

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN
PEDIATRÍA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DOWN, DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL
INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO, EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE 2017- 2019.**

**INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO
HOSPITAL PARA EL NIÑO**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA**

**PRESENTA
M.C. ASTRID YOVANI ORDAZ ALVAREZ**

**DIRECTORES:
DR. EN C.S LAUTARO PLAZA BENHUMEA
E. EN. PED. JORGE ARTURO NUÑEZ HERNÁNDEZ**

**REVISORES:
E. EN. PED. ELIZABETH GRACIELA ARIZPE AMADOR
E. EN PED. MARIA GABRIELA RIVERA DAVILA
E. EN PED. JUAN CARLOS LIMÓN SALDAÑA
E. EN PED. GABRIELA CORONA MARTINEZ**

TOLUCA ESTADO DE MÉXICO; 2021

**“PREVALENCIA DE HIPOTIROIDISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE
DOWN, DE LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO DEL
INSTITUTO MATERNO INFANTIL DEL ESTADO DE MÉXICO, EN EL PERIODO
COMPRENDIDO ENTRE FEBRERO 2017- DICIEMBRE 2019”**

ÍNDICE

Contenido.....	Página
Portada.....	1
Título.....	2
Índice.....	3
Resumen.....	4-5
Marco teórico.....	6-48
Planteamiento del problema.....	49
Pregunta de investigación.....	50
Justificación.....	51
Hipótesis.....	52
Objetivos: central y específicos.....	53
Metodología.....	53-56
Diseño de análisis.....	57
Implicaciones éticas.....	57
Organización.....	57
Presupuesto y financiamiento.....	57
Resultados.....	58-72
Conclusiones.....	72-74
Recomendaciones.....	75
Bibliografía.....	76-81
Anexos.....	82

RESUMEN

Objetivo: Los pacientes con síndrome de Down tienen mayor riesgo que la población general de presentar hipotiroidismo, siendo en la mayoría de los casos el cuadro clínico inespecífico. Con la identificación temprana de esta patología, se pretende un tratamiento oportuno y la prevención del daño a corto, mediano y largo plazo. Debido al gran número de pacientes de consulta externa con síndrome de Down e hipotiroidismo, se estimó una alta prevalencia de la coexistencia de éstas dos patologías. Por lo tanto realizamos este estudio para determinar la prevalencia del hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down.

Método: Este fue un estudio descriptivo observacional transversal de tipo retrospectivo, el universo de estudio correspondió a pacientes con síndrome de Down que asistieron a la consulta externa en el Hospital para el Niño de Toluca del periodo comprendido entre febrero 2017 - diciembre 2019, se incluyeron pacientes que asociaban hipotiroidismo, se excluyeron aquellos pacientes con otras variantes de cariotipo no incluidas en el estudio.

Resultados: Fueron un total de 1375 pacientes con hipotiroidismo y 516 pacientes con síndrome de Down, de estos 108 presentaron hipotiroidismo (20.9%); El número correspondiente a pacientes mujeres fue 50 (46.2%) y 58 a hombres (53.7) %. De los 108 pacientes, 95 (87.9 %) correspondió a hipotiroidismo adquirido y 13 pacientes (12 %) hipotiroidismo congénito.

SUMMARY

Objective: Patients with Down syndrome have a higher risk than the general population of presenting hypothyroidism, with the clinical picture being nonspecific in most cases. With the early identification of this pathology, timely treatment and prevention of damage in the short, medium and long term is intended. Therefore we conducted this study to determine the prevalence of hypothyroidism in patients with Down syndrome.

Method: This was a retrospective cross-sectional descriptive observational study, the study universe corresponded to records of patients with Down syndrome who attended the outpatient clinic at the Hospital para el Niño de Toluca from the period between February 2017 - December 2019, Patients who associated hypothyroidism were included, those patients with other karyotype variants not included in the study other than the three mentioned were excluded.

Results: There were a total of 1375 patients with hypothyroidism and 516 patients with Down syndrome, of these 108 had hypothyroidism (20.9%); The number corresponding to female patients was 50 (46.2%) and 58 to males (53.7) %.

1. MARCO TÓERICO

El síndrome de Down (SD), es la cromosomopatía congénita más común entre los recién nacidos vivos, aunque el fenotipo es variable, existen características clínicas, que nos hacen sospechar el diagnóstico: braquicefalea, hipotonía, fisuras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, manchas de Brushfield, microtia, puente nasal plano, cuello corto con piel redundante en nuca, pliegue palmar transverso, clinodactilia así como presencia de un espacio amplio, acompañado de un surco plantar profundo, entre el primer y segundo dedo del pie; además constituye la causa genética más frecuente de discapacidad intelectual^(1, 2,3). El dato antropológico más antiguo que se conoce del SD tiene su origen en el hallazgo de un cráneo sajón que se remonta al siglo VII d.C, de morfología característica. En el siglo XV, Andrea Montegna, autor de la pintura "La virgen y el niño", representó a uno de ellos con fascies Down. El cuadro de Sir Joshua Reynolds pintado en 1773, titulado "Lady Cockburn y sus hijos", muestra a un niño con rasgos faciales característicos del SD.⁽⁴⁾

Fue descrito como una entidad nosológica, por primera vez, por el médico inglés John Langdon Haydon Down en 1866, estudiando sus características físicas, considerando que se trataba de un retroceso a un tipo racial más primitivo; por el aspecto oriental de los ojos los consideró como mongoles, (personas nómadas procedentes de la región central del reino de Mongolia), catalogándola como una raza primitiva y poco evolucionada, de ahí surge el término idiocia mongólica o mongolismo. Fue en el año 1965 cuando la Organización Mundial de la Salud, aprueba llamarlo síndrome de Down^(4,5). En 1937 Turpin, asoció al SD con una anomalía cromosómica, más tarde en 1959, Lejeune, Gautrier y Turpin, demostraron que el síndrome de Down, era provocado por un cromosoma extra.^(4, 5,6)

A nivel mundial, su prevalencia oscila en 1 de cada 730 nacimientos vivos⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud estima una prevalencia mundial de 1 en cada 1,000 recién nacidos vivos; Los Centros para el control y la prevención de enfermedades, reportan una prevalencia de 6000 nacimientos anuales.⁽⁷⁾ El Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas (RYVEMCE) informó una prevalencia de 3.55 por 10 000 nacimientos ó 1 de cada 710 recién nacidos vivos, en el periodo 2009-2013 en la población mexicana.^(8, 9,10); La Secretaría de Salud estima una prevalencia de 1 en 650 recién nacidos vivos en México⁽¹¹⁾. Además la prevalencia aumenta exponencialmente con la edad materna avanzada.^(12,13)

Las anomalías cromosómicas, se deben a un cambio, en el número normal de cromosomas o un cambio en la estructura de un cromosoma, pueden involucrar uno, dos, o, más cromosomas, así como solo una parte de del mismo, o el cromosoma completo. El número diploide normal, de cromosomas en humanos es de 46. Existen 23 pares de cromosomas, con 22 pares de autosomas y dos

cromosomas sexuales, el X y el Y. Las mujeres tienen dos cromosomas X (46, XX), mientras que los hombres tienen una X y un cromosoma Y (46, XY). Las cromosomopatías se clasifican en alteraciones numéricas y estructurales; siendo las numéricas de tipo aneuploidias las más frecuentes en el síndrome de Down, representando la trisomía 21 regular (47,+ 21) el 95% de los casos, existiendo otras variantes como son: mosaicos (47, + 21/46) en el 2 % de los casos, traslocaciones robertsonianas en el 3-4 % de los casos y otras (fig. 1).^(1,7)

Figura 1. Variaciones citogenéticas

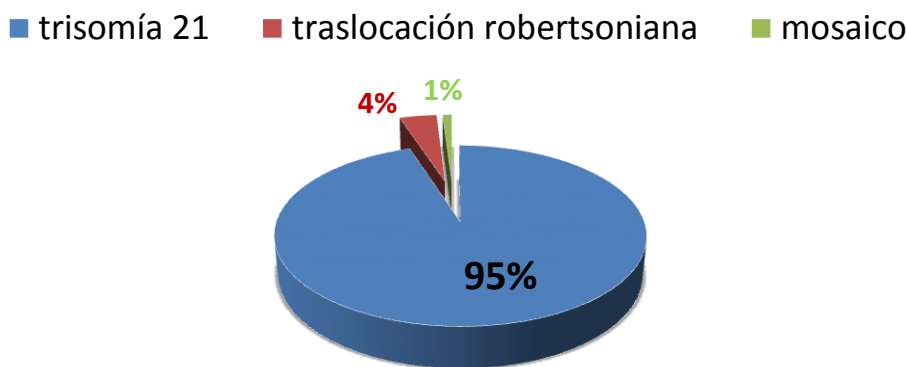


Figura 1. Variantes del síndrome de Down por cariotipo. La trisomía 21 es la variante más frecuente.

La incidencia de aneuploidias incrementa con la edad materna, pero puede afectar a mujeres de cualquier edad; existe una excepción, la edad avanzada no se considera factor de riesgo en una traslocación robertsoniana; otros factores que incrementan el riesgo de aneuploidías, incluyen el antecedente de una aneuploidía fetal o malformaciones fetales en embarazos previos.

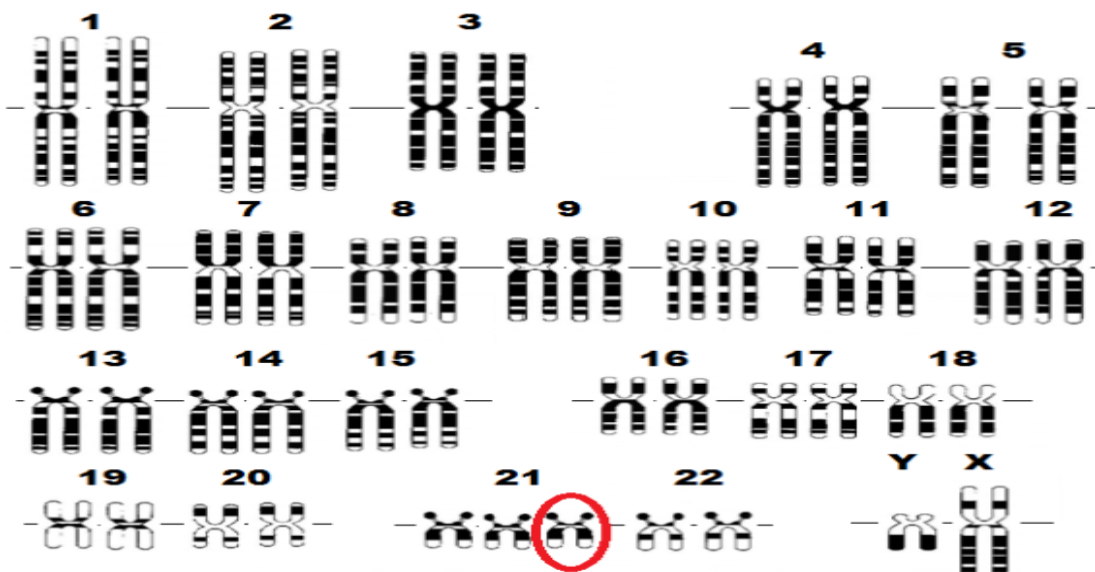
El SD es una alteración genética en la que hay una modificación en el número total de cromosomas, existiendo 47 en lugar de 46. Durante el proceso meiótico pueden originarse las tres posibles alteraciones que lleven a la presentación de un síndrome de Down: trisomía simple, translocación y mosaicismo, antes mencionadas.^(7,13)

1. La trisomía simple: significa que la persona afectada tiene tres copias del cromosoma 21, en lugar de dos, afectando todas las células del organismo(Fig.2).
2. Translocación robertsoniana: para entender este proceso, es necesario recordar que los cromosomas acrocéntricos se caracterizan por tener sus centrómeros muy cerca de un extremo del cromosoma, que simulan brazos cortos muy pequeños, los cromosomas que tienen ésta característica son el 13, 14, 15, 21 y 22. Las translocaciones cromosómicas surgen del

desplazamiento, de un segmento de un cromosoma, a un cromosoma diferente. Estas pueden ser:

- a) Traslocaciones recíprocas: cuando dos cromosomas diferentes intercambian segmentos entre sí.
- b) Traslocaciones robertsonianas: por sus peculiaridades, este tipo de translocación solo se da entre cromosomas acrocéntricos, cuando un cromosoma completo, se adhiere a otro cromosoma (Fig.3 y 4).

Figura 2. Cariotipo de síndrome de Down (Trisomía simple)



Se pueden apreciar las tres copias del cromosoma 21 (trisomía 21); si solo algunas células del cuerpo se afectaran, se hablaría de mosaico.

Figura 3. Cariograma de traslocación robertsoniana (14,21)

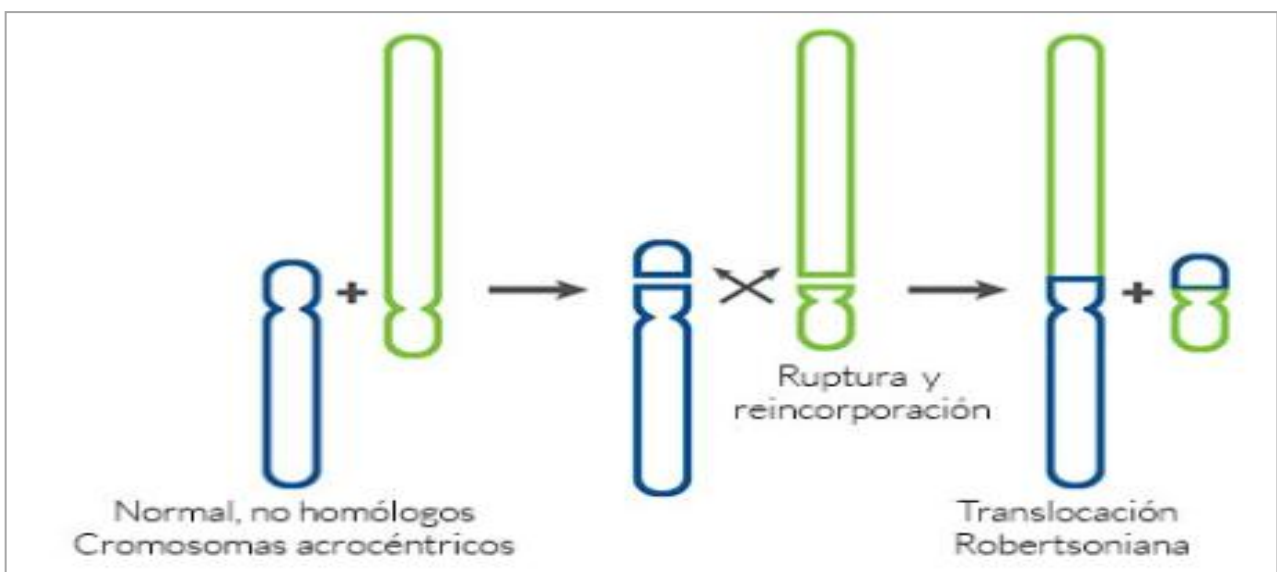
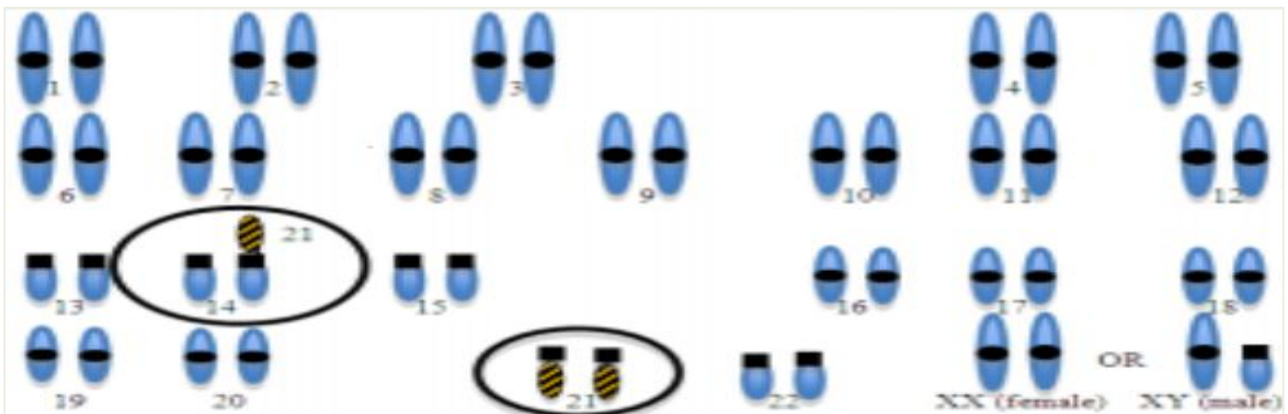


Figura 3. Traslocación robertsoniana. Ocurre cuando dos cromosomas acrocéntricos se juntan y forman un nuevo cromosoma. Fuente: Diagnóstico y tratamiento reproductivo. REPROTEC, ¿Qué son los reordenamientos cromosómicos? ⁽¹⁴⁾

Figura 4. Cariograma de traslocación robertsoniana (14,21)



Se señalan en un círculo los cromosomas acrocéntricos: 13, 14, 15, 21 y 22.

Fuente: Massachusetts General Hospital. Síndrome De Down Por Translocación.

