											
Actividades	Marzo	Abril	Mayo	Junio	julio	Agosto	Septiembre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero
Planeación	X	X									
Diseño		X									
Autorización			X	X							
Ejecución				X	X	X					
Análisis						X					
Redacción						X	X				
Entrega							X				
Presentación								X			

BIBLIOGRAFÍA

1. Diéguez C, Yturriaga R. Alteraciones tiroideas en el recién nacido. Monografía Tiroides. Madrid: MacGraw-Hill; 2007.
2. Mayayo E et al. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente J et al. Tratado de endocrinología pediátrica y de la adolescencia, 2.^a ed. Ed Doyma 2000.
3. Dayan CM. Interpretation of thyroid function tests. *Lancet* 2001;357:619-24.
4. Collaboration from the Scottish Preterm Thyroid Group Serum Thyroid Hormones in Preterm Infants: Associations with Postnatal Illnesses and Drug Usage. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(11):5954–5963 *Printed in U.S.A.* Copyright © 2005 by The Endocrine Society
5. Shih JL, Agus MS. Thyroid function in the critically ill newborn and child. *Endocrinology and metabolism.* 2009; 21: 536-40.
6. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015; 58 (6): 224-9.
7. Pombo M. Tratado de Endocrinología pediátrica 3.^a ed. Madrid: MacGraw-Hill Interamericana;2002.
8. Gracia Bouthelier R, Rodríguez Hierro F, eds. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Doyma, 2000; 647-700.
9. Argente J, Carrascosa A, Gracia R. Tratado de Endocrinología pediátrica y de la adolescencia (1.^a ed.). Rodríguez Editores Médicos SA.; 1995.
10. Osborn DA. Thyroid hormones for preventing neurodevelopmental impairment in preterm infants.[update of cochrane database syst rev. 2000;(2):Cd001070; pmid: 10796406]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001: CD001070.
11. Den Ouden AL, Kok JH, Verkerk PH, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. The relation between neonatal thyroxine levels and neurodevelopmental outcome at age 5 and 9 years in a national cohort of very preterm and/or very low birth weight infants. *Pediatric Research.* 1996; 39: 142-5.
12. Dilli D, Dilmen U. The role of interleukin-6 and C-reactive protein in non-thyroidal illness in premature infants followed in neonatal intensive care unit. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Jun;4(2):66-71.

13. Angermayr L, Clar C. Iodine supplementation for preventing iodine deficiency disorders in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003819.
14. Atwell TD, Lteif AN, Brown DL, et al. Neonatal thyroid function after administration of IV iodinated contrast agent to 21 pregnant patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2008;191:268Y271.
15. Bourjeily G, Chalhoub M, Phornphutkul C, et al. Neonatal thyroid function: effect of a single exposure to iodinated contrast medium in utero. *Radiology.* 2010;256:744Y750
16. Susana Ares Segura. Thyroid function in the fetus, newborn and preterm infant. Iodine recommendations during the neonatal period. *Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid*
17. Susana Ares Segura. Función tiroidea en la etapa fetal, neonatal y en el recién nacido prematuro *Rev Esp Endocrinol Pediatr 2014; Volumen 5. Suplemento 2* 10.3266/RevEspEndocrinolPediatr.pre2014.Nov.255
18. Mayayo E, Santisteban P, Vicens Calvet E. Patología tiroidea fetal y neonatal. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez Hierro F, eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia.* Barcelona: Doyma, 2000; 647-700.
19. Fisher DA, Odell WD, Hobel CJ, Garza R. Thyroid function in the fetus. *Pediatrics* 1969;44: 526-535.
20. Fisher DA, Hobel CJ, Garza RBS, Pierce CA. Thyroid function in the preterm fetus. *Pediatrics* 1970; 46: 208-216.
21. Thorpe-Beeston JG et al. Maturation of the secretion of the thyroid hormones in the fetus *N Engl J Med* 1991; 324: 352-356.
22. Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis, Asuncion M, Gervy C, Contempre B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1768-1777.
23. Diéguez C, Yturriaga R. Alteraciones tiroideas en el recién nacido. En: Ares S, Morreale G, Quero J. *Monografía Tiroides.* Madrid: MacGraw-Hill; 2007
24. R. Jiménez, L. Ibáñez *Fisiopatología del tiroides neonatal Departamento de Pediatría. Universidad de Barcelona. Hospitales Sant Joan de Déu-Clínic*