- c) El mosaico sucede cuando una copia adicional del cromosoma 21 se encuentra presente en algunas, no todas, las células del organismo. Por tanto habrán células con 46 cromosomas y otras con 47 cromosomas (Fig. 2).

Cuadro clínico:

Aunque el fenotipo es variable, de acuerdo a la Asociación Americana de Pediatría, los hallazgos físicos más comunes, casi universales, que nos hacen sospechar en el diagnóstico de SD son: braquicefalea, hipotonía, fisuras palpebrales oblicuas, pliegues epicánticos, manchas de Brushfield, microtia, puente nasal plano, cuello corto con piel redundante en nuca, pliegue palmar transverso, clinodactilia, así como un amplio espacio, a menudo con un surco plantar profundo, entre el primer y segundo dedo del pie (signo de la sandalia) (Fig. 5, 6 y 7).^(15, 16, 17)

Figura 5. Características clínicas del síndrome de Down.



A: puente nasal amplio y plano, epicanthos, hipertelorismo aparente, protuberancia de la lengua, piel marmorada, en una niña de 2 años con síndrome de Down. B: Pliegue palmar único.

Fuente: De Camila K Janniger, manifestaciones dermatológicas de síndrome de Down, Medscape.

Características dismórficas:

- Cabeza y cuello: braquicefalia, leve microcefalia, occipital aplanado, y cuello corto, con piel redundante en región cervical, principalmente en el periodo fetal y neonatal.
- Cara: fisuras palpebrales ascendentes, pliegues epicánticos, manchas de Brushfield, nariz pequeña, puente nasal plano, microtia, boca pequeña con protrusión lingual, surcos linguales.
- Extremidades: manos pequeñas y cuadradas con metacarpianos y falanges cortas (braquidactilia) y clinodactilia por hipoplasia de la falange media del 5º dedo, pliegue palmar transversal (o surco palmar único), displasia de cadera,
- Piel: Puede observarse livedo reticularis (cutis marmorata) de predominio en extremidades inferiores, la piel se vuelve seca e hiperqueratósica.
- Etapa neonatal: lo característico es la hipotonía, llanto agudo y entrecortado; el reflejo del Moro, puede no estar presente o ser débil. (Fig.6, 8).^(15,16,17)

Figura 6. Hipotonía



Fuente: de Bernardita Suárez. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia.

Figura 7: Pies planos por laxitud capsulo ligamentosa y Espacio amplio entre primer y segundo dedos.



Fuente: de A. Alarcón Zamora. Trastornos ortopédicos en niños con SD.

Figura 8. Recién nacido con síndrome de Down.



A: recién nacido de término. B: recién nacido prematuro. Hallazgos clínicos en recién nacidos con síndrome de Down: fascies facial plana, puente nasal ancho y plano, pliegues epicánticos, fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, y protrusión lingual. Fuente: de KathrynKostermaier. Diagnóstico y características clínicas del síndrome de Down.⁽¹⁵⁾

El paciente pediátrico con SD, presenta múltiples afecciones médicas que involucran distintos órganos y sistemas, la Academia Americana de pediatría refiere las siguientes: deterioro cognitivo en la mayoría de los pacientes, con grado variable de coeficiente intelectual; pérdida auditiva (75%); apnea obstructiva del sueño (50% –79%); otitis media (50% –70%); patología ocular (60%), incluidas cataratas (15%) y errores refractivos graves (50%); defectos cardíacos congénitos (50%); disfunción neurológica (1% - 13%); atresias gastrointestinales (12%); luxación de cadera (6%); enfermedad tiroidea (4% –18%) y con menos frecuencia, trastorno mieloproliferativo transitorio (4% –10%) , leucemia (1%) y enfermedad de Hirschsprung (1%) (Tabla 1).⁽¹⁶⁾

Tabla 1. Patología más común asociada en pacientes con síndrome de Down.

Condición clínica	Porcentaje
Problemas auditivos	75%
Problemas visuales	60%
Cataratas	15%
Errores de rarefacción	50%
Otitis media aguda	50-70 %
Apnea obstructiva del sueño	50-70 %
Cardiopatías congénitas	40-50%
Hipodontia, problemas de dentición	23%
Atresia gastrointestinal	12 %
Patología tiroidea	4-18%
Crisis convulsivas	1-13%
Patología hematológica	
- Anemia	3 %
- Deficiencia de hierro	10%
- Patología mieloproliferativa transitoria	10%
- Leucemia	1%
Enfermedad celiaca	5%
Inestabilidad atlantoaxial	1-2%
Autismo	1%
Enfermedad de Hirschprung	Menos de 1%

Fuente: Asociación Americana de Pediatría, 2011.

- **Discapacidad intelectual:**

La mayoría de los pacientes con SD tienen deterioro cognitivo, el grado de deterioro cognitivo es variable, puede ser leve (coeficiente intelectual de 50-70), moderado (coeficiente intelectual de 35-50), y ocasionalmente grave (coeficiente intelectual de 20-35).

El deterioro del desarrollo se hace evidente en el primer año de vida, en general, la edad promedio de la sedestación es a los (11 meses), gateo (17 meses) y marcha (26 meses) duplicando la edad de presentación esperada en un niño sano. La secuencia de desarrollo del lenguaje es la misma, aunque más lenta, con una edad promedio para la primera palabra a los 18 meses. El coeficiente intelectual disminuye durante los primeros 10 años de edad, alcanzando una meseta en la adolescencia que continúa hasta la edad adulta.

Los déficits cognitivos se encuentran principalmente en la morfosintaxis, la memoria verbal a corto plazo y la memoria explícita a largo plazo.

Los trastornos conductuales disruptivos, como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el trastorno de conducta / oposición o el comportamiento agresivo, son los más comunes; los trastornos psiquiátricos, que a menudo consisten en enfermedades depresivas mayores o comportamiento agresivo, afectan el 25.6 %. El autismo es una comorbilidad común de SD, que afecta hasta 1 %, de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría.^(15,16) La prevalencia de epilepsia en pacientes con SD es mayor que en la población en general, con tasas que varían entre el 1% y el 13% y una media del 5,5%; relacionada con anomalías estructurales y moleculares del cerebro y con complicaciones secundarias. También se sabe que poseen menos células que contienen gránulos de ácido γ -aminobutírico y una concentración mayor de glutamato que favorece un estado hiperexcitatorio. El síndrome de West con espasmos infantiles, es el síndrome epiléptico más común en los niños con SD.^(18,19)

- Enfermedad cardiovascular:

Aproximadamente la mitad de las personas con SD tienen cardiopatía congénita. De las cuales las más frecuentes son:

- Defecto septalatrioventricular completo : 37 %
- Defecto del tabique ventricular : 31 %
- Defecto septal atrial: 15 %
- Defecto septalatrioventricular parcial: 6 %
- Tetralogía de Fallot: 5 %
- Persistencia del conducto arterioso: 4 %
- Otros : 2%

La hipertensión pulmonar también es común, ocurre en el 28 % de los pacientes con SD.⁽¹⁵⁾

- Enfermedades Gastrointestinales:

Un 10-12 % nacen con malformaciones gastrointestinales que requerirán de abordaje quirúrgico. La atresia duodenal o estenosis, a veces asociada con el páncreas anular, es la lesión más característica.

La enfermedad de Hirschsprung es más común en el SD que en la población general, aunque el riesgo es inferior al 1%, con mayor riesgo de enfermedad celiaca con una prevalencia de 5-16%.

- Crecimiento:

El peso al nacer, la talla y el perímetro cefálico son menores en el SD. La talla media al nacer es de aproximadamente 0,5 desviaciones estándar menos que los recién nacidos sanos.

Talla baja: la tasa de crecimiento disminuye, especialmente en la infancia y la adolescencia, más pronunciada cuando existe cardiopatía congénita grave asociada.

La causa del retraso del crecimiento es desconocida. Se han notificado bajos niveles circulantes de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y disminución de la secreción de la hormona del crecimiento (HC) en algunos pacientes. Los niveles séricos de HC no son bajos en niños con SD, pero se ha demostrado una producción de HC endógena subóptima como resultado de la disfunción hipotalámica.

- **Obesidad:**

La prevalencia de obesidad es mayor en el SD que en la población general 45% en hombres y de 56% en mujeres; en general, el peso es menos de lo esperado para la talla en los lactante con SD y luego aumenta de manera desproporcionada, de modo que la mayoría de los niños son obesos entre los tres y cuatro años de edad.

- **Patología ocular:**

Los trastornos más comunes incluyen:

- Errores de refracción (miopía, hipermetropía, astigmatismo): 35 a 76 %
- Estrabismo: 25 a 57 %
- Nistagmo: 18 a 22 %
- Cataratas en 5% de los recién nacidos

- **Discapacidad auditiva:**

La otitis media es un problema frecuente, presente en el 50-70%; La pérdida auditiva congénita es más común en el SD, con una prevalencia del 15 %.

- **Problemas odontológicos:**

Los dientes tienden a ser pequeños (microdontia) y de implantación irregular, pudiendo presentar alteraciones en el número, en la forma y con retraso eruptivo. Desde el punto de vista de la patología oral, podemos encontrar una menor incidencia de caries dental que en población general, en cambio hay una mayor incidencia de enfermedad periodontal. La ausencia congénita de piezas dentales es común en el SD (23%), refiriéndose incluso hasta el 50%; comparado con la población general (2%).^(15, 16, 17, 19)

- **Trastornos pulmonares:**

De ellos destaca la apnea obstructiva del sueño (AOS) ocurre en al menos en el 50-70%de los casos, afectando también a los pacientes que no presentan obesidad. En lactantes se puede asociar a disfagia, enfermedad por reflujo gastroesofágico y cardiopatía congénita. La hipoxemia intermitente puede provocar hipertensión pulmonar y contribuir al deterioro neurológico.

- **Alteraciones dermatológicas:**

La mayoría de los niños con SD presentan trastornos cutáneos asociados, que se consideran benignos. Los más frecuentes son:⁽¹⁵⁾

- Hiperqueratosis palmoplantar: 41 %
- Dermatitis seborreica: 31 %
- Lengua fisurada o escrotal: 20 %
- Cutis marmorata: 13 %
- Lengua geográfica: 11 %
- Xerosis: 10 %
- Alopecia areata: 8 %
- Foliculitis (en adolescentes) 50-60%

Figura 8. Lengua fisurada



La lengua es grande e hipotónica en una cavidad bucal relativamente pequeña

Fuente: De E. Culebras Aienza. Alteraciones odonto-estomatológicas en el niño con síndrome de Down.

- Patología endocrinológica:

Los trastornos endocrinos, más frecuentes en el síndrome de Down incluyen disfunción tiroidea y diabetes.

Enfermedad de la tiroides: la Academia Americana de Pediatría reporta una prevalencia de patología tiroidea del 4-18%; el hipotiroidismo, constituye la patología más frecuente, puede ser congénito o adquirido; Los estudios de prevalencia muestran que los pacientes con SD tienen más probabilidades de desarrollar hipotiroidismo adquirido. La incidencia de hipertiroidismo varía de 0.07 a 2.5%.

Diabetes: el riesgo de diabetes tipo 1 parece aumentar en el SD. Los datos de un estudio holandés sugieren que el riesgo de diabetes tipo 1 es tres veces mayor en el SD que en la población general en niños hasta 11 años de edad. ^(15, 16, 17,21)

- Trastornos hematológicos:

Aproximadamente el 65% de los recién nacidos con trisomía 21 tienen policitemia, asociado a hipoxemia fetal crónica.

Los niños con SD a menudo también presentan anemia, macrocitosis, leucopenia, y trombocitosis.

El riesgo de leucemia es de 10 a 20 veces mayor en individuos con SD en comparación con la población general, con un aumento de la incidencia de leucemia mieloide aguda:

- Trastorno mieloproliferativo transitorio: también conocido como leucemia transitoria o mielopoyesis anormal transitoria, es una forma de leucemia que afecta casi exclusivamente a los recién nacidos con SD. La mayoría de los recién nacidos son asintomáticos, con una resolución espontánea del trastorno en dos a tres meses, sin embargo algunos pacientes desarrollan una enfermedad grave que incluye hidropesía fetal, hiperleucocitosis, insuficiencia hepática e insuficiencia cardiopulmonar.

- Leucemia megacarioblástica aguda: hasta el 26 % de los lactantes con leucemia transitoria desarrollaron posteriormente el subtipo M7 de leucemia mieloide aguda (LMA-M7), también conocida como leucemia megacarioblástica aguda.^(16,22)

- Reproducción:

Las mujeres con SD son fértiles y pueden quedar embarazadas; en cambio, casi todos los hombres con SD son infértiles, el mecanismo es el deterioro de la espermatogénesis.⁽¹⁶⁾

- Trastornos ortopédicos:

Los niños con SD suelen presentar alteraciones en su aparato locomotor, condicionadas por dos factores: hiperlaxitud cápsulo-ligamentosa e hipotonía muscular, que dan lugar a una gran movilidad articular. Como consecuencia de estos dos factores, encontramos frecuentemente las siguientes alteraciones:

- Subluxación atlanto-axoidea.
- Luxación de caderas uni - o bilateral.
- Escoliosis.
- Luxación recidivante de rótula.
- Pies planos-valgos laxos.
- Metatarso varo del primer dedo

Inestabilidad atlantoaxial: definida como la movilidad excesiva de la articulación del atlas (C1) y el eje (C2), puede conducir a una subluxación de la columna cervical. Aproximadamente el 13 % de las personas con SD son asintomáticos, mientras que la compresión de la médula espinal debido al trastorno afecta aproximadamente al 2%. El diagnóstico se realiza mediante radiografías laterales del cuello tomadas en posición neutral, flexión y extensión.

Algunos niños presentan ciertas anomalías constitucionales: clinodactilia, sindactilia, polidactilia, displasia acetabular e hipoplasia de odontoides.

^(15, 16,17, 23)

Diagnostico

El diagnostico del síndrome de Down es clínico, y se puede auxiliar por cariotipo, y otras técnicas de Biología molecular, como el FISH (hibridación fluorescente in situ).⁽¹⁵⁾

Cariotipo: El cariotipo es la organización de los cromosomas de acuerdo con el tamaño y la posición del centrómero. El número asignado a cada cromosoma está basado en el patrón de bandas Q. El análisis cromosómico requiere de células en metafase, para una mejor clasificación y evaluación de los cromosomas; la obtención de células en esta fase requiere de un tejido con gran número de células en división: los linfocitos de sangre periférica, los fibroblastos, las células del líquido amniótico y células de algunos tumores, las cuales deben ser cultivadas bajo ciertas condiciones in vitro para obtener un número suficiente de células en división. Las células empleadas para cultivo cromosómico deben ser capaces de crecer y dividirse rápidamente en el cultivo, siendo las más accesibles los leucocitos.

Una vez se obtienen células en proliferación activa, es posible detener células en metafase al inhibir la formación del huso acromático mediante el uso de la colchicina. Además, esta sustancia ayuda a la contracción de los cromosomas, hecho que permite una mejor delineación, un extendido más eficiente y un mejor análisis. Luego, las células son expuestas a solución salina hipotónica con el fin de asegurar la dispersión adecuada y la observación de los cromosomas dentro de la membrana celular, mediante la extensión en un portaobjetos para posteriormente ser coloreados y analizados al microscopio.⁽²⁴⁾

Hibridación In situ Fluorescente: o Hibridación *in situ* es una técnica que detecta secuencias de ácidos nucleicos en células o tejidos preservados mediante el empleo de una sonda marcada con un fluorocromo, la cual va dirigida hacia un lugar específico del cromosoma y que emite fluorescencia que puede ser observada por medio de un microscopio. La técnica de hibridación *in situ* se fundamenta en la capacidad que poseen los ácidos nucleicos para hibridarse entre sí, es decir, la existencia de determinada secuencia de ácido desoxirribonucleico (ADN) o ácido ribonucleico (ARN), que resulta complementaria con otra secuencia a través de puentes de hidrógeno formados entre las bases adenina- timina (ADN) o uracilo (ARN) y citosina-guanina (ADN y ARN). Al observar los cromosomas con un microscopio, un se puede encontrar la región donde el fragmento se ha unido al ADN debido al fluorocromo. Esta información revela así, la ubicación de ese fragmento de ADN en el genoma.

Un protocolo de la técnica de FISH incluye 4 pasos:

1. Fijación y permeabilización de la muestra
2. Hibridación
3. Lavado
4. Detección de las células marcadas a través del microscopio de epifluorescencia o confocal.

Antes de la hibridación, el cultivo, la muestra o tejido que contiene microorganismos deben ser fijados y permeabilizados para facilitar la penetración de la sonda fluorescente dentro de la célula y para proteger al ARN de la degradación por ribonucleasas endógenas. La hibridación es el proceso en el que a la muestra desnaturalizada se le añade la sonda de interés que se unirá a la secuencia escogida del ARNr. Pasado el tiempo de hibridación, las láminas son lavadas con agua destilada para remover la sonda que no se unió. Finalmente, se realiza la visualización de la muestra, la cual requiere de un microscopio de epifluorescencia equipado con diversos filtros para los diversos espectros de color.⁽²⁵⁾

La detección temprana de embarazos con alto riesgo de síndrome de Down es el objetivo principal en la etapa prenatal. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, recomiendan que a todas las mujeres embarazadas, se les ofrezca un examen de detección de aneuploidía antes de las 20 semanas de gestación. La detección de aneuploidía o las pruebas de diagnóstico deben ofrecerse a todas las mujeres al inicio del embarazo, idealmente en la primera visita prenatal, estando disponibles en todos los trimestres del embarazo.^(26,27) En la tabla 2 se resumen los marcadores bioquímicos y ultrasonográficos para el diagnóstico prenatal de síndrome de Down, considerando siempre la edad materna.⁽²⁸⁾

Tabla 2. Diagnostico prenatal de aneuploidias.

Trimestre	Marcadores Bioquímicos	Marcadores ultrasonográficos	Prueba no invasiva	Pruebas invasivas
1° *sem.7-14semanas de gestación (SDG), *recomendado a las 9 SDG aumenta la tasa de detección. * si se realizan por separado, se recomienda: PaPP-A: 8 SDG b-hCG: 13 SD	Duo-Test.: •Proteína plasmática asociada al embarazo tipo A (PaPP-A) • Fracción de la hormona gonadotrofina coriónica humana (b-hCG). Patológico: PaPP-A= ↓ b-hCG = ↑	•Translucencia nucal •Hueso Nasal •Ductus venoso •Ángulo maxilofacial amplio •Regurgitación tricuspídea.	•ADN fetal. A partir de las 9 SDG Indicaciones: 1) Tener 35 años o más al momento del parto 2) Datos ultrasonográficos sugestivos 3) Tamiz de primer o segundo trimestre sugestivo 4) Antecedente de hijos con trisomía 13, 18 y 21 5) Que alguno de los padres sea portador de una translocación robertsoniana que involucre a los cromosomas 13 o 21.	•Amniocentesis (÷ 16 y 20 SDG) •Biopsia de Vellosidades coriales (÷ 9 y 13 SDG) •Cordocentesis Indicaciones: 1) Edad materna mayor 2)Hallazgos ecográficos de una malformación mayor y dos o más malformaciones estructurales menores, 3)Tamiz bioquímico alterado 4)Tamiz ecográfico alterado. Tienen el objetivo de obtención de muestras para realizar el estudio citogenético y obtener el cariotipo fetal el cual ofrece el diagnóstico definitivo.
2° *Entre semana 15 y 20.	Triple cuádruple marcador: Triple: •alfa-fetoproteína (AFP), •Gonadotropina coriónica humana (βGCH) •Estríol (uE3) Cuádruple: + Inhibina A Patológico: AFP= ↓ βGCH =↑ uE3=↓ Inhibina= ↑	o Ultrasonido estructural: •Pliegue nucal •Foco cardiaco ecogénico •Fémur corto (debajo de percentil 5 para edad gestacional) •Húmero corto (debajo de percentil 5 para edad gestacional) •Pielectasia bilateral •Intestino hipercogénico •Malformación mayor.		

Fuente: Diagnóstico prenatal del síndrome de Down. (28,29, 30,31)

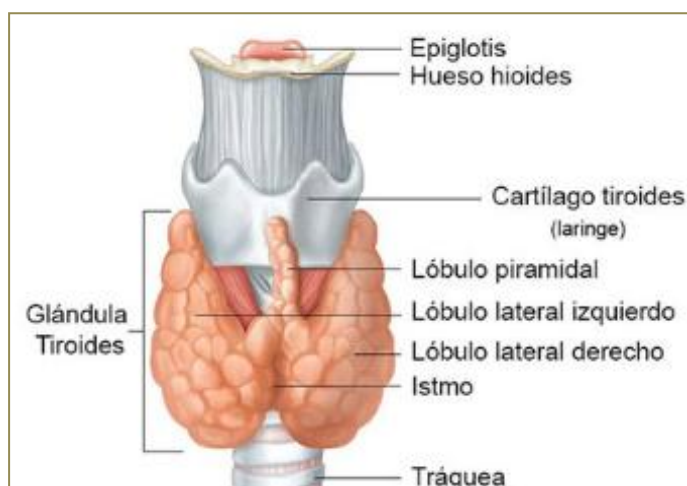
TIROIDES

Anatomía

La palabra “tiroides”, proviene del griego, thyreoeides, que significa “escudo”, y de eidos, que es sinónimo de “forma”.⁽³²⁾

La tiroides es una glándula situada en la parte anterior del cuello, consta de dos lóbulos unidos por un istmo, el cual cruza la línea media de la tráquea superior, específicamente en los anillos traqueales segundo y tercero. En su posición anatómica, la glándula tiroides se encuentra posterior a los músculos esternotiroideo y esternohioideo, envolviendo el cartílago cricoides y los anillos traqueales. Se localiza por debajo del cartílago tiroideo laríngeo, que corresponde típicamente a los niveles vertebrales C5-T1. La tiroides se adhiere a la tráquea mediante el ligamento suspensorio lateral o ligamento de Berry. Este ligamento conecta cada uno de los lóbulos tiroideos con la tráquea.^(33,34) La glándula tiroides puede tener un lóbulo piramidal que se extiende superiormente desde el istmo, considerándose un remanente vestigial del conducto tirogloso, presentándose en el 28% al 55% de las personas. Con mayor frecuencia, el lóbulo piramidal se originará en el lado izquierdo de la tiroides. Además de un lóbulo piramidal, existe una amplia variedad de variaciones morfológicas. El istmo puede ser grande, estrecho o completamente ausente. Los lóbulos laterales pueden variar en tamaño y simetría.^(33,34)

Figura 6. Tiroides



Anatomía normal de glándula tiroides. El lóbulo piramidal o (pirámide de Lalouette), estructura que se forma como esbozo tiroideo. Fuente: Hospital Eugenia Victoria Cruz Roja, España. Hipotiroidismo, 2018.

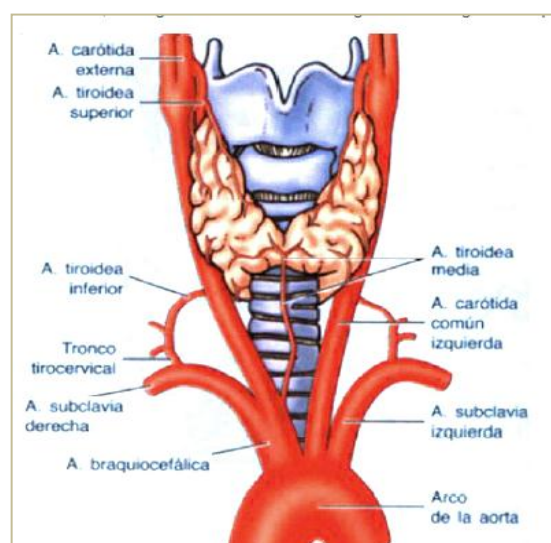
Irrigación

La tiroides se considera una estructura muy vascularizada. Recibe sangre de las arterias tiroideas superior e inferior. La arteria tiroidea superior es la primera rama de la arteria carótida externa, la arteria tiroidea superior se ramifica. El tronco tirocervical surge de la arteria subclavia y da lugar a tres ramas, una de las cuales es la arteria tiroidea inferior. La arteria tiroidea inferior se ramifica, la rama más grande de la arteria tiroidea inferior es la rama cervical ascendente. En el 10% de la población, hay una arteria adicional conocida como la arteria tiroidea ima, media o de Neubauer. Esta arteria tiene un origen variable que incluye el tronco braquiocefálico, el arco aórtico, la carótida común derecha, la subclavia, la arteria pericardiacofrénica, el tronco tirocervical, o la arteria torácica interna.

Drenaje venoso

La glándula tiroides se drena a través de las venas tiroideas superior, media e inferior. Las venas tiroideas media y superior siguen una ruta tortuosa y eventualmente drenan en la vena yugular interna a cada lado del cuello. El drenaje de la vena tiroidea inferior puede ingresar a las venas subclavia o braquiocefálica. El drenaje linfático de la glándula tiroides afecta los ganglios cervicales profundos inferiores, prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales. Los paratraqueales y los ganglios cervicales profundos inferiores, específicamente, reciben drenaje linfático del istmo y los lóbulos laterales inferiores. Las porciones superiores de la glándula tiroides drenan en los ganglios pretraqueales y cervicales superiores.⁽³⁴⁾

Figura 10. Irrigación de la tiroides



Fuente: Susana Scarone. Embriología, anatomía y fisiología de la glándula tiroides, abril 2017.

Nervios

El sistema nervioso autónomo inerva principalmente la glándula tiroides. El nervio vago proporciona las fibras parasimpáticas principales, mientras que las fibras simpáticas se originan en los ganglios inferior, medio y superior del tronco simpático.

Embriología

La glándula tiroides deriva embriológicamente de dos orígenes: uno endodérmico medial, que produce la mayor parte del parénquima tiroideo, y de dos laterales, que derivan de la cuarta bolsa faríngea y que contribuyen a formar la masa tiroidea en 1 a 30%. Entre la tercera y la cuarta semana del desarrollo embrionario la glándula tiroides aparece en el piso faríngeo entre el tubérculo impar (el cual se convierte en los dos tercios anteriores de la lengua) y la eminencia hipobranquial, como una proliferación de endodermo. En su desarrollo embriológico la glándula tiroides desciende como un divertículo bilobulado a través del conducto tirogloso, desde una invaginación en el foramen caecum (que está en la base de la lengua) hacia la pared traqueal anterior, donde alcanza su posición final en la séptima semana. Hacia el final de la migración los primordios laterales se disocian de la porción caudal de la cuarta bolsa faríngea y del último (cuerpo branquial, que contiene células C parafoliculares o neuroectodérmicas, para migrar medialmente y unirse al resto de la glándula tiroides. Los folículos tiroideos se ven histológicamente en la semana 10. ^(33, 34,35)

Una falla en el descenso o una migración incompleta del tejido tiroideo medial, puede ocasionar ectopia en la línea media o cerca de ella, como las tiroides ectópicas linguales o en el conducto tirogloso. La prevalencia de una tiroides ectópica es de 1 por cada 100,000 a 300,000 individuos y ocurre en 1 por cada 4,000 a 8,000 pacientes con enfermedad tiroidea; el sitio más común es en la base de la lengua "tiroides lingual ectópica". ^(34,35)

Fisiología

Con respecto a la función tiroidea en el periodo embrionario, la síntesis de tiroglobulina se puede detectar a las 4 semanas de gestación, la captación de yodo a las 8 a 10 semanas, la síntesis y secreción de T4 y, en menor medida, T3 a las 12 semanas. Las neuronas hipotalámicas contienen hormona liberadora de tirotropina a las 6 u 8 semanas, el sistema vascular pituitario-portal comienza a desarrollarse a las 8 a 10 semanas y la secreción de la Hormona Estimulante de la Tiroides (HET) se puede detectar a las 12 semanas. La maduración del eje hipotalámico-hipofisario-tiroideo ocurre durante la segunda mitad de la gestación, pero la retroalimentación del eje se complementa hasta el primer o segundo mes de vida postnatal. ⁽³⁶⁾

El patrón de cambios durante la gestación es el siguiente:

- Durante el primer trimestre, la T4 total en la circulación es de origen materno. Las concentraciones séricas fetales de T4 aumentan de una media de aproximadamente 2 mcg / dL (26 nmol / L) a las 12 semanas a 10 mcg / dL (128 nmol / L) a término.
- Las concentraciones de T4 libre en suero fetal también aumentan progresivamente, desde un valor medio de aproximadamente 0.1 ng / dL (1.3 pmol / L) a las 12 semanas hasta 2 ng / dL (25.7 pmol / L) a término.
- Las concentraciones de T3 en suero fetal aumentan de aproximadamente 6 ng / dL (0.09 nmol / L) a las 12 semanas a 45 ng / dL (0.68 nmol / L) a término.
- Las concentraciones séricas de TSH aumentan gradualmente de aproximadamente 4 mUI / L a las 12 semanas a 8 mUI / L a término.^(33,36)

Durante la gestación, las necesidades de yodo materno se incrementan. El yodo ingerido por la embarazada debe ser suficiente para la síntesis de las hormonas tiroideas, para sus necesidades propias y las del feto en desarrollo, constituyendo la única fuente de hormonas y yodo para el feto durante el embarazo; el yodo se transfiere a través de la placenta. Para satisfacer las necesidades de yodo del feto, la ingesta recomendada de yodo para una mujer es mayor durante el embarazo (250 a 300 mcg diarios) en comparación con las mujeres no embarazadas (150 mcg diarias).⁽³³⁾ La deficiencia de yodo en el periodo neonatal puede producir: hipotiroidismo, hipotiroxinemia, y bocio. La lactancia materna es la fuente esencial para el aporte de yodo. A partir de los seis meses, periodo establecido de culminación de la lactancia materna exclusiva, por la Organización Mundial de la Salud⁽³⁷⁾ y hasta los tres años, es cuando el aporte de yodo puede ser deficiente al dejar de consumir leche enriquecida y muy escasa cantidad de sal.

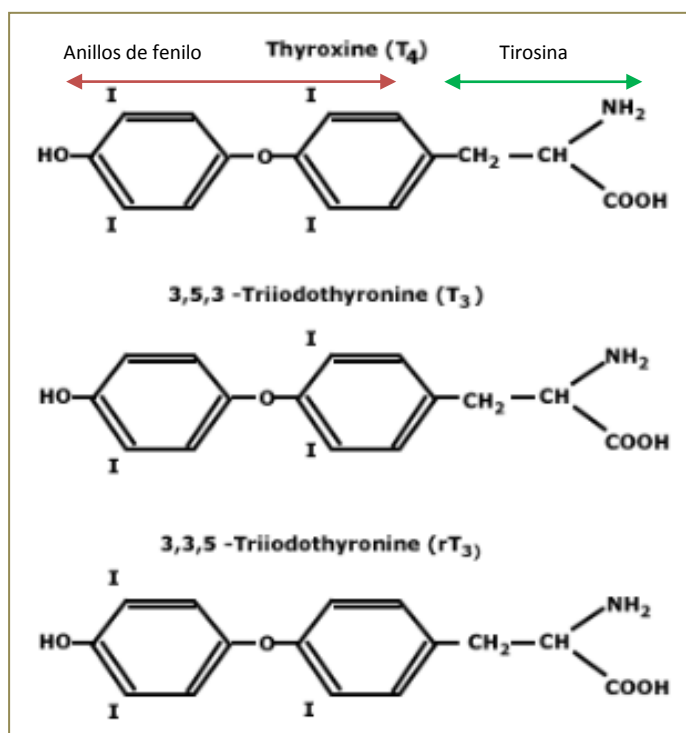
La concentración total de tiroxina sérica del cordón y talón, así como de tiroxina libre son proporcionales al peso al nacer o a la edad gestacional. La concentración sérica de T4 en el cordón promedia 5.4 mcg / dL (70 nmol / L) en lactantes con menos de 1000 gr y 6.3 mcg / dL (81 nmol / L) en lactantes nacidos con menos de 30 semanas de gestación. Al igual que en los recién nacidos a término, las concentraciones séricas de T4 caen dentro de la primera semana de vida en los recién nacidos prematuros de bajo peso al nacer. Esta caída es mayor en los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, recién nacidos prematuros, en quienes el aclaramiento de T4 es más rápido. Después de la primera semana, las concentraciones séricas de T4 y T3 aumentan gradualmente en los lactantes más prematuros (nacidos entre las 23 y 27 semanas de gestación). En los lactantes menos prematuros (30 a 35 semanas de gestación), la T4 sérica aumenta y alcanza su punto máximo a los siete días, y luego desciente. Lo que significa que

los recién nacidos prematuros pueden cursar con una hipotiroxinemia fisiológica, sin embargo, aunque no existen lineamientos establecidos, se refiere una mejoría en las puntuaciones del test Bayley, del desarrollo cognitivo, en niños nacidos prematuros tratados.^(36,39)

Biosíntesis de hormonas tiroideas

Existen dos hormonas tiroideas biológicamente activas: tiroxina (T4) y 3, 5,3'-triyodotironina (T3). Están compuestos por un anillo de fenilo unido a través de un enlace de éter a una molécula de tirosina. Ambos tienen dos átomos de yodo en su anillo de tirosina (interior). Se diferencian en que T4 tiene dos átomos de yodo en su anillo de fenilo (exterior), mientras que T3 tiene solo uno. El compuesto formado si un átomo de yodo se elimina del anillo interno de T4 es 3,3', 5'-triyodotironina (T3 inversa [rT3]), que no tiene actividad biológica⁽³⁹⁾(Fig.9).

Figura 9. Estructura química de hormonas tiroideas.



Fuente: de Douglas S Ross. Síntesis y fisiología de las hormonas tiroideas, 2020.

T4 es únicamente producto de la glándula tiroides, mientras que T3 es un producto de la tiroides y de muchos otros tejidos, en donde se produce por desyodación de T4. La glándula tiroides contiene grandes cantidades de T4 y T3 incorporadas en la tiroglobulina, la proteína dentro de la cual las hormonas se sintetizan y almacenan. Al almacenarse de esta manera, T4 y T3 pueden secretarse más rápidamente que si tuvieran que sintetizarse.⁽³⁹⁾

El yodo es esencial para la producción y la función normal de la tiroides. El cuerpo no produce yodo, por lo que es un componente esencial de la dieta, El yodo está presente en forma natural en el suelo y el agua de mar. El yodo se encuentra en varios alimentos ^(40,41)(Tabla 3).