25. Fisher DA, Klein AH. Thyroid development and disorders of thyroid function in the newborn. *New Engl J Med* 1981; 304: 702- 712
26. Desai MP. Congenital hypothyroidism: Screening dilemma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012 Dec;16(Suppl 2):S153-5.
27. Alvarez M, Carvajal F, Renon A, et al. Differential effect of fetal, neonatal and treatment variables on neurodevelopment in infants with congenital hypothyroidism. *Horm Res.* 2004;61(1):17-20.
28. Lee JH, Kim SW, Jeon GW, Sin JB. Thyroid dysfunction in very low birth weight preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2015 Jun;58(6):224-9. doi:10.3345/kjp.2015.58.6.224. Epub 2015 Jun 22. PubMed PMID: 26213551; PubMed Central PMCID: PMC4510356.
29. Romagnoli C, Currò V, Luciano R, Tortorolo G, Segni G, Carta Sorcini M, Tomarchio S, Fiore L, Di Iorio MG, Gilardi E, Carta S. Serial blood T4 and TSH determinations in low birth weight infants. Influence of gestational age, birth weight and neonatal pathology on thyroid function. *Helv Paediatr Acta.* 1982 Sep;37(4):331-44. PubMed PMID: 7153056.
30. Van Vassenar AG, Kok JH, Dekker FW, De Vielder JJM. Thyroid function in very preterm infants: Influences of gestational age and disease. *Pediatr Res* 1997; 42: 604-609.
31. Schönberger W, Grimm W, Gempp W, Dinkel E. Transient hypothyroidism associated with prematurity, sepsis, and respiratory distress. *Eur J Pediatr.* 1979 Oct;132(2):85-92. PubMed PMID: 499263.
32. Williams FL, Mires GJ, Barnett C, Ogston SA, van Toor H, Visser TJ, Hume R, Scottish Preterm Thyroid G. Transient hypothyroxinemia in preterm infants: The role of cord sera thyroid hormone levels adjusted for prenatal and intrapartum factors. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005; 90:4599-606.
33. Fisher DA. Editorial: The hypothyroxinemia of prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1701-1703.
34. La Gamma EF, van Wassenaer AG, Golombek SG, et al: Neonatal thyroxine supplementation for transient hypothyroxinemia of prematurity: beneficial or detrimental? *Treat Endocrinol* 5:335-346, 2006

35. Golombek SG, LaGamma EF, Paneth N: Treatment of transient hypothyroxinemia of prematurity: a survey of neonatal practice. *J Perinatol* 22:563-565, 2002
36. Romagnoli C, Currò V, Luciano R, Zecca E, De Carolis MP, Tortorolo G, Carta Sorcini M, Tomarchio S, Alessandrini L, Fiore L, et al. [Hypothyroxinemia in the low birth-weight infant in the screening of congenital hypothyroidism]. *Pediatr Med Chir.* 1982 Nov-Dec;4(6):679-84. Italian. PubMed PMID: 6927422.
37. Hemmati F, Pishva N. Evaluation of thyroid status of infants in the intensive care setting. *Singapore Med J.* 2009; 50 (9): 875-78
38. Golombek SG. Nonthyroidal illness syndrome and euthyroid sick syndrome in intensive care patients. *Semin Perinatol.* 2008 Dec;32(6):413-8. doi:10.1053/j.semperi.2008.09.010. PubMed PMID: 19007679.
39. Van den Berghe G, de Zegher F, Bouillon R: Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1827-1834, 1998
40. F. Ruza. Cuidados intensivos pediátricos. Ed Norma capitel. 3ra ed. Vol II. 2003. p.p. 1436 – 1438.
41. McIver B, Gorman CA: Euthyroid sick syndrome: an overview. *Thyroid* 7:125-132, 1997
42. Chopra IJ. Clinical review 86. Euthyroid sick syndrome: is it a misnomer? *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 329-34
43. Dilli D, Dilmen U. The role of interleukin-6 and C-reactive protein in non-thyroidal illness in premature infants followed in neonatal intensive care unit. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2012 Jun;4(2):66-71. doi: 10.4274/jcrpe.625. PubMed PMID: 22672862; PubMed Central PMCID: PMC3386775.
44. Boelen A, Platvoet-Ter Schiphorst MC, et al: Association between serum interleukin-6 and serum 3,5,3'-triiodothyronine in nonthyroidal illness. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1695-1699, 1993
45. Boelen A, Kwakkel J, Platvoet-ter Schiphorst M, et al: Contribution of interleukin-12 to the pathogenesis of non-thyroidal illness. *Horm Metab Res* 36:101-106, 2004