Tabla 3. FUENTES COMUNES DE YODO EN LA DIETA

- Pan
- Queso
- Leche de vaca
- Huevos
- Yogurt congelado
- Helado
- Multivitaminas que contienen yodo
- Sal de mesa yodada
- Pescado de agua salada
- Algas marinas (incluyendo kelp y nori)
- Mariscos
- Leche de soja
- Salsa de soja
- Yogurt

Fuente: Deficiencia de Yodo. Asociación americana de tiroides.

La deficiencia de yodo puede producir bocio, hipotiroidismo y deterioro cognitivo, durante la gestación se asocia con abortos espontáneos, óbitos, parto prematuro y anomalías congénitas.

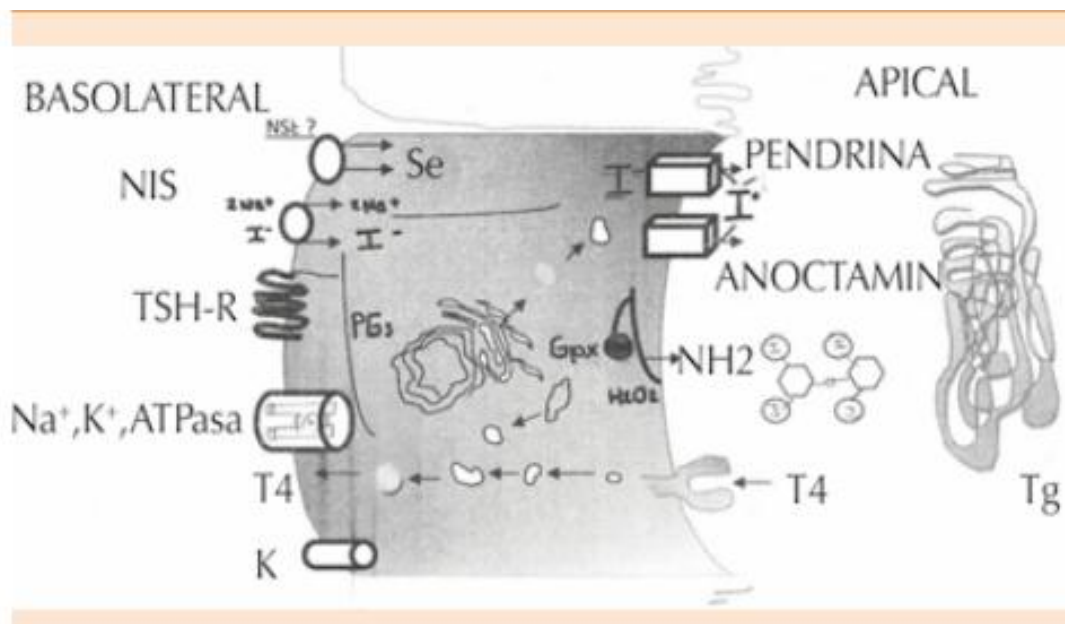
● La ingesta diaria recomendada de yodo es: lactantes de 0 a 6 meses, 110 mcg; lactantes de 7 a 12 meses, 130 mcg; niños de 1 a 8 años, 90 mcg; niños de 9 a 13 años, 120 mcg; adolescentes y adultos, 150 mcg; mujeres embarazadas, 220 mcg; mujeres lactantes, 290 mcg. Como el yodo se elimina del a través de la orina, la mejor manera de determinar si existe deficiencia de yodo en una población es medir la cantidad de yodo urinario. La deficiencia de yodo se define como una concentración media de yodo en la orina por debajo de 50µg/L. ^(33, 39,41)

A si mismo el selenio (Se) juega un papel en el metabolismo de las hormonas tiroideas. Las fuentes alimentarias son las nueces, los cereales, los pescados (sobre todo el atún), mariscos (langosta, cangrejos) y huevos. El Se funciona a través de su asociación con proteínas, llamadas selenoproteínas. Éstas actúan como mecanismo defensivo contra el estrés oxidativo, regulan la función tiroidea y el estado redox de la vitamina C y otras moléculas. La tiroides es el órgano que contiene la mayor cantidad de selenio por gramo de tejido de nuestro organismo; El aporte de selenio recomendado es de 1 µg por kilogramo de peso. Los efectos de la deficiencia de selenio en la función tiroidea normal no están bien descritos; sin embargo, se ha demostrado que la deficiencia de selenio exacerba tanto la enfermedad tiroidea autoinmune, como el cretinismo endémico.⁽⁴²⁾

Síntesis de hormonas tiroideas:

La compleja fisiología de la tiroides, involucra un proceso de biosíntesis y liberación hormonal en una serie de pasos: 1) incorporación del yodo a la glándula tiroides; 2) síntesis de tiroglobulina; 3) incorporación del yodo a las tiroglobulinas; 4) liberación de las hormonas tiroideas; 5) transporte, y 6) acción en los tejidos. Para esto es necesario un tirocito estructural y totalmente funcional, así como con el aporte adecuado de dos micronutrientes (yodo y selenio); además de tener transportadores sanguíneos y de membrana funcionales, ciertas proteínas, múltiples enzimas (Fig.10).

Figura 10. Célula tiroidea (tirocito)



NIS: simporte sodio-yodo; NSE: transportadores de selenio dependiente de sodio; PGs: proteína G estimulante; Gpx: glutatión peroxidasa; Tg: tiroglobulina. Fuente: de García-García Fisiología tiroidea.⁽⁴²⁾

Las hormonas tiroideas se sintetizan en la glándula tiroides, mediante los siguientes pasos (fig.10).

El yodo de la dieta se absorbe a nivel gástrico como yoduro y se distribuye rápidamente en el líquido extracelular, que también contiene yoduro liberado de la tiroides y por la desyodación extratiroidea de las yodotironinas. El yoduro abandona ésta zona mediante su transporte hacia la tiroides y su excreción urinaria. Cuando un individuo tiene reservas de yodo adecuadas, sólo se absorbe 10% del yodo ingerido, que tiene una vida media plasmática de 10 horas; el 70-80% de yodo almacenado se encuentra en la tiroides.^(36,39,40)

1.-Transporte de yoduro a la glándula tiroides: el yoduro se transporta a las células foliculares de la tiroides contra un gradiente químico y eléctrico. El transporte de yoduro está relacionado con el transporte de sodio, depende de la energía y es saturable y requiere metabolismo oxidativo. El transportador de yodo sódico es una proteína transmembrana intrínseca, ubicada en la membrana basolateral de las células foliculares tiroideas. Otros iones como el perclorato y el pertecnetato también son transportados a la tiroides por el mismo mecanismo y, por lo tanto, son inhibidores competitivos del transporte de yoduro .^(36, 39,40)

2.-Yodación de tirosilo: en las células foliculares de la tiroides, el yoduro se difunde rápidamente a la superficie apical de las células, donde es transportado por pendrina, un transportador de membrana yoduro - cloruro, a vesículas exocitóticas fusionadas con la membrana celular apical. En estas vesículas, el yoduro se oxida rápidamente y se une covalentemente a algunos de los residuos de tirosilo de la tiroglobulina. La oxidación del yoduro es catalizada por la peroxidasa tiroidea, en una reacción que requiere peróxido de hidrógeno. Esta enzima cataliza la yodación de aproximadamente el 10 %, de los residuos de tirosina de la tiroglobulina.^(36, 39,40)

3.- Acoplamiento de residuos de yodotirosilo de tiroglobulina: T4 se forma mediante el acoplamiento de dos residuos de diyodotirosina; T3 mediante el acoplamiento de una monoyodotirosina y una diyodotirosina, dentro de una molécula de tiroglobulina. Estas reacciones también son catalizadas por la peroxidasa tiroidea.

4.- Síntesis de tiroglobulina: la tiroglobulina es una glucoproteína de 660 kilodalton (kd) compuesta por dos subunidades idénticas, unidas de forma no covalente. Se encuentra principalmente en la luz de los folículos tiroideos. Se sintetiza y se glucosila en el retículo endoplásmico rugoso y luego se incorpora a las vesículas exocitóticas, que se fusionan con la membrana celular apical. Solo entonces los residuos de tirosina son yodados y acoplados para formar T4 y T3.El proceso de acoplamiento no es aleatorio. T4 y T3 se forman en regiones de la molécula de tiroglobulina con secuencias de aminoácidos únicas. La tiroglobulina normal contiene aproximadamente seis moléculas de monoyodotirosina, cuatro de diyodotirosina, dos de T4 y 0.2 de T3 por molécula.^(36, 39,40)

5.- Endocitosis de liberación de coloides y hormonas: para liberar T4 y T3, la tiroglobulina se reabsorbe en las células foliculares de la tiroides, en forma de gotitas coloides. Las gotas se fusionan con los lisosomas para formar fagolisosomas, en los que la tiroglobulina se hidroliza a T4, T3 y sus otros aminoácidos constituyentes, y parte de T4 se convierte en T3. Las hormonas se secretan en el líquido extracelular y entran en la circulación.^(36, 39,40)

6.- Reciclaje de yoduro: las yodotirosinas liberadas de la tiroglobulina, son desyodadas por la yodotirosina desyodinasasa. La mayor parte del yoduro se recicla para la síntesis de las hormonas tiroideas. Las mutaciones homocigotas en

DEHAL1, el gen que codifica la yodotirosina desyodinasas, dan como resultado una deficiencia de yodotirosina desyodinasas con hipotiroidismo hereditario, a veces severo y bocio.

7.- Secreción de tiroglobulina: diariamente se liberan aproximadamente 100 mcg de tiroglobulina tiroidea, constituyendo una pequeña fracción de los 25 mg que deben hidrolizarse para producir los 100 mcg (130 nmoles) de T4 que se secretan por día.

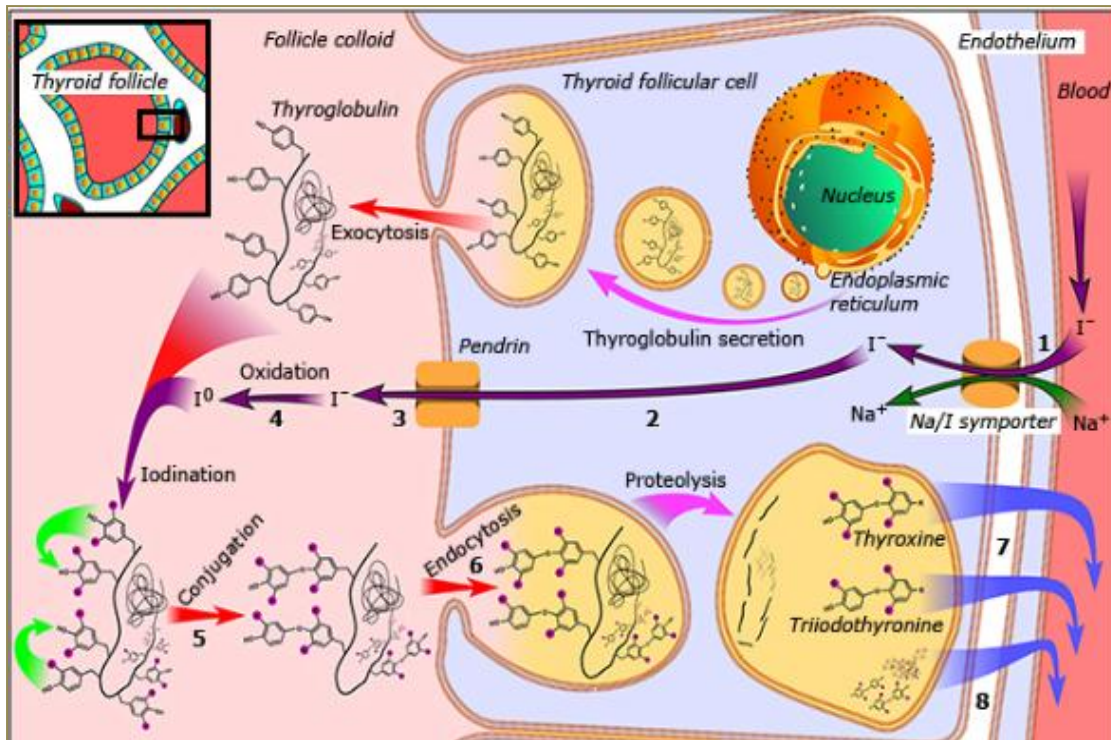
8.- Producción extratiroidea de T3: aproximadamente el 80 % de la T3 producida, está formada por 5'-desyodación (desyodación del anillo externo) de T4 en tejido extratiroideo. Esta reacción es catalizada por dos T4-5'-desyodinasas (tipo I y tipo II), que son, respectivamente, membrana plasmática y enzimas microsomiales, que requieren grupos sulfhidrilo reducidos como cofactor. El hígado y el riñón contienen abundante actividad desyodinasas. Estos órganos son la mayor fuente de T3 sérica, pero otra parte de T3 se produce en su mayoría, sino es que siempre en todos los tejidos.

Los dos tipos de T4-5'-desyodinasas (tipos I y II) se distinguen por su ubicación, propiedades bioquímicas y respuestas a estímulos fisiológicos.

- T4-5'-desyodinasas tipo I: es la enzima desyodadora predominante en el hígado, los riñones y la tiroides, es sensible al propiltiouracilo y se desyoda en el siguiente orden: rT3> T4> T3.

- T4-5'-desyodinasas tipo II: es la enzima desyodadora predominante en músculo, cerebro, glándula pituitaria, piel y placenta, no es inhibido por propiltiouracilo y desyoda T4> rT3. En general, en sujetos normales aproximadamente el 65 % de la T3 producida, de forma extratiroidea en suero, es probablemente contribuida por la desyodinasas tipo II y el 35 % por la desyodinasas tipo I. La proporción aportada por la enzima tipo II es mayor en el hipotiroidismo y menor en el hipertiroidismo. La rT3 se produce en sitios extratiroideos, mediante 5'-desyodación (desyodación del anillo interno) de T4 (tipo III T4-5'-desyodinasas). Esta enzima se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y sus propiedades son muy similares a las de la desyodinasas T4-5' tipo I. ^(36, 39,40)

Figura 11. Síntesis de hormonas tiroideas



La

la síntesis de la hormona tiroidea incluye los siguientes pasos, marcados con números en el diagrama anterior:

(1) Atrapamiento de yodo (I^-), por las células foliculares tiroideas. (2) Difusión de I^- hacia la superficie de las células. (3) Transporte de I^- al coloides folicular. (4) Oxidación de yoduro inorgánico a I^0 por la peroxidasa de tiroideas (POT), e incorporación de I^0 en residuos de tirosina con moléculas de tiroglobulina en el coloides folicular. DUOX2 y DUOX2 son necesarios para la generación de peróxido de hidrógeno, un sustrato para (POT). (5) Combinación de 2 moléculas de diiodotirosina (DIT) para formar T4 o de monoyodotirosina (MIT) con DIT para formar T3. (6) Captación de tiroglobulina del coloides en la célula folicular por endocitosis, fusión de la tiroglobulina con un lisosoma y proteólisis y liberación de T4, T3, DIT y MIT. (7) Liberación de T4 y T3 en la circulación. (8) Desyodación de DIT y MIT para producir tirosina. T3 también se forma a partir de la monoyodación de T4 en la tiroides y en los tejidos periféricos.

Fuente: Douglas S Ross, MD. Síntesis y fisiología de hormonas tiroideas, 2020.