46. Boelen A, Kwakkel J, Platvoet-ter Schiphorst M, et al: Interleukin-18, a proinflammatory cytokine, contributes to the pathogenesis of nonthyroidal illness mainly via the central part of the hypothalamuspituitary-thyroid axis. *Eur J Endocrinol* 151:497-502, 2004
47. Ilias I, Tzanela M, Mavrou I, et al: Thyroid function changes and cytokine alterations following major surgery. *Neuroimmunomodulation* 14:243-247, 2007.
48. Filippi L, Pezzati M, Cecchi A, Serafini L, Poggi C, Dani C. et al. Dopamine infusion and anterior pituitary gland function in very low birth weight infants. *Biol neonate*. 2006; 89: 274-80.
49. Sutton L, Sayer GP, Bajuk B, Richardson V, Berry G, Henderson-Smart DJ. Do very sick neonates born at term have antenatal risks? 1. Infants ventilated primarily for problems of adaptation to extra-uterine life. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2001; 80: 905-16.
50. Interpretación de las pruebas tiroideas E. Mayayo, A. Ferrández Longás y J.I. Labarta Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza. (*An Esp Pediatr* 2002; 56 [Supl 4]: 42-52)
51. Hyman, S.J.; Greig, F.; Holzman, I.; Patel, A.; Wallach, E.; Rapaport, R. Late Rise of Thyroid Stimulating Hormone in Ill Newborns. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism* – de Gruyter Published: Apr 1, 2007
52. Malheh K, Reza P, Arya S. The relationship between thyroxine level and short term clinical outcome among sick newborn infants. *Acta Médica Iránica*. 2011; 49 (2): 93-97
53. Martínez García, J. Buelna López, J. “Incidencia y morbilidad de síndrome del enfermo eutiroideo en pacientes en estado crítico”. 2012 CONAPEME. Publicación en trámite.
54. Bobadilla Olaje, G. López Beltrán, A. “Asociación entre los niveles séricos de hormonas tiroideas y el estado de gravedad en pacientes pediátricos con choque séptico”. 2014, Trabajo de tesis. Publicación en trámite.

ANEXOS

1. VALORES DE NIVELES DE HORMONAS TIROIDEAS

	TSH μ IU/ml	T4L ng/dl	T4 μ g/dl	T3 ng/ml	rT3 ng/dl	TBG mg/dl	Tg ng/ml
12-20 SG	(1-8) (b)	(0-3,8)(b)	(0,4-4)(b)	(0,32)(b)		(0,2-2,3)(b)	
21-30 SG	(1,9-8,8) (b)	(0,38-0,93)(b)	(2,7-7,8) (b)	(0,06-0,48)(b)		(0,8-3,3)(b)	(6-230)(b)
31-40 SG	(3-12) (b)	(0,93-1,7)(b)	(5,4-14)(b)	0,13-0,97(b)	(97,6-501) (b)	(1,5-5)(b)	(2-54)(b)
30 minutos	58,52 \pm 32,3(k)		15, \pm 3,96(k) 21	1, \pm 1,28(k) 54			
2 horas	34,62 \pm 3,4(k)		16, \pm 5,3(k) 12	2, \pm 1,88(k) 63			
24 horas	21,2 \pm 1,5(i)		14, \pm 0,57(i) 87	1,3 \pm 0,19(i)	162 \pm 13,02(i)		
	24,61 \pm 25,42(k)		16, \pm 12,7(k) 55	2, \pm 2,08(k) 44			
1-3 días	(1-39) (b,d)	4,2(a)	16,5(11,0-22,0) (a)	2,20(1,10-3,30)(a)	165(49-281)(a)	3,0(0,8-5,2)(a,m)	45(2-110)
1-4 días(b)	6,54 \pm 2,48 (1,68-	(2,2-5,3)(b,d,q)	16,5(11-21,5) (b,m)	(0,97-7,42)(b)	273(159-531) (e)	(2,2-4,2)(b)	(a,b,m)
3 días (c)	11,4)(c)	2,89 \pm 0,61 (1,69-	14,9 \pm 2,5(10-19,8) (c)	1,27 \pm 0,34(0,6-1,94)(c)	136 \pm 19(i)	5(n)	120,7 \pm 52,5
	4,3(1,4-16,2) (e)	4,09)(c)	18,1(12,8-20,2)(e)	1,44(0,95-2,03) (e)			(17,8-223,6) (c)
	14,5 \pm 1,9(i)	3,1(1,5-3,5)(e)	13, \pm 0,48(i) 56	0, \pm 0,13(i) 84			

	TSH μ IU/ml	T4L ng/dl	T4 μ g/dl	T3 ng/ml	rT3 ng/dl	TBG mg/dl	Tg ng/ml
3 días	7,86 \pm 9,7 (k)		16,39 \pm 10,26 (k)	1,81 \pm 1,02(k)			
	12(1-20)(m)		17,2(11,8-22,6) (n)	4,2(1-7,4)(m)			
	8(<2,5-13,3) (n)		19 \pm 2,1(o)	1,24(0,32-2,16)(n)			
4-7días	2(0,7-9,7)(e)	2,7(2,2-3,4) (e)	14,1(8,1-20,1) (d,m)	1,86(0,36-3,16) (d,m)	146(34-258)	(2,2-4,2)(d)	42(2-106) (m)
	4,2 \pm 3,1(h)	1,77 \pm 0,45(h)	16,3(12,4-20,8) (e)	1,66(0,79-2,32)(e)	(d,m)	3,0 \pm 0,38(h)	
5ºdía(h,e)	4,9 \pm 1,3(i)	2,23 \pm 0,39(m)	18,7 \pm 3,1 (h)	1,49 \pm 0,39(h)	214(158-370) (e)	2,8(0,6-5)(m)	
2-14días(r)	5,6(1-10)(m)	(1,18-2,62)(r)	15,43 \pm 0,69(i)	1,36 \pm 0,19(i)	32 \pm 9(h)		
	(1,04-7,63)(r)		15,9 \pm 3(o)	1,48(0,85-2,24)(r)			
			(4,53-16,23)(r)				
1-4 sem	(1,7-9,1) (b,d)	2(1,9-2,3)(a)	12,7(8,2-17,2) (a,b,m)	1,7(1,17-2,63)(a)	90(26-290)	2,8(0,6-5,0)(a,m)	55(9-101)(a)
	1,7 \pm 0,9(0,45-	(0,9-2,3) (b,d,q)	10,9 \pm 1,8(7,4-14,4) (c)	2,25(1,05-3,45) (b,m)	(a,b,m)	3,15 \pm 0,42(h)	55,8 \pm 29,1(c)
4-30días(c)	3,48(c)	1,83 \pm 0,34(1,16-	13,3(7,3-21,9) (f)	1,47 \pm 0,33(0,82-	110 \pm 26(h)		
2-20sem(d)	4 \pm 2,3(h)	2,5) (c)	11,5(6,6-20,2) (f*)	2,12)(c)			
7-13días(f)	3,13 \pm 2,5 (k)	1,77 \pm 0,38(h)	16,8 \pm 2,71(h)	1,3(0,75-2,27) (f)			
14-29días (f*)	2,3(0,5-6,5) (m)	(1,07-2,95)(r)	12,3 \pm 5,74(k)	1,6(1,08-3,2)(f*)			

	TSH μ IU/ml	T4L ng/dl	T4 μ g/dl	T3 ng/ml	rT3 ng/dl	TBG mg/dl	Tg ng/ml
día 10(h)	4(0,6-10)(n)		13,2(9,8-16,6) (n)	2 \pm 0,45(h)			
2-4sem(m)	(0,83-7,53)(r)		11(7-15)(n*)	2,41 \pm 1,08 (k)			
1-2sem(n)			12,2 \pm 2(o)	2,5(n)			
2-4sem(n*)			(5,23-15,32)(r)	1,6(1,6-2,4)(n*)			
				1,45(0,89-2,24)(r)			
1-6 meses(c)	(0,8-8,2) (b,d)	(0,77-1,78) (b,q)	11,1(5,9-16,3) (a,b,m)	1,75(1,05-2,45)	40(11-129)	2,6(1,6-3,6) (a,b,m)	26(5-45)(a)

(a)-M. Vanderschueren-Lodeweyckx . Pruebas de función tiroidea . En : Diagnóstico Endocrinológico Funcional en Niños y Adolescentes. Michael B. Ranke. 1993: 50-51.