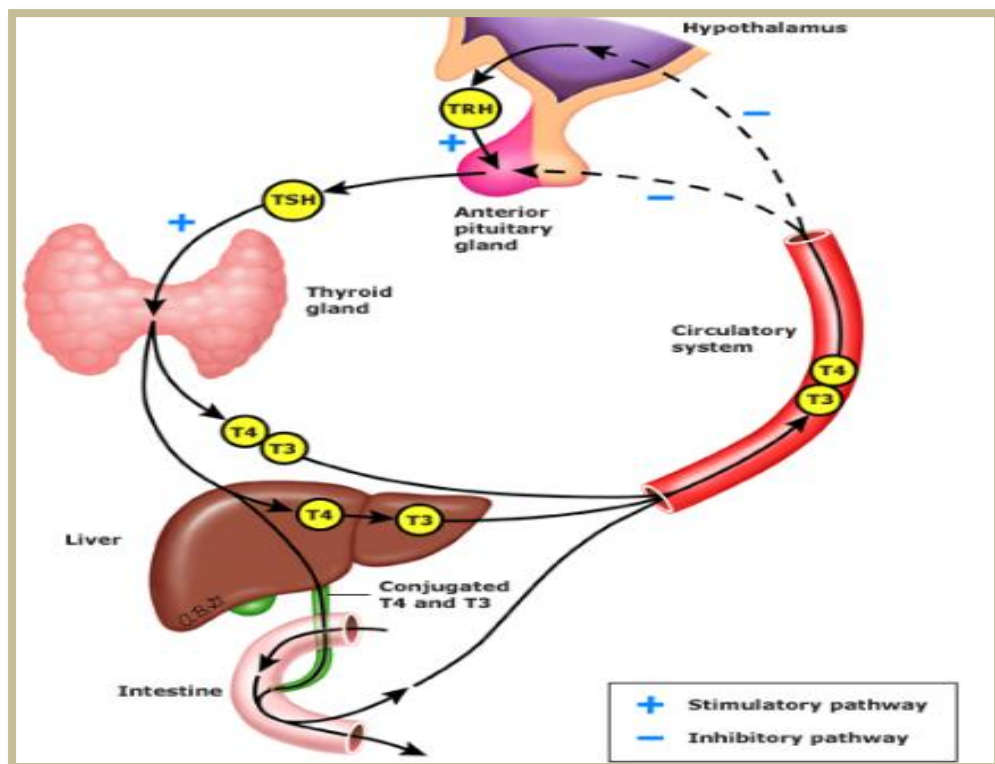
Más del 99.5% de la tiroxina (T4) y el 99.5% de la triiodotironina (T3) se unen a varias proteínas séricas, globulina de unión a tiroxina (GUT), transtiretina (TTR), anteriormente llamada prealbúmina de unión a tiroxina, albúmina y lipoproteínas. Para T4, aproximadamente el 75 % está unido a GUT, el 10 % a TTR, el 12 % a la albúmina y el 3 % a las lipoproteínas. Aproximadamente 0.02 %, o 2 ng / dL (25 pmol / L) de la T4 en suero es libre. Para T3, aproximadamente el 80 % está unido a GUT, el 5 % a TTR y el 15 % a albúmina y lipoproteínas. Aproximadamente 0.5 %, o 0.4 ng / dL (6 pmol / L), de la T3 en suero es libre. Debido a que la mayoría T4 y T3 séricas se encuentran unidas a proteínas de unión, los cambios en las concentraciones séricas de proteínas de unión, especialmente GUT, tienen un gran efecto en las concentraciones séricas totales de T4 y T3. Sin embargo, no alteran las concentraciones de hormonas libres o las tasas absolutas de metabolismo de T4 y T3. Mientras que la mayoría de las acciones de las hormonas tiroideas son debidas a la T3, la mayoría de la T3 proviene de la conversión de T4. La conversión de T4 a T3 ocurre de forma normal en pacientes hipotiroideos. La T3 tiene una vida media muy corta (24 horas), en comparación con la T4 que es mayor (7 días), lo que asegura un suministro continuo de T3. Con la administración exógena de T3, aparecen niveles séricos muy altos, posterior a la ingesta, manteniéndose así por un periodo corto tiempo, posteriormente los niveles disminuyen rápidamente. Esto implica la necesidad de tomar T3 varias veces al día, sin poder estabilizar los niveles de T3 en forma apropiada. Además, es imposible evitar los niveles excesivos de esta hormona

tiroidea, poco después de su ingesta, produciendo reacciones adversas, por lo que se opta por indicar levotiroxina T4, la cual al tener una vida media mayor, asegura un suministro continuo de T3. Las concentraciones de T4 y T3 libres en suero, son las que determinan la actividad biológica de las hormonas. Las proteínas de unión sirven para mantener las concentraciones de T4 y T3 libres de suero dentro de límites estrechos, pero aseguran que T4 y T3 estén disponibles de forma inmediata y continua para los tejidos. Estas proteínas, por lo tanto, tienen funciones de almacenamiento y buffer. ^(36, 39,40)

Proteínas tiroideas:

Globulina fijadora de tiroxina (GFT): es una glucoproteína de 54 kd sintetizada en el hígado, que tiene un sitio de unión para T4. La afinidad de TBG por T4 es muy alta, mientras que la de T3 es menor. La concentración sérica en sujetos normales es de aproximadamente 1.5 mg / dL (0.27 micromol / L), una cantidad capaz de unir aproximadamente 20 mcg de T4 (26 nmoles). Solo aproximadamente un tercio de la TBG sérica, contiene T4. Transtiretina (TTR): es una proteína tetramérica de 55 kd compuesta de cuatro subunidades idénticas, que se sintetiza en el hígado. Cada molécula de TTR tiene dos sitios de unión a T4; sin embargo, la ocupación de un sitio disminuye la afinidad del segundo sitio por T4. La afinidad de TTR por T4 (y T3) es menor que la de GFT. La concentración de TTR en suero es de aproximadamente 25 mg / dL (4.6 micromol / L), una cantidad que puede unir hasta 200 mcg de T4 (260 nmoles). Albúmina: la albúmina tiene uno y varios sitios de unión más débiles para T4. Hay cuatro isoformas de albúmina de unión a T4. Debido a que solo aproximadamente el 12 % de la T4 sérica se une a la albúmina, los cambios en las concentraciones de albúmina en suero, tienen poco efecto sobre las concentraciones de T4 en suero. ^(36, 39,40)

Figura 12. Eje hipotálamo – hipófisis - tiroides:



La producción de hormona tiroidea es regulada, como se indican a continuación:

1.- Regulación de la biosíntesis tiroidea y secreción de T4 y T3 por la hormona estimulante de tiroides (HET). La secreción de HET es inhibida por T4 y T3 y es estimulada por la hormona liberadora de tirotropina (HLT).

2.- Regulación de la conversión extratiroidea de T4 a T3 por factores nutricionales, hormonales y patologías.

La HET o tirotropina es una glucoproteína de 28 kD que es sintetizada y secretada por los tirotrofos o células tirotróficas de la hipófisis anterior o adenohipófisis. Se compone de subunidades alfa y beta unidas de forma no covalente, y contiene alrededor del 15 % de carbohidratos. La subunidad alfa es la misma que la de las hormonas luteinizante, hormona folículo estimulante y la gonadotropina coriónica humana. En contraste, la subunidad beta es única y por lo tanto determina la especificidad biológica de la hormona. La tasa de secreción de TSH en sujetos sanos varía de 75 a 150 mU / día (15 a 30 mcg / día, 0.5 a 1 nmol / día). La secreción de TSH es pulsátil, y las concentraciones séricas de TSH son de 50 a 100 % más altas al final del día. ^(36, 39,40)

La T4 y T3 inhiben la síntesis y liberación de HLT y HET. La inhibición de la síntesis se logra principalmente, mediante la inhibición de la transcripción de los genes de la subunidades de la HET. Las concentraciones séricas de HET disminuyen en las horas posteriores a la administración de T3 o T4 en pacientes hipotiroideos. Las concentraciones séricas de HET se elevan en 10 a 14 días después del cese de la terapia con T4 o T3 en pacientes con hipotiroidismo. La HLT se distribuye por todo el hipotálamo, pero su contenido es más alto, en la eminencia media y en los núcleos paraventriculares. Pequeñas cantidades, se encuentran en otras partes del sistema nervioso central y en la glándula pituitaria, el tracto gastrointestinal, los islotes pancreáticos y el aparato reproductivo, en donde su función se desconoce; se sintetiza como una proteína de 26 kd (proHLT); se metaboliza muy rápidamente y su vida media plasmática es de aproximadamente tres minutos. Estimula la secreción de la HET a través, de la activación mediada por el receptor de la vía de fosfolipasa C o fosfoinositida fosfolipasa C, que estimula la movilización de calcio, desde los sitios de almacenamiento intracelular. La estimulación crónica con HLT también aumenta la síntesis y la glucosilación de HET; otra de sus acciones es aumentar la actividad biológica de la HET. Su secreción es probablemente pulsátil, lo que explica la secreción pulsátil de la HET. El hipotiroidismo central se produce cuando la acción HLT está ausente. El papel fisiológico de la HLT es determinar, el punto de ajuste de la regulación de la secreción de HET, por las hormonas tiroideas. ^(36, 39,40)

Existen hormonas que interfieren en la secreción de la HET, estas incluyen a la somatostatina, dopamina y glucocorticoides.

- Las infusiones de somatostatina y octreótide, reducen en mínima cantidad las concentraciones séricas de HET, por lo que los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con octreótide, no se vuelven hipotiroideos.
- Las infusiones de dopamina, en dosis de 1 mcg / kg /minuto o más, causan una disminución rápida en las concentraciones séricas de HET; asociándose a hipotiroidismo central en pacientes de unidades de cuidados intensivos, que reciben tratamiento con dopamina.
- Por el contrario, las concentraciones séricas de HET aumentan, después de la administración de antagonistas de dopamina, como la metoclopramida, ejerciendo acción directa sobre la hipófisis.
- Los glucocorticoides inhiben la secreción de HET. En contraste, las disminuciones en la producción de cortisol, resultan en un aumento transitorio en las concentraciones séricas de TSH.

Mecanismo de acción de la HET: La hormona estimulante de la tiroides, estimula cada paso de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas por la tiroides. La HET también estimula, el metabolismo intermedio y la expresión de muchos genes en el tejido tiroideo, y causa hiperplasia tiroidea e hipertrofia. Sus acciones se inician por su unión, a receptores específicos de membrana plasmática. El receptor es una glicoproteína de 85 kd, la unión de la HET a sus receptores, activa la adenilil ciclasa, aumentando la formación de monofosfato de adenosina cíclico, que luego activa varias proteínas quinasas; también estimula la actividad de la fosfolipasa C en el tejido tiroideo, a través del mismo receptor, aumentando así el recambio de fosfoinositida, las concentraciones intracelulares de iones de calcio y la actividad de la proteína quinasa C. Otros factores que pueden estar involucrados en el crecimiento de la tiroides (formación de bocio) incluyen el factor de crecimiento similar a la insulina-1 y el factor de crecimiento epidérmico. Las células tiroideas producen y tienen receptores para estas sustancias.

La adecuada función y producción de hormonas tiroideas, impacta en el desarrollo del sistema nervioso central, durante la etapa fetal y postnatal en el paciente pediátrico, con daño incluso irreversible, manifestado por deterioro cognitivo; además de otras patologías, principalmente hipotiroidismo y talla baja.^(33, 36, 39,40)

HIPOTIROIDISMO

El hipotiroidismo es una patología que resulta de la disminución en la producción de hormonas tiroideas, la cual puede ser producto de una producción deficiente, por resistencia a su acción periférica, o por alteración de su metabolismo o transporte. El hipotiroidismo puede ser congénito o adquirido.^(33,43)

Hipotiroidismo congénito (HC)

El hipotiroidismo congénito es la deficiencia de hormonas tiroideas presente al nacimiento.

Prevalencia

La prevalencia mundial se estima en 1: 800 - 1: 10000 por cada recién nacido vivo; en México se estima en 1 de cada 2000-3000 recién nacidos vivos; presenta un predominio en mujeres, con una relación de 2-3:1, sin embargo, dichos estudios datan de hace más de 10 años.^(43, 44,45)

La Organización Mundial de la Salud reporta una incidencia de hipotiroidismo congénito en México 1:2,800.⁽⁴⁴⁾

La prevalencia en México más reciente publicada en el año 2018, fue de 7.3 por 10,000 recién nacidos vivos (1 caso de cada 1,373 recién nacidos vivos). La máxima frecuencia se observó en el estado de Durango (18.0 x 10,000 recién nacidos vivos) y la mínima se encontró en Tabasco (1.6 x 10,000 recién nacidos vivos). El hipotiroidismo congénito ha aumentado 1.8 veces en los últimos 14 años.⁽⁴⁵⁾

Etiología (tabla 4):

De acuerdo a la localización de la lesión, se clasifica en primario o secundario.

- a. Primario: resulta de una alteración en el desarrollo de la glándula tiroidea (disgenesia) o un trastorno en la biosíntesis de la hormona tiroidea (dishormonogénesis).
- b. Secundario o central: se origina por la deficiencia de la HET. La deficiencia congénita de ésta, comúnmente se asocia a hipopituitarismo.
- c. Periférico: se identifica como una categoría separada, resultante de defectos en el transporte, metabolismo o acción de hormonas tiroideas.

A su vez, en base al tiempo de evolución, el HC se clasifica en permanente y transitorio; El HC permanente se refiere a una deficiencia persistente de hormona tiroidea, que requiere tratamiento de por vida. El HC transitorio se refiere a una deficiencia temporal de hormona tiroidea descubierta al nacimiento, entidad que se caracteriza por la recuperación en la producción normal de hormona tiroidea, la recuperación al eutiroidismo generalmente ocurre en los primeros meses o años de vida.

El HC permanente puede clasificarse en HC permanente primario y secundario (o central); algunas formas de HC están asociadas con defectos en otros órganos; conocido como hipotiroidismo sintomático. La etiología subyacente de HC generalmente determinará si el hipotiroidismo es permanente o transitorio, primario, secundario o periférico, y si hay participación de otros órganos o sistemas.

- Hipotiroidismo congénito primario permanente (HCPP): es debido a anomalías en el desarrollo o migración de la glándula tiroides (disgenesia), se presenta en el 80-85% de los casos:
 - Esporádico, por disgenesia tiroidea (98%):
 - Agenesia: Es la ausencia de tejido tiroideo funcional (atireotia); se presenta en el 30-40%, se han identificado mutaciones no germinales en el gen que codifica PAX8.
 - Hipoplasia: Es un deficiente desarrollo de la glándula tiroides, el tejido existente se considera un esbozo tiroideo.
 - Ectopia: Se refiere a tejido funcional fuera del sitio habitual de localización, la ectopia más frecuente es la de localización "sublingual" 50- 60%.^(43,45,46)
 - Hereditario:
 - Las disgenesias familiares representan aproximadamente 2%, dado por mutaciones que afecten la embriogénesis, migración, diferenciación y crecimiento, las cuales causan alteraciones en la organogénesis de la glándula tiroides, aislada o asociada a defectos anatómicos extratiroideos a nivel renal o del tracto urinario como las mutaciones germinales en homeosecuencia emparejada-8. Otras mutaciones descritas se encuentran en el gen del factor de transcripción NKX2.1, también conocido como TTF-1 (factor de transcripción tiroideo tipo 1), que causa alteraciones en el desarrollo tiroideo, pulmonar y del cerebro anterior, el cual se manifiesta clínicamente por microcefalia, hipotonía, apraxia y retraso mental. Las mutaciones en el gen FOXE1, causan el síndrome de Bamforth caracterizado por atireotia, paladar hendido, atresia de coanas, epiglotis bífida y pelo con terminación en punta. Se han descrito mutaciones germinales en el gen que codifica para el receptor de la HET que alteran la organogénesis de la glándula tiroides, con presentación clínica desde una tiroides de tamaño casi normal hasta agenesia en relación con la pérdida de la función de este receptor. Una patología rara es la osteodistrofia hereditaria de Albright, también conocida como pseudohipoparatiroidismo, causada por mutaciones en la subunidad alfa estimuladora de la proteína G. Estos pacientes tienen HC por resistencia de HET.
 - Dishormonogénesis por defectos genéticos en la síntesis de hormonas tiroideas. Se presenta entre 15 y 20% de los casos de HC, la mayoría por herencia autosómica recesiva. Los defectos más comunes se localizan en el gen de la tiroglobulina tiroperoxidasa, transportador de Na-I; mutaciones en el gen de la pendrina causan el síndrome de Pendred, que se caracteriza por sordera neurosensorial bilateral, disfunción vestibular e hipotiroidismo primario acompañado de bocio difuso o multinodular.
 - Insensibilidad parcial a hormonas tiroideas. Son dos grupos, las localizadas a nivel de la membrana celular, como en el síndrome de Allan-Herndon-

Dudley, caracterizado por deficiencia intraneuronal de T3, por mutaciones en el MCT8, existirá un deterioro cognitivo grave. En el segundo grupo, el problema es a nivel de receptores, principalmente en el receptor β , las manifestaciones clínicas más comunes son: bocio, taquicardia sinusal, alteraciones en el aprendizaje y retraso en el neurodesarrollo. En el receptor tipo 1α de hormonas tiroideas, se describen mutaciones menos frecuentes, también se describen a nivel del metabolismo de las hormonas tiroideas, causadas por mutaciones en el gen de una proteína de unión a la secuencia de inserción de una selenoproteína.^(43,45,46)

- Hipotiroidismo congénito central permanente (HCCP): afecta a 1:16,000 o 100,000 recién nacidos, se caracteriza por deficiencia de HLT o como parte de la llamada, deficiencia hormonal hipofisaria combinada, o hipopituitarismo congénito, que se acompaña de otras deficiencias hormonales hipofisarias (déficit de somatotropina, tirotropina, lactotropina, corticotropina o gonadotropina, debido a mutaciones de factores de transcripción pituitarios, implicados en la ontogénesis pituitaria) y que además puede acompañarse de otros defectos anatómicos de la línea media “hipotiroidismo sindrómico” como : hipertelorismo, displasia septoóptica, labio leporino y/o paladar hendido, micropene e hipoplasia de labios menores entre otros.
- HC transitorio: se refiere a una deficiencia temporal de hormonas tiroideas. La recuperación del eutiroidismo, suele ocurrir en los primeros meses o años de vida y puede ser causado por factores maternos o neonatales. Los factores maternos incluyen medicamentos antitiroideos, exposición al yodo materno, con fármacos como la amiodarona y transferencia de anticuerpos de bloqueo materno; los factores neonatales, incluyen: deficiencia o exceso de yodo neonatal, hemangiomas hepáticos congénitos y mutaciones en los genes que codifican oxidasas duales: DUOX y DUOX2, proteínas transmembranas expresadas en la membrana apical de los tirocitos generadoras de peróxido de hidrógeno para la biosíntesis de las hormonas tiroideas, catalizada por la peroxidasa tiroidea.^(43,46)

Tabla 4. Clasificación y etiología del Hipotiroidismo congénito

1.- Hipotiroidismo primario
<ul style="list-style-type: none"> - Disgenesia tiroidea: hipotiroidismo debido a una anomalía del desarrollo (ectopia tiroidea, atitrosis, hipoplasia, hemiagénesis) - Mutaciones asociadas: (representan solo el 2% de los casos de disgenesia tiroidea; 98% desconocido) TTF-2, NKX2.1, NKX2. 5 PAX-9 - Dishormonogénesis tiroidea: hipotiroidismo debido a la producción hormonal alterada Mutaciones asociadas: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Defecto del simportador de yoduro de sodio ▪ Defectos de la peroxidasa tiroidea ▪ Defectos de generación de peróxido de hidrógeno (DUOX2, mutaciones del gen DUOX2) ▪ Defecto de Pendrin (síndrome de Pendred) ▪ Defecto de tiroglobulina ▪ Defecto de la desyododinasas, yodotirosina (DEHAL1, mutaciones del gen SECISBP2) ▪ Resistencia a la unión o señalización de HET ▪ Mutaciones asociadas: defecto del receptor de HET mutación de la proteína G: pseudohipoparatoroidismo tipo 1a
<ul style="list-style-type: none"> - Deficiencia aislada de HET (mutación del gen de la subunidad HET b) - Deficiencia de hormona liberadora de tirotropina <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de interrupción del tallo hipofisario aislado, lesión hipotalámica, p. Ej. hamartoma - resistencia a la hormona liberadora de tirotropina <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutación del gen HLT - Hipotiroidismo debido a factores de transcripción deficientes, involucrados en el desarrollo o función pituitaria: HESX1, LHX3, LHX4, PIT1, mutaciones del gen PROP1
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Pendred - (hipotiroidismo- sordera - bocio) Mutación de Pendrin - Síndrome de Bamforth-Lazarus - (hipotiroidismo - paladar hendido - cabello puntiagudo) Mutación TTF-2 - Displasia ectodérmica - (hipohidrótico - hipotiroidismo - disgenesia ciliar) - Hipotiroidismo (dismorfismo - polidactilia postaxial - déficit intelectual) - Kocher - Deber - Semelaigne (pseudohipertrofia muscular - hipotiroidismo) - Corea benigna – hipotiroidismo - Coreoatetosis - (hipotiroidismo - dificultad respiratoria neonatal) Mutación NKX2.1 / TTF-1 - Obesidad – colitis (hipotiroidismo - hipertrofia cardíaca - retraso del desarrollo)
<ul style="list-style-type: none"> • Ingesta materna de fármacos • Paso transplacentario de anticuerpos bloqueadores del receptor HET materno • Deficiencia o exceso de yodo materno y neonatal • Mutaciones heterocigotas de THOX2 o DUOX2 • Hemangioma / hemangioendotelioma hepático congénito
<ul style="list-style-type: none"> - Resistencia a la hormona tiroidea <ul style="list-style-type: none"> ▪ Mutación del receptor tiroideo beta - Anomalías del transporte de la hormona tiroidea <ul style="list-style-type: none"> ▪ Síndrome de Allan-Herndon-Dudley (mutación del gen transportador de monocarboxilasa 8 [MCT8])

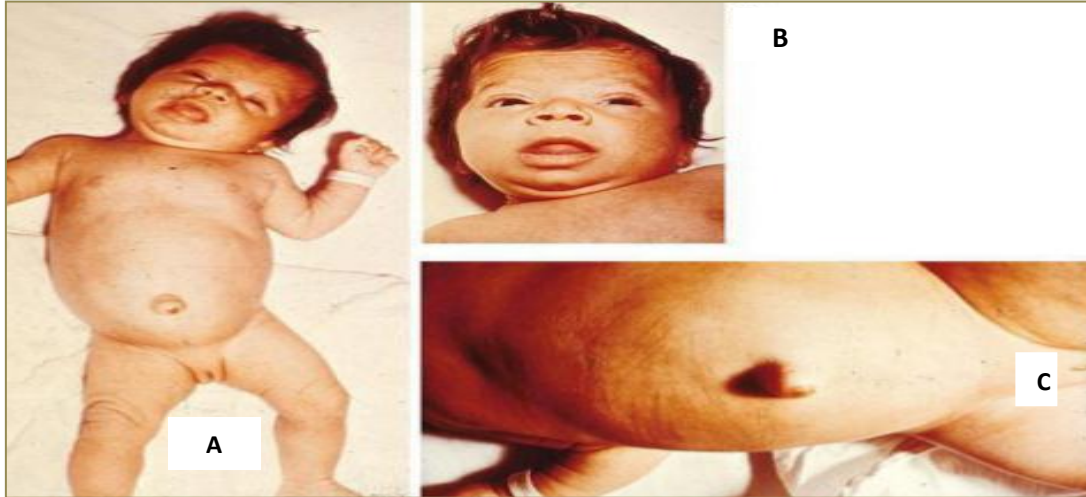
Fuente: V Rastogi. Hipotiroidismo congénito. Maynika V Rastogi, Biomedical Center, 2010.

Cuadro clínico

La forma más común de hipotiroidismo congénito, se asocia a un tejido tiroideo con función moderada, debido a esto y al paso transplacentario de hormona tiroidea materna, las manifestaciones de los síntomas principalmente al nacer pueden ser sutiles, y muchos recién nacidos no se diagnostican a tiempo. La apariencia típica de un bebé hipotiroideo incluye: ictericia prolongada (durante más de tres semanas, esto se debe a la inmadurez de la glucuronil transferasa hepática), fascies mixedematosa, pseudohipertelorismo y una fontanela posterior amplia mayor a 5 mm, con suturas abiertas, y esto se debe a que la hormona tiroidea también es importante en la formación y maduración ósea. El puente nasal es plano y los ojos exhiben pseudohipertelorismo. La boca puede estar ligeramente abierta revelando macroglosia; en la exploración otros hallazgos son bradicardia, abdomen globoso con hernia umbilical, llanto ronco y estreñimiento.

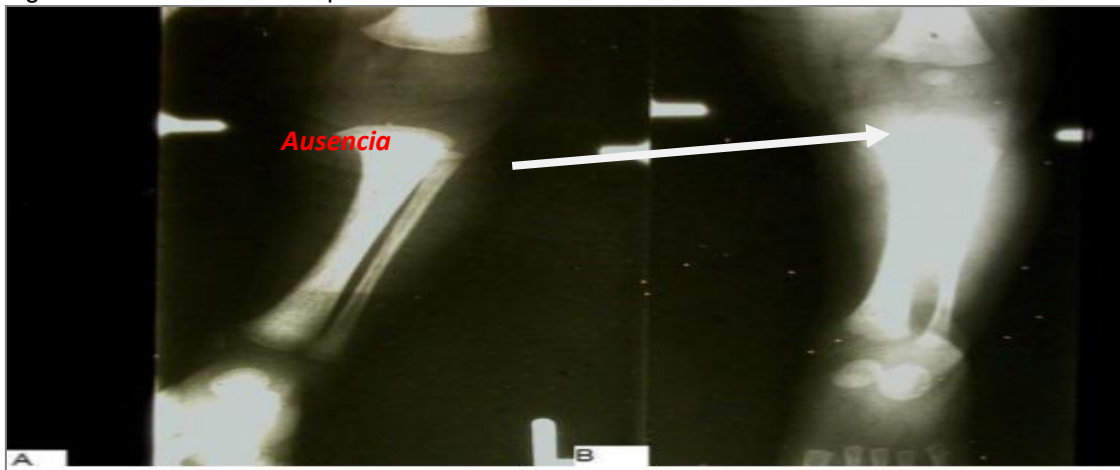
Los hallazgos del examen neurológico incluyen hipotonía con reflejos osteotendinosos disminuidos. La piel puede ser fría al tacto y reticulada, lo que refleja un compromiso circulatorio.^(Fig.13) Las radiografías pueden revelar ausencia de epífisis femorales hasta en un 54%. Hasta un tercio de los pacientes, tienen un peso al nacer mayor al percentil noventa.^{(Fig.14)(43,46,47,48,49)}

Figura 13. Recién nacido con hipotiroidismo congénito



A – Lactante de 3 meses con HC no tratado; La imagen muestra una postura hipotónica, facies mixedematosas, macroglosia y hernia umbilical. B - se puede observar mismo lactante de cerca, las facies mixedematosas y la macroglosia, C - distensión abdominal y hernia umbilical.
Fuente: Congenital hypothyroidism Maynika V Rastogi⁴⁶

Figura 14. Ausencia de la epífisis femoral distal.



Radiografía de la extremidad inferior izquierda de dos niños. A. Ausencia de epífisis distal femoral y tibial proximal. B. Lactante normal, se encuentra presente la epífisis femoral distal.
Fuente: Congenital hypothyroidism Maynika V Rastogi⁴⁶

La sospecha diagnóstica se realiza con la clínica del paciente. En el periodo neonatal, se puede hacer uso del “Índice clínico de Letarte”, (tabla 5); Considerándose sugestivo de hipotiroidismo congénito, cuando el puntaje es de 4 (pero si es menor, éste no se excluye).^(33,50)

INDICE DE HIPOTIROIDISMO NEONATAL (LETARTE)	
Característica	Puntuación
Sexo femenino	0.3
Gestación mayor a 40 semanas	0.3
Ictericia	0.3
Peso mayor a 3.500g	0.5
Hernia umbilical	0.8
Problemas de alimentación	0.9
Hipotonía	0.9
Estreñimiento	1.0
Macroglosia	1.1
Hipoactividad	1.1
Cutis marmorata	1.1
Piel seca	1.4
Fontanela posterior mayor a 0.5 cm	1.4
Fascies típicas	2.8

Fuente: Letarte J. 1980^(33,50)

Es importante señalar que si a la exploración física se detectan alteraciones de la línea media como microftalmia, micropene acompañado o no de criptorquidia y/o hipoglucemia, podría tratarse de un recién nacido con hipotiroidismo central, que en 75% de los casos se asociará a deficiencia múltiple hormonal hipofisaria. En estos RN es necesario determinar la T4 libre y/o T4 total para establecer el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito central.

Diagnostico

El diagnóstico de Hipotiroidismo congénito comprende dos etapas, en la primera se hace una prueba de tamizaje que identificará al recién nacido sospechoso y la segunda es la determinación sérica confirmatoria de HET y T4 total o libre. En caso de no obtener el resultado en 24 horas, se recomienda iniciar tratamiento con levotiroxina para disminuir el riesgo de alteraciones del neurodesarrollo. Cuando el resultado del perfil tiroideo es normal, debe suspenderse la levotiroxina, en caso contrario continuar tratamiento (figura 16).^(43,46,47,48,49)

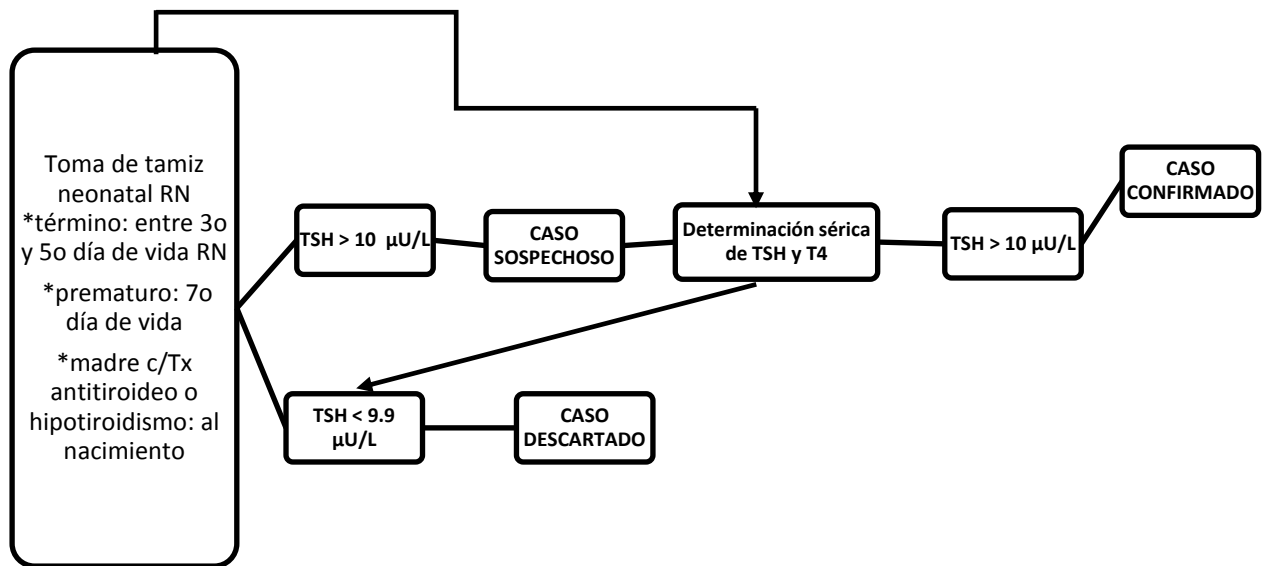


Figura 15. Diagrama de flujo en el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Fuente Aleida Rivera-Hernández. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. ⁽⁴⁹⁾

Tamiz neonatal

1. El Tamizaje neonatal que se realiza en sangre de talón utilizando papel filtro, se debe realizar entre el día 2-5° de vida extrauterina. La medición de HET se obtiene a través de un ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) o por fluoroinmunoensayo (DELFA), en ambos se considera positivo si es mayor o igual a 10 µU/mL. Si se utiliza un ensayo por enzimoimmunoanálisis (EIA), este punto de corte se eleva a 20 µU/mL, el cual identificará el caso sospechoso. En el caso de falta de tamizaje dentro de las primeras dos semanas de vida debe realizarse el perfil tiroideo completo. ^(43, 46, 47, 48,49)

Particularmente en México el tamizaje neonatal se hace con ELISA y el punto de corte debe ser mayor o igual a 10 µU/mL para considerarlo positivo.

3. En el caso de los prematuros, el tamiz debe repetirse a las dos semanas de vida extrauterina o a las 36 semanas de edad gestacional corregida en caso de los prematuros extremos (ya que pueden presentar un retraso en la elevación de la HET por inmadurez del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides o por el uso de fármacos como la dopamina) y en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. El punto de corte para el diagnóstico de HC es igual que el de los recién nacidos de término. Debe considerarse también que para esta prueba existe otro falso negativo como en el caso de RN con hipotiroidismo central. La prueba definitiva de HC consiste en la determinación sérica de HET y tiroxina total (T4t) o tiroxina libre en el caso sospechoso por tamiz. ^(43,46,47,48,49)

Tratamiento

La Levotiroxina es el tratamiento de elección, las neuronas tienen receptores solo para T4 y dentro de las células existe conversión de T4 a T3. La dosis inicial recomendada por la Academia Americana de Pediatría y por la Sociedad Europea de Endocrinología es de 10 a 15 mcg/kg/día (aproximadamente 50 µg/día) el primer mes de vida, la dosis se individualiza dependiendo de la causa etiológica. Se deberá iniciar de preferencia dentro de las primeras 2 a 4 semanas de vida extrauterina con la finalidad de evitar secuelas neurológicas. El objetivo del tratamiento es asegurar que estos pacientes tengan un crecimiento y desarrollo neurosensorial normal, lo que se logra al normalizar en forma rápida la T4 libre o T4 total y la HET.

En los casos de sospecha que el HC sea transitorio, se recomienda suspender la levotiroxina alrededor de los tres años de vida, sin embargo deberá individualizarse. Después confirmar el diagnóstico de HC, el tratamiento debe continuarse de por vida reajustando la dosis de acuerdo con los requerimientos de cada paciente. ^(43,46, 47, 48, 49,51)

Metas del tratamiento

Los objetivos de tratamiento descritos por la Academia Americana de Pediatría son similares a las directrices publicadas de la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y son los siguientes: ⁽⁵¹⁾

1. Mantener la T4 libre o total T4 por arriba de la mitad superior normal durante el primer año de vida.
2. Niveles séricos altos las primeras 2 semanas T4: 10-18 µg/dl y para T4L: 2 a 5 ng/dl. Disminuir después la dosis para mantener los niveles durante el primer año de T4:10 a 16 µg/dl (de 130 a 206 nmol/L) T4L: 1.4 a 2.3 ng/dl (de 18 a 30 pmol/L).⁽⁵¹⁾
3. La HET deberá mantenerse en niveles menores de 5 µU/L o 0.5 y 2.0 mU/l durante los primeros 3 años del tratamiento.⁽⁵¹⁾

Existen peculiaridades respecto a la forma de ingesta de la Levotiroxina, ésta debe diluirse en agua y administrarse en ayuno o al menos 30 minutos antes de cualquier alimento para mejorar su tasa de absorción y no puede ser mezclada con la fórmula láctea. Se recomienda administrar la tableta previamente triturada y mezclada con agua en una cuchara pequeña de metal, posteriormente colocar en forma directa en la boca procurando que todos los residuos queden adheridos a la mucosa, o bien de esta manera administrarse con leche materna; no se debe intentar diluir ni administrar en algún dispositivo de plástico, como jeringa o biberón, ya que no es hidrosoluble y se adhiere a las superficies de plástico. La medicación debe llevarse a cabo los 7 días de la semana en dosis equivalentes.

Conforme el niño crece existen dosis promedio con base en la edad descritas por la Asociación Americana de Pediatría (tabla 6).