(b)-Fisher DA . Physiological variations in thyroidal hormones: physiological and pathophysiological considerations. Clinical Chemistry 1996;42:135-139 .

(c)-Cortés_Blanco A, Mayayo Dehesa E, Fernández Longás A, Labarta Aizpún J.I, Martínez-Lázaro R . Valores de referencia de hormonas tiroideas, tiroglobulina y tiroglobulina en niños sanos zaragozanos. An Esp Pediatr 1999;51: 361-368.

(d)-Delbert A, Fisher MD . Hipotiroidismo. Pediatrics in review 1994; 15:227-232 .

(e)-L'Allemand A . Iodine induced alterations of thyroid function in newborn infants after prenatal and perinatal exposure to povidone-iodine. J Pediatr. 1983;100:935-936 .

(f)-Jacobsen BB, Peiterson B, Andersen HJ, Hummer L. Serum concentrations of thyroxine-binding globulin, prealbumin and albumin in healthy full term, small-for-gestational age and preterm newborn infants. Acta Paediatr Scand 1979;68:49-55

(f*)-Jacobsen BB, Hummer L. Changes in concentrations of thyroid hormones and thyroid hormone binding proteins during early infancy. Studies in healthy fullterm, small-for-gestational age and preterm infants aged 7 to 240 days. Acta Paediatr Scand 1979;68:411- 8 .

(g)-Klein RZ,Carlton EL,Faix JD et col . Thyroid function in very low birth weight infants.Clin Endocrinol(Oxf) 1997;47:4,411-7.

(h)-Franklin RC,Carpenter LM, O'Grady CM . Neonatal thyroid function:influence of perinatal factors. Arch Dis Child 1985;60:141-144 .

(i)-Pavelka S, Kopecky P, Bendlová B et col Tissue metabolism and plasma levels of thyroid hormones in critically ill very premature infants. Pediatr Res 1997; 42:6,812-8 .

(j)-Erenberg A, Phelps DL, Lam R, Fisher DA . Total and free thyroid hormone concentrations in the neonatal period. Pediatrics 1974;53:211-16 (102).

(k) -Perich Serras J . Estudio de la función hipófiso-tiroidea durante el parto y el post-parto inmediato en la mujer sana y con patología obstétrico-gestacional y en el recién nacido sano y patológico en los primeros 20 días de vida. Tesis doctoral. Arch Ped 1981; 32:173-182.

(l)-Czernichow P Thyrotropin and Thyroid Hormones. En: Pediatric Endocrinology. Second Edition. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects. 1993; 79-86 .

(m)-Delange F. Thyroid Hormones Biochemistry and Physiology.Hypothyroidism. En: Pediatric Endocrinology . Second and third Edition. Physiology, Pathophysiology, and Clinical Aspects. 1993; |

(n)-Sobel EH, Saenger P Hypothyroidism in the Newborn. Pediatrics in review 1989;11:15-20 .

(o)-Cuestas RA . Thyroid function in healthy premature infants. J Pediatr 1978;92:963-7

(p)-Fisher DA . Thyroid function in the preterm fetus. Pediatrics 1970;46: 208-216 (122).

(q)-Nelson JC, Clark SJ, Borut DL, Tomei RT, Carlton EI²⁹. Age related changes in serum free thyroxine during childhood and adolescence. J Pediatr 1993;123:899-905 .

(r)- Prieto L, Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bernal L, Bregada C . Valores de referencia de hormonas tiroideas. Act Ped esp 1997; 55: 199-203.

INDICADORES SÉRICOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA Y CAMBIOS CON LA EDAD SEGÚN FISHER 1996

	T ₄ (nmol/l)	T ₄ L (pmol/l)	TSH (mU/l)	TBG (mg/l)	T ₃ (nmol/l)	rT ₃ (nmol/l)	Tg (μg/l)
1-4 días	142-277	28-68	1-39	22-42	1,5-11,4	_____	2-110
1-4 semanas	106-221	12-30	1,7-9,1	_____	1,6-5,3	0,4-4,5	_____
1-12 meses	76-210	10-23	0,8-8,2	16-36	1,6-3,8	0,17-2,0	_____
1-5 años	94-193	10-27	0,7-5,7	12-28	1,6-4,1	0,23-1,1	2-65
6-10 años	82-171	13-27	0,7-5,7	12-28	1,4-3,7	0,26-1,2	2-65
11-15 años	71-151	10-26	0,7-5,7	14-30	1,3-3,3	0,29-1,3	2-36
15-20 años	54-152	10-26	0,7-5,7	14-30	1,2-3,2	0,39-1,2	2-36
21-50 años	55-161	12-32	0,4-4,2	17-36	1,1-3,1	0,46-1,2	2-25