Tabla 6. Dosis de levotiroxina en las diferentes edades pediátricas.		
Edad	*µg/kg de peso	Promedio de dosis diaria (µg)
Un mes 10-15	10-1550	
Menor de seis meses 8-10	25-50	
De uno a cinco años 5-6		75-100
De seis a doce años 4-5		100-150
Mayores de doce años 2-3		150-200
* µg = microgramos.		

Fuente Aleida Rivera-Hernández. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte.

Existen fármacos que al administrarse en forma conjunta con la levotiroxina reducen su tasa de absorción, tales como los inhibidores de la bomba de protones, carbonato de calcio, antiácidos, sevelamer, colestiramina, hidróxido de aluminio, sucralfato, suplementos de fibra y sulfato de hierro, así mismo la exposición prolongada al calor puede reducir la eficacia de los comprimidos. Es importante señalar que los niños sobredosificados pueden desarrollar hiperactividad, déficit de atención y tendencia a la agresión.

Seguimiento

La Academia Americana de Pediatría (AAP) indica un seguimiento estricto posterior al inicio del tratamiento, haciendo especial énfasis durante los primeros tres años de vida, con búsqueda intencionada de anomalías congénitas asociadas, debido a que los niños con hipotiroidismo congénito tiene mayor riesgo, (aproximadamente del 10% en comparación con 3% de la población general), principalmente anomalías cardiovasculares: estenosis pulmonar, defecto septal auricular y defecto septal ventricular, señalándose como los más frecuentes. El seguimiento incluye evaluaciones frecuentes de laboratorio, clínica de la función tiroidea, crecimiento y desarrollo así como una exploración física completa, con la finalidad de garantizar una dosis óptima de levotiroxina y adherencia al tratamiento. La AAP recomienda mediciones séricas de T4 y HET como se menciona a continuación.⁽⁵¹⁾

1. A las 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento con Levotroxina (L-T4);
2. Cada 1 a 2 meses durante los primeros 6 meses de vida;
3. Cada 3 a 4 meses entre 6 meses y 3 años;
4. Cada 6 a 12 meses hasta que se complete el crecimiento; y
5. a intervalos más frecuentes cuando se cuestiona el cumplimiento, se obtienen valores anormales, o cuando la dosis de medicación ha sido cambiada;
6. Las mediciones deben repetirse 4 semanas después de cualquier cambio en la dosis de L-T4. (Tabla 7)

Tabla 7. Recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría para la evaluación clínica de seguimiento de pacientes con hipotiroidismo congénito.

Intervalo de tiempo para revaloración	Condición del paciente
Entre dos y cuatro semanas	Después del inicio del tratamiento con levotiroxina
Cada dos meses	Durante los primeros seis meses de vida
Cada tres a cuatro meses	Entre seis meses y tres años de edad
Cada seis a doce meses	Mayores de tres años de edad hasta completar el crecimiento
Cuatro semanas	Después de cualquier cambio en la dosis

Fuente Aleida Rivera-Hernández. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte.

La T4 sérica deberá normalizarse entre una o dos semanas después del inicio del tratamiento y la HET hasta el mes. En 10% de los pacientes puede persistir una HET elevada (10-20 $\mu\text{U/L}$) a pesar de una T4 normal, probablemente por la falta de madurez intrauterina del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides. Es recomendable que los menores de tres años de edad sean evaluados por un endocrinólogo pediatra, debido a que es el periodo de mayor vulnerabilidad en el desarrollo neurológico y cuando a pesar de ajustar dosis de levotiroxina no se logre el objetivo de mantener la TSH $< 5 \mu\text{U/mL}$ y una T4 en rangos normales de acuerdo con los parámetros de laboratorio.^(47,49)

Al intentar alcanzar la concentración óptima de FT4 circulante, los médicos siempre deben tener en cuenta los efectos adversos de la medicación excesiva. El hipertiroidismo prolongado se ha asociado con craneosinostosis prematura.

En resumen los recién nacidos con concentraciones bajas de T4 y HET elevadas tienen HC hasta que se demuestre lo contrario. La AAP recomienda un abordaje completo (tabla 5).

Tabla 5. Manejo del Hipotiroidismo congénito

<p>1.- Abordaje inicial</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia detallada y examen físico. • Remisión al endocrinólogo pediátrico • Verificar HET y FT4 séricas • Ecografía de tiroides y / o escáner de tiroides (consulte las recomendaciones en el texto) <p>2.- Medicamentos</p> <p>L-T4: 10–15 g / kg vía oral una vez al día</p> <p>3.- Seguimiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • T4, HET 2 a 4 semanas después del inicio del tratamiento inicial • Cada 1–2 meses en los primeros 6 meses • Cada 3-4 meses entre 6 meses y 3 años de edad • Cada 6-12 meses desde los 3 años hasta el final del crecimiento <p>4.- Objetivo de la terapia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Normalice HET y mantenga T4 y FT4 en la mitad superior del rango de referencia

Fuente: Academia Americana de Pediatría. Tamizaje y tratamiento del Hipotiroidismo congénito.

HIPOTIROIDISMO ADQUIRIDO

A diferencia del hipotiroidismo congénito, el hipotiroidismo adquirido es una entidad no presente al nacimiento, se presentará durante una etapa posterior en el paciente pediátrico. El hipotiroidismo adquirido puede ser causado tanto por enfermedad tiroidea (hipotiroidismo primario) o por enfermedad hipotalámica-hipofisaria (hipotiroidismo central); además, el hipotiroidismo primario puede ser subclínico (elevación de HET y concentraciones normales de T4) o manifiesto (elevación de HET y bajas concentraciones séricas de T4 libre).^(33, 52,53)

Etiología

La causa más común de hipotiroidismo adquirido en la población pediátrica es la tiroiditis autoinmune (también conocida como tiroiditis linfocítica crónica o Hashimoto) (tabla 6).^(33, 52,53)

Tabla 6. Etiología del hipotiroidismo adquirido

1.- HIPOTIROIDISMO PRIMARIO
Tiroiditis
<ul style="list-style-type: none">• Crónica Autoinmune- Tiroiditis de Hashimoto o Hashitoxicosis• Aguda• Subaguda o Enfermedad de Quervain• Crónica leñosa o de Riedel
Exposición excesiva (suplementos nutricionales, fármacos: amiodarona, expectorantes)
<ul style="list-style-type: none">- Alimentos y Fármacos que deprimen la función tiroidea:- Col, soya, yuca- Antitiroideos: (tiamazol, propiltiouracilo)- Antiepilépticos: (fenitoína, fenobarbital, valproato)- Litio- Inhibidores de la tirosina cinasa- Interferón alfa
Lesión tiroidea:
<ul style="list-style-type: none">- Radioterapia- Tratamiento con yodo radioactivo- Tiroidectomía- Enfermedades infiltrativas (Histicocitosis de células de Lagerhans, cistinosis)
Hipotiroidismo congénito de inicio tardío
Sindrómico: síndrome de Down, síndrome de Turner, síndrome Klinefelter, síndrome de Di George, Síndrome de Williams
Hemangiomas
Resistencia a la hormona tiroidea
2.- HIPOTIROIDISMO HIPOTALÁMICO-HIPOFISIARIO (CENTRAL)
<ul style="list-style-type: none">- Cirugía o traumatismo o radioterapia en el área hipotálamo – hipofisaria- Tumores hipofisarios (adenoma)- Tumores cerebrales con afectación hipotálamo – hipofisaria (craneofaringioma)- Enfermedades infecciosas del Sistema Nervioso Central- Enfermedades infiltrativas/enfermedades granulomatosas- Accidentes vasculares- Hipofisitis autoinmune- Fármacos: hormona de crecimiento, dopamina, glucocorticoides, ocreóide- Hipotiroidismo congénito de manifestación tardía

Fuente: De Stephen LaFranchi. Hipotiroidismo adquirido en niños y adolescentes Junio, 2020; Ares Segura. Hipotiroidismo y bocio 2019.^(52,53)

Tiroiditis crónica autoinmune

El proceso autoinmune generalmente se presenta con un bocio, aunque la glándula tiroides puede ser normal en el momento del diagnóstico, o incluso atrofiarse en la minoría de los casos; Si se presenta el bocio es de crecimiento muy lento, simétrico, no doloroso, difuso, y adquiere un carácter nodular. Es un padecimiento común en ciertas cromosopatías y enfermedades autoinmunes, como el síndrome de Down, el síndrome de Turner y el síndrome de Klinefelter así como la Diabetes tipo 1, enfermedad celíaca y síndrome poliglandular autoinmune, por lo que se les deberá realizar anualmente perfil tiroideo así como anticuerpos anti-tiroideos. ^(33,52)

Fisiopatología

El bocio se refiere al crecimiento de la glándula tiroides; Se define como cualquier aumento de tamaño de la glándula tiroidea (>2 desviaciones estándar para la edad). El bocio se clasifica en grados, según la Organización Mundial de la Salud, el grado 0 es no bocio; el grado 1 bocio palpable; el grado 2 bocio visible y el grado 3 bocio voluminoso. ⁽⁵³⁾ El método más preciso para determinar el volumen de la glándula tiroides es mediante ecografía. El volumen de cada lóbulo se calcula a partir de mediciones de la profundidad (p), el ancho (a) y la longitud (l) de cada lóbulo mediante la fórmula: $V \text{ (ml)} = p \times a \times l \text{ (cm)} \times 0.52$. El volumen tiroideo es la suma de ambos lóbulos; El volumen del istmo no está incluido. El volumen de la tiroides se debe comparar con los rangos de referencia para la edad para determinar si es normal o está aumentado. ^(52,53)

Mecanismos para el bocio: el bocio puede ser causado por mecanismos diferentes:

- Aumento de la secreción de la HET, como resultado del hipotiroidismo.
- Activación de los receptores de la HET, que resultan en hiperplasia tiroidea y aumento de la secreción de hormona tiroidea. Esto puede ser causado por anticuerpos estimulantes del receptor de la HET (como en la enfermedad de Graves) o por mutaciones genéticas que activan el receptor de la HET.
- Procesos independientes de la HET, como inflamación asociada con tiroiditis de origen infeccioso, tumores benignos y malignos, o enfermedades infiltrativas.

Cuadro clínico

- Disminución de la velocidad de crecimiento / Talla baja: Es la manifestación más común y puede preceder en años al resto de los síntomas, por lo tanto, en cualquier niño en abordaje por talla baja se debe buscar intencionadamente hipotiroidismo, esperando encontrar edad ósea retrasada.

- Retraso puberal en la mayoría de los niños, sin embargo algunos presentarán precocidad sexual, en estos casos la edad ósea puede no retrasarse; en raras ocasiones, los pacientes pueden presentar galactorrea secundaria a hiperprolactinemia asociada. La hormona de crecimiento puede estar normal o disminuida y habitualmente están bajos los niveles de IGF1.^(33, 52,53)

- Bajo rendimiento escolar

- Existen otros síntomas que van apareciendo cuando progresa la enfermedad como son hipoactividad, apatía, intolerancia al frío, estreñimiento, xerodermia, cabello frágil, alopecia en cejas, edema facial y mialgias. Aunque puede causar un aumento de peso, este suele ser mínimo y atribuible a la retención de líquidos en lugar de la adiposidad. Si la causa es de origen central, otros síntomas que se pueden presentar son: cefalea, síntomas visuales o manifestaciones de otras deficiencias hormonales hipofisarias.^(33, 52,53)

Exploración física:

- Asintomático: Es la presentación más común, el bocio se descubre accidentalmente y son eutiroideos.

- Sintomático: El bocio está presente en un 40% de los casos (tiroiditis, dishormonogénesis déficit de yodo, resistencia a hormonas tiroideas).⁽³³⁾ En raras ocasiones se presentan con un bocio grande, se asocia con síntomas debido a la compresión de estructuras cercanas, que incluyen disfagia, disnea, tos y disfonía. Puede existir alteración en las proporciones corporales con tronco proporcionalmente más largo (aspecto infantil), expresión plácida, bradicardia, pseudohipertrofia de los músculos, disminución de los reflejos osteotendinosos, incluso presentar miopatía con un aumento importante de la creatinofocinasa. La hipercolesterolemia es habitual. En ocasiones se encuentra un aumento en el tamaño de la hipófisis por hiperplasia de las células tirotropas, al hacer una resonancia magnética nuclear como abordaje de la talla baja, por lo que siempre hay que excluir hipotiroidismo primario en cualquier niño que presente un aumento en el tamaño de la silla turca como hallazgo incidental por cualquier otro abordaje. Los motivos de consulta más frecuentes son bocio, talla baja y obesidad. La tiroiditis autoinmune crónica generalmente se presenta como un bocio firme, protuberante, no sensible descubierto incidentalmente. El bocio suele ser difuso, pero puede ser irregular o incluso nodular. La mayoría de estos niños son eutiroideos, pero algunos tienen hipotiroidismo subclínico o manifiesto y, aún menos comúnmente, algunos son hipertiroideos.^(33, 52,53)

Diagnostico

El perfil tiroideo y los anticuerpos antitiroideos [peroxidasa (anti-TPO) y antitiroglobulina (anti-Tg)] se deben realizar en todos los pacientes con bocio, independientemente si hay manifestaciones clínicas de hipo o hipertiroidismo. La ecografía tiroidea está indicada en niños con nódulos tiroideos palpables, asimetría de la glándula, adenopatía cervical sospechosa, o bien aquellos sin ninguno de estos criterios pero con anticuerpos tiroideos positivos. La tiroiditis autoinmune crónica (Hashimoto) muestra típicamente un patrón "apolillado" o "queso suizo" de hipo o hiperecogenicidad dispersa.

Si las pruebas de anticuerpos anti-TPO y / o anti-Tg son negativas y el perfil tiroideo confirman el hipotiroidismo, se sugiere medir los anticuerpos del receptor de tirotrópica o inmunoglobulina estimulante del tirocito (TRAb o TSHR-Ab)y, si estos son positivos en el contexto de hipotiroidismo, sugieren que el mecanismo del hipotiroidismo puede ser los anticuerpos bloqueadores del receptor de la HET. Aproximadamente del 1-2 % de los niños en edad escolar tienen manifestaciones clínicas de tiroiditis autoinmune crónica y del 5-6 % tienen evidencia serológica. El 10-15 % tendrán anticuerpos negativos anti-TPO y anti-Tg (tiroiditis autoinmune "negativa de anticuerpos"). Por lo que ante la sospecha, a pesar de los anticuerpos antitiroideos negativos, la ecografía puede ayudar a establecer el diagnóstico. Si la ecografía inicial es normal el 50% mostrará los cambios ultrasonográficos típicos a los siete meses.

Tratamiento:

Dependerá de la función tiroidea.

- Pacientes eutiroideos: el tratamiento con levotiroxina no está indicado; sin embargo, las pruebas de función tiroidea deben ser monitoreadas, inicialmente seis meses después del diagnóstico y luego anualmente.
- Hipotiroidismo manifiesto: el tratamiento con levotiroxina está indicado en niños con bocio e hipotiroidismo manifiesto, evidenciado por HET sérica elevada (generalmente > 10 mU / L) y T4 sérica baja o T4 libre.

El objetivo principal del tratamiento con levotiroxina en los pacientes es tratar el hipotiroidismo, si está presente. Las pruebas de función tiroidea deben controlarse cada 3 a 6 meses y la dosis de levotiroxina debe ajustarse según lo indicado para mantener niveles normales de HET y T4 libre.^(33, 52,53)

Hipotiroidismo subclínico (HS)

Se define como la elevación de la HET en presencia de concentraciones normales de hormonas tiroideas circulantes. La prevalencia es menor en edad pediátrica y adolescencia (< 2 %) que en adultos (4-20 %). Dependiendo del grado de elevación de la HET, podría definirse como leve o grave, según si los niveles séricos de HET oscilan entre 4 -5 y 10 mUI / l o > 10 mUI / l. También se conoce como hipertirotrópinemia aislada o hipotiroidismo compensado. ^(33, 51, 52, 53,54)

Etiología

Puede ser idiopático o secundario a una Tiroiditis de Hashimoto (TH). La etiología de SH es un factor importante que puede condicionar significativamente el curso natural de la función tiroidea en niños con esta condición bioquímica; Los niños sin trastornos tiroideos subyacentes se caracterizan por una normalización espontánea de las pruebas de función tiroidea en la gran mayoría de los casos. Por lo tanto el HS de origen idiopático puede considerarse como un proceso autolimitado, con bajo riesgo de progresión hacia hipotiroidismo manifiesto, esto difiere en aquellos pacientes que al momento del diagnóstico, presentan enfermedad celíaca, bocio inicial y autoanticuerpos. La asociación con otras patologías puede ejercer, per se, un impacto negativo en la evolución a largo plazo de HS, tal impacto negativo puede verse exacerbado por la coexistencia de cromosopatías como son síndrome de Turner o el síndrome de Down, ya relacionadas con un mayor riesgo de Hipotiroidismo.

El Hipotiroidismo subclínico es el segundo patrón de presentación más común de Hipotiroidismo en la infancia, después del eutiroidismo. En los casos de HS relacionado con TH, el riesgo de un deterioro en el tiempo de la función tiroidea es superior al 50%. Por el contrario, en niños con HS leve e idiopático, el riesgo de progresión a hipotiroidismo manifiesto es alrededor del 11%. ^(53,54)

Cuadro clínico

Generalmente es asintomático sin embargo es posible la presencia de síntomas leves e inespecíficos como astenia, alteraciones del peso, estreñimiento, xerodermia, palpitaciones y dislipidemia, que pueden ser motivo de consulta en otras especialidades pediátricas.