Valores en la Función Tiroidea Límites normales

Edad	T4 total		T4 libre		T3 total		TSH (micro U/ml)
	(microg/dl)	(nmol/L)	(ng/dl)	(pmol/L)	(ng/dl)	(nmol/L)	
1-3 días	8,2-19,9	106-256	2,0-4,9	26-631	32-216	1,16-4,00	< 2,5-17,4
1 semana	6,0-15,9	77-205	-	-	-	-	-
1-12 meses	6,1-14,9	79-192	0,9-2,6	12-33	100-260	1,54-4,0	0,6-10,0
1-3 años	6,8-13,5	88-174	0,8-2,2	10-28	100-260	1,54-4,0	0,6-6,3
3-10 años	5,5-12,8	71-165	0,8-2,2	10-28	90-240	1,39-3,7	0,6-6,3
10-15 años	4,2-13,0	54-167	0,8-2,3	10-30	80-210	1,23-3,23	0,6-6,3

*Factor de conversión de unidades de T4 total y libre: para convertir microg/dl y ng/dl en nmol/L y pmol/L respectivamente (unidades internacionales) multiplicar por 12,87.

*Factor de conversión de unidades de T3 total: para convertir ng/dl en nmol/L (unidades internacionales) multiplicar por 0,0154.

Ares Segura S, y cols. Enfermedades frecuentes del tiroides en la infancia

	RNT	RNPT
TSH	Umbilical – Día 1: 3.0–120mU/L – Día 2: 3.0–30mU/L – Día 7: 3.0–10mU/L – Día 7: 0.3–5mU/L	28–36 sgd – Primera semana 0.7–27mU/L
T4 L	– Días 1–3: 16.7–48.3 pmol/L – Días 4–10: 13.7–28.0 pmol/L	29–36 sgd – Días 1–3: 11.3–24 pmol/L – Días 4–10: 10.0–30.0 pmol/L 25–30 sgd – Nacimiento a los 7 días 6.4–42.5 pmol/L
T3 L	– Días 1–3: 2.5–9.3 pmol/L – Días 4–10: 2.8–5.7 pmol/L	29–36 sgd – Días 1–3: 1.2–7.3 pmol/L – Días 4–10: 1.2–4.9 pmol/L
T4 t	– Días 1–3: 142–277 nmol/L – Semanas 1–4: 106–214 nmol/L	30–31 sgd – Días 0.5–3: 94–203 nmol/L – Días 3–10: 53–146 nmol/L 26–30 sgd – Días 3–4: 33.5–180 nmol/L
T3 t	– Días: 0.5–3: 0.6–2.5 nmol/L – Días: 3–28: 1.1–3.5 nmol/L	31–37 sgd – Días 0.5–3: 0.8–2.4 nmol/L – Días 4–20: 0.3–4.2 nmol/L 26–30 sgd – Días 3–4: 0.4–2.0 nmol/L
TBG	– Umbilical: 270–476 nmol/L – Días: 1–5: 283–541 nmol/L	26–30 semanas: – Días 3–4: 154–489 nmol/L
Tiroglobulina	– Umbilical: 15–101mg/L – Nacimiento a los 35 meses: 11–92mg/L	

Amanda O. "Practical Neonatal Endocrinology". 2006 Published in the United States of America by Cambridge University Press, New York

2. CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(NIÑOS Y PERSONAS CON DISCAPACIDAD)

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Factores asociados a las alteraciones en la función tiroidea de los recién nacidos en el servicio de neonatología
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Nombre del paciente y NSS	
Lugar y fecha:	2017. Guadalajara, Jalisco
Número de registro:	En tramite
Justificación y objetivo del estudio:	<p>Los recién nacidos enfermos son un grupo de alto riesgo para desarrollar alteraciones en alteraciones de las pruebas de la función de la tiroides sin realmente estar enfermos. En ocasiones, existe la necesidad de administrar varios medicamentos que en conjunto o por sí solos, crean alteraciones y se cometen errores diagnósticos y tratamientos inadecuados de una falsa disfunción de la tiroides en los recién nacidos.</p> <p>OBJETIVO: Determinar los factores asociados de las alteraciones en las pruebas de función tiroidea de los recién nacidos en el servicio de neonatología.</p>
Procedimientos:	<p>Se realizarán dos tomas de muestra sanguínea: al ingreso del bebé y a los tres días de estar internado en el área de neonatología. La toma de muestra sanguínea será en los tiempos mencionados mediante un piquete en alguna vena o de catéter en caso de contar con un acceso venoso central.</p> <p>Posterior a eso se enviará la muestra al laboratorio para su análisis</p>
Posibles riesgos y molestias:	Dolor al momento de tomar la muestra si es en piel, sangrado o infección en sitio de la punción o piquete, aunque se presentan muy raramente.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Detectar a tiempo, alteraciones importantes en las hormonas tiroideas que requieran tratamiento.
Información sobre resultados y	Se informará a los padres sobre los resultados del estudio y las

alternativas de tratamiento:	alternativas de tratamiento en caso de requerirse		
Participación o retiro:	Se solicitará siempre el consentimiento de los padres para realizar el procedimiento, explicando los beneficios y posibles riesgos o molestia.		
Privacidad y confidencialidad:	Los resultados serán confidenciales guardando privacidad de los datos.		
En caso de colección de material biológico (si aplica):			
<input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra.		
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio.		
<input type="checkbox"/>	Si autorizo que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros.		
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	En caso de ser positivo el resultado para alteraciones en la tiroides (hipo o hipertiroidismo) y lo amerite, se indicará tratamiento adecuado		
Beneficios al término del estudio:	Si así lo requiere se administrará el tratamiento adecuado en cuanto a dosis y duración de tratamiento.		
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:			
Investigador Responsable:	Dr. Juan Pablo Romo Gamboa		
Colaboradores:	Dra. Artemisa Romo Aguilar		
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx			
<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p> <p>Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> <td style="width: 50%; text-align: center;"> <p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 2</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p> </td> </tr> </table>		<p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p> <p>Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 2</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>
<p>_____</p> <p>Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal</p> <p>Testigo 1</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>	<p>_____</p> <p>Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento</p> <p>Testigo 2</p> <p>_____</p> <p>Nombre, dirección, relación y firma</p>		
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.			
Clave: 2810-009-013			

3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



“FACTORES ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN TIROIDEA DE LOS RECIÉN NACIDOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA”

DATOS DEMOGRÁFICOS	
NOMBRE	
NSS	
GÉNERO	
EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	
APGAR	
PESO AL NACIMIENTO	
FECHA DE NACIMIENTO	
EDAD EN DÍAS	

MEDICAMENTO ADMINISTRADO	1.SI 2.NO	MEDICAMENTO ADMINISTRADO	1.SI 2.NO
Dopamina		Furosemida	
Dosis de dopamina (mcg/k/min)		Metoclopramida	
Dobutamina		Aminofilina	
Dosis de dobutamina (mcg/k/min)		Cafeína	
Adrenalina		Anticonvulsivantes	
Noradrenalina		Tipo de Anticonvulsivantes	
Milrrinona		1.Carbamazepina 2.Fenitoína 3.Fenobarbital	
Levosimendán		Octreotide	
Corticoides antenatales		Heparina	
Corticoides postnatales		Sulfato Ferroso	
Surfactante		Amiodarona	

PATOLOGÍA	1.SI 2.NO	CONDICIÓN	1.SI 2.NO
SDR		NPT	
Hiperbilirrubinemia Indirecta		Número de Transfusiones	
PCA		VM invasiva	
<u>Otras Cardiopatías:</u> 1.Coartación Aorta 2.TGV 3.Atresia Pulmonar 4.Ventrículo único 5.Ventrículo izq hipoplásico 6.CVAT		VM no invasiva	
HIV		Exanguíneo Transfusión	
ECN		Procedimiento Quirúrgico	
ROP		Cirugía Cardíaca	
<u>Tipo de Tratamiento para ROP</u> 1. Lasser 2.Antiangiogénico			
Sepsis			
DBP			

	VALOR NORMAL PARA LA EDAD	RESULTADO
FECHA		
EDAD		
TSH		
T3L		
T4L		

Número de Paciente: _____

Servicio al que pertenece: _____ UTIN _____ Intermedios