Tratamiento

No existe un consenso para el tratamiento del HS en poblaciones pediátricas, la decisión sobre iniciar o no un tratamiento sustitutivo con hormona tiroidea en niños y adolescentes aún es un tema de debate. ^(54, 55,56) Se debe tener en cuenta el grado de aumento de la HET y la etiología de la disfunción tiroidea, tomando en cuenta la gravedad de las anomalías clínicas y bioquímicas; los beneficios del tratamiento de reemplazo son claros únicamente para las formas graves de HS. ⁽⁵⁵⁾ El manejo es menos claro para los niños con bocio e hipotiroidismo

subclínico, estos pacientes son clínicamente eutiroideos, pero algunos pueden progresar a hipotiroidismo. La mayoría de los expertos tratan a pacientes con HET > 10 mU / L. El inicio del tratamiento asegura que el niño mantenga niveles normales de hormona tiroidea durante el período crítico de crecimiento y desarrollo puberal reduciendo también el tamaño del bocio. ^(53, 54, 55,56)

Por lo tanto el tratamiento se recomienda en los siguientes casos:^(55, 57,58,59,60)

- HS asociado a TH
- HS con deterioro progresivo del estado tiroideo a través del tiempo, particularmente en los casos con síndrome de Turner o síndrome de Down y / u otras enfermedades autoinmunes asociadas.
- HS asociado a bocio y presencia de síntomas y signos de hipotiroidismo y / o anomalías metabólicas proaterogénicas.
- Mujeres embarazadas o que planean un embarazo

El reemplazo no está indicado en niños con HS idiopático y leve, con autoanticuerpos antitiroideos negativos, sin bocio y sin evidencia de TH en la ecografía.^(55,61) Se ha sugerido que los niños con una elevación leve y persistente de HET, que no reciben tratamiento con levotiroxina deben someterse a monitoreo bioquímico de la función tiroidea y reevaluar el estado clínico cada 6 meses. Después de 2 años con pruebas estables de función tiroidea, el intervalo entre la monitorización puede extenderse.⁽⁵⁵⁾ Es de tomarse en cuenta que la HET elevada en niños con un nódulo tiroideo es un predictor independiente de malignidad tiroidea.

HIPOTIROIDISMO Y SINDROME DE DOWN

El síndrome de Down además de asociarse a discapacidad intelectual, a diferencia de la población general, es susceptible de comorbilidades, destacando los problemas gastrointestinales (enfermedad celiaca), cardíacos (cardiopatías congénitas), pulmonares (apnea obstructiva del sueño), retraso en el crecimiento y desarrollo así como anomalías endocrinas; entre las anormalidades endocrinas, la disfunción tiroidea es la más común^(62,63,64,65); dentro de éste rubro también se encuentran la diabetes mellitus, talla baja, infertilidad así como sobrepeso y obesidad.⁽⁶³⁾ La Asociación Americana de Pediatría reporta una prevalencia de patología tiroidea de 4 a 18 % y en base a esto dirige su tamizaje; Rachel Whooten refiere que a pesar de ello hasta el 25% de los mayores de 1 año no reciben el cribado recomendado.⁽⁶³⁾ Dentro de la presentación de la disfunción tiroidea en pacientes con SD se exponen el hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo subclínico, hipotiroidismo adquirido e hipertiroidismo.^(62,63)

Pierce et al. Reportan una prevalencia de hipotiroidismo del 24% en pacientes con SD, refiriendo al HS como la variedad más común⁽⁶³⁾, en éste mismo estudio los pacientes con SD presentaron una mayor prevalencia de hipotiroidismo congénito a diferencia de la población general; con algunos casos identificados en las pruebas de función tiroidea realizadas dentro de los primeros 6 meses de vida, que no se detectaron en el cribado del recién nacido; recomendando una mayor frecuencia del cribado de detección en lactantes menores a 6 meses de edad tomando en cuenta que la AAP indica tamizaje después del nacimiento hasta los 6 meses de edad.⁽⁶³⁾

Los pacientes con SD con una HET > 10 mUI / L tienen mayor posibilidad de tener autoinmunidad tiroidea y más probabilidades de progresar a hipotiroidismo manifiesto en el contexto de anticuerpos tiroideos positivos^(63,64). El síndrome de Turner y el síndrome de Down están asociados con una tasa de tiroiditis autoinmune más alta a la población general.⁽⁶⁵⁾ En un ensayo retrospectivo multicéntrico, Aversa et al. Refieren que la enfermedad tiroidea autoinmune en el síndrome de Down tiene menor predominio en el sexo femenino, menor edad al momento del diagnóstico, menos antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y una mayor asociación con otras enfermedades autoinmunes en comparación con la población general.⁽⁶⁵⁾ Coincidiendo con Federica Guraldi, la autora menciona que la Tiroiditis de Hashimoto representa la etiología más común del hipotiroidismo adquirido, constituyendo el trastorno autoinmune más frecuente, con una presentación en la infancia tardía - edad adulta ; con características que la diferencian de la población sin SD: el cuadro bioquímico es más severo, a pesar de los niveles significativamente más bajos de anticuerpos antitiroideos, mayor riesgo de HS, edad más joven en la presentación(en este punto asociado a una mayor conciencia de pediatras sobre el riesgo de alteraciones tiroideas en

los pacientes con SD, llevando a una investigación temprana) ; menor predominio del sexo femenino; frecuencia baja de antecedentes familiares de enfermedad tiroidea autoinmune pero si asociado con otros trastornos autoinmunitarios, principalmente enfermedad celíaca, diabetes tipo 1 y alopecia y las manifestaciones clínicas leves o ausentes en la mayoría de los casos. ⁽⁶⁶⁾

Federica Guaraldi et al. Publica una prevalencia de 7 a 66% de hipotiroidismo en SD, esta prevalencia dependerá del tamaño de la muestra del estudio y de la edad (el riesgo aumenta significativamente con la edad). ⁽⁶⁶⁾ Dentro de la patología tiroidea perse, coinciden diferentes autores de que el hipotiroidismo es el más común ^(62,63, 65, 66).

Las hormonas tiroideas son los principales moduladores del metabolismo celular y el estrés oxidativo^(67,68). Se ha informado un aumento del estrés oxidativo en el hipotiroidismo e hipertiroidismo, incluso en formas subclínicas. ⁽⁶⁶⁾. En pacientes con síndrome de Down la distribución del hipotiroidismo se equilibra entre ambos sexos, a diferencia de la asociación típica con el género femenino observada en personas sin SD⁽⁶⁶⁾.Nermine H. Am, refiere que el HC asociado a SD es 28-35 veces mayor a la prevalencia reportada en la población general. ⁽⁶²⁾En la mayoría de los casos, el HS es asintomático y se detecta en las pruebas de cribado de rutina.

En un estudio de cohorte de Nada AlAaraj ⁽⁶⁹⁾ se señala una mayor riesgo de desarrollar enfermedad tiroidea, principalmente autoinmune con una prevalencia de por vida del 13% al 63%; el objetivo de dicho estudio fue investigar la prevalencia de diferentes disfunciones tiroideas en una cohorte de lactante y niños con SD sí como los parámetros de crecimiento en sujetos con función tiroidea normal versus anormal seguidos durante 3 años. Yousef Abdulrazzaq et al.⁽⁷⁰⁾ en un estudio transversal observacional determinaron la prevalencia de enfermedades inmunitarias en pacientes con SD específicamente DM tipo 1, enfermedad celíaca e hipotiroidismo en emiratíes con SD en la ciudad de Abu Dabi, se estudiaron 92 pacientes durante los años 2014 y 2015, 19.6% tenía hipotiroidismo, el 4.3% tenía DM tipo 1 y el 1.1% tenía enfermedad celíaca; 66 (71.7%) no presentó enfermedad autoinmune, 25 (27.2%) tenían una enfermedad autoinmune y uno (1.1%) asoció dos enfermedades autoinmunes; es importante señalar que ellos reportan una incidencia de SD mayor que la reportada a nivel mundial, uno de cada 319 nacimientos (3.125 / 1000). Hariharan Vaikom Sankar ⁽⁷¹⁾en Kerala, India, evaluó la presencia de hipotiroidismo subclínico en una cohorte de niños con SD, en 192 niños menores a 3 años de edad, dando seguimiento a la cifra de HET; 73.5% presentó hipotiroidismo transitorio y 26.5% hipotiroidismo persistente; los niveles iniciales de HET en el momento del diagnóstico fue mayor en el grupo de hipotiroidismo persistente en comparación con el grupo de hipotiroidismo transitorio.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El síndrome de Down es una cromosomopatía frecuente en la población pediátrica, se asocia a diferentes comorbilidades, por lo que requiere de un abordaje integral desde la etapa neonatal, es fundamental un seguimiento por el pediatra, quien deberá referir oportunamente a diferentes especialidades pediátricas, de acuerdo a protocolos ya establecidos de tamizaje; la Academia Americana de pediatría lo establece desde la etapa neonatal a la adolescencia.

El hipotiroidismo es una patología de diagnóstico tardío en la población pediátrica, debido a que en la mayoría de los casos el cuadro clínico se presenta con síntomas leves e inespecíficos; en nuestro Hospital en muchas ocasiones el diagnóstico se realiza en niños que ingresan por el servicio de Urgencias por diferentes patologías, esto como un hallazgo en las pruebas de función tiroidea. Las hormonas tiroideas son fundamentales para el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso central y óseo además que regulan muchas funciones de diferentes órganos y sistemas, ésta es la razón de insistir en el diagnóstico oportuno, desde el tamizaje neonatal y conforme el niño crece en la etapa preescolar, escolar y del adolescente, como pediatras debemos conocer indicadores clínicos que nos orientarán a la sospecha de esta patología. Cuando el diagnóstico se realiza en la etapa neonatal o bien en una etapa posterior poder iniciar el tratamiento a la brevedad. Cuando no se diagnostica el desenlace es fatal con un daño neurológico irreversible.

El hipotiroidismo constituye la enfermedad endocrinológica más común en los pacientes con síndrome de Down. La prevalencia reportada es variada; específicamente la Asociación Americana de Pediatría informa una prevalencia del 18% de hipotiroidismo en los pacientes con síndrome de Down.

En el Hospital para el niño de Toluca tenemos un gran número de pacientes con síndrome de Down, con un seguimiento guiado por el pediatra con abordaje integral por diferentes especialidades, endocrinología, genética, cardiología, oftalmología, nutrición, ortopedia, neurorehabilitación, hematología, y neurología, muchos de ellos han ameritado ingresos al servicio de urgencias por comorbilidades, en donde detectamos el hipotiroidismo de forma intencionada.

En nuestro hospital no contamos con un estudio acerca de la población con hipotiroidismo e hipotiroidismo asociado en paciente con síndrome de Down, información imprescindible para poder intervenir a favor de un mejor pronóstico en esta población vulnerable a secuelas neurológicas irreversibles. Nosotros estimamos una prevalencia mayor a la reportada en la bibliografía.

Considerando lo anterior y con a lo que observamos día con día en la consulta externa de Endocrinología y Genética, la población de pacientes hipotiroideos

rebasa por demasía el porcentaje referido por la Academia Americana de Pediatría, lo que cambiaría el Plan de Tamizaje propuesto, para una detección y tratamiento oportuno así como un seguimiento puntual en nuestros pacientes afectados.

Al no contar en el Hospital para el niño de Toluca de un estudio previo y al esperar una mayor población afectada de la reportada bibliográficamente que modificaría el Plan de Tamizaje, surge la siguiente pregunta de investigación:

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

- **¿Cuál es la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down, de la consulta externa del hospital para el niño de Instituto Materno Infantil del Estado de México, del período comprendido entre febrero 2017- diciembre 2019?**

4. JUSTIFICACIÓN

La presente investigación se enfocará en identificarla población de pacientes con síndrome de Down que presentan hipotiroidismo.

En nuestro hospital hemos observado un mayor número de pacientes con hipotiroidismo en la población de niños con síndrome de Down, lo que refutaría la reportada en la bibliografía. La Academia Americana de Pediatría estima una prevalencia de patología tiroidea del 4 a 18%⁽¹⁶⁾, estimamos una prevalencia mayor en el Hospital para el niño de Toluca.

El tamizaje de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down debería ser una práctica obligatoria. En México desde 1998 el tamizaje para hipotiroidismo congénito se volvió un prueba obligatoria para todos los recién nacidos⁽⁷¹⁾.

Una mayor prevalencia de ésta población susceptible a presentar hipotiroidismo, nos permitirá modificar el tamizaje propuesto por la Asociación Americana de Pediatría en base al cual nos regimos, al ser mayor la población de pacientes hipotiroideos el seguimiento se daría en intervalos más cortos con la finalidad de una detección y un tratamiento temprano, mejorando el pronóstico a nivel neurológico y calidad de vida del paciente; además evitaríamos diagnósticos tardíos o en su defecto la presentación de un hipotiroidismo manifiesto. El seguimiento sería riguroso y derivaríamos de una forma más oportuna con el endocrinólogo como parte del abordaje integral. Como pediatras generales estaríamos obligados a conocer detalladamente el abordaje de los pacientes con síndrome de Down, identificarlos en los periodos de riesgo e intervenir, debido a que además del hipotiroidismo se considera una población susceptible y en peligro de comorbilidades.

Como institución será el inicio de un proyecto que marcaría un gran avance en el abordaje del niño con síndrome de Down y patología tiroidea; proponiéndonos extrapolar nuestra experiencia a otras instituciones del estado de Toluca que atienden pacientes pediátricos; esto impulsará a identificar como paciente en riesgo a la población de niños con síndrome de Down que debido a su características clínicas y a que la presentación del hipotiroidismo es sutil la mayoría de las veces, o bien se presenta con cuadro asintomático, de no tener el conocimiento de que el riesgo de presentar hipotiroidismo es inherente a su cromosomopatía, no se identificarían a un gran número de pacientes, pretendiendo el inicio temprano en el manejo y concluyendo en una referencia pertinente a un tercer nivel de atención como parte de su abordaje integral.

Y partiendo de ésta iniciativa, deliberadamente despertar el interés para el seguimiento médico correcto del paciente con síndrome de Down e inmiscuirse en la investigación de otras patologías también frecuentes en ésta población con

el conocimiento de que el paciente con síndrome de Down es susceptible de comorbilidades.

5. HIPÓTESIS

Se estima que es mayor la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down que la reportada en la bibliografía.

6. OBJETIVOS

GENERAL:

- Estimar la prevalencia del Hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down.

ESPECIFICOS:

- Conocer las características somatotrópicas de los pacientes estudiados.
- Conocer el número de pacientes con hipotiroidismo.
- Identificar las variantes de hipotiroidismo.
- Identificar las cardiopatías más frecuentes de nuestros pacientes.
- Identificar los pacientes que tienen diagnóstico por cariotipo y variantes.

7. MÉTODO

DISEÑO DE ESTUDIO: Descriptivo observacional transversal de tipo retrospectivo.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Edad en días, meses o años, según corresponda	Cuantitativa continua	Días, meses, años según corresponda.
Género	Características biológicas y fisiológicas que definen a varones y mujeres, como son los cromosomas sexuales, las hormonas sexuales y los genitales internos y externos.	Género gramatical propio de la mujer y del hombre.	Cualitativa Dicotómica nominal	a) Masculino b) Femenino
Talla	Medida del eje mayor del cuerpo.	Con el paciente en decúbito o el paciente de pie. En menores de dos años utilizando el infantómetro; a partir de los dos años con estadímetro, deberán realizarse sin zapatos.	Cuantitativa continua	Centímetros (cm)

Peso	Medida de la masa corporal.	Medida antropométrica de la masa que se expresa en gramos.	Cuantitativa continua	Kilogramos (kg)
Cariotipo	Constitución cromosómica de un individuo.	Estudio genético, expresado en variantes cromosómicas.	Cualitativa nominal	a) trisomía 21 b) mosaico c) otras variantes d) clínica sin cariotipo
Cardiopatía congénita	Anomalía estructural del corazón y los grandes vasos originada durante el desarrollo embrionario cardiovascular.	Estudio de diagnóstico ecocardiográfico	Cualitativa nominal	a) canal auriculoventricular b) comunicación interventricular c) comunicación interauricular d) Tetralogía de Fallot e) otras
Hipotiroidismo	Medición de hormonas tiroideas	Descenso de T4.	Cualitativa Nominal	a) eutiroidismo b) hipotiroidismo c) hipotiroidismo subclínico

UNIVERSO DE ESTUDIO: Pacientes con síndrome de Down que asistieron a la consulta externa en el Hospital para el Niño de Toluca del periodo comprendido entre 2017 - 2019.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN: expedientes completos de pacientes con síndrome de Down e Hipotiroidismo

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN: expedientes de pacientes con otras variantes de cariotipo que no sean las tres mencionadas.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN: ninguno.

INSTRUMENTO: Expediente clínico electrónico.

DESARROLLO DEL PROYECTO:

- Previa autorización del comité de ética en investigación se solicitará la lista de pacientes con síndrome de Down en el área de estadística.
- Se revisarán expedientes de pacientes con síndrome de Down en el programa Histoclin
- Se incluirá en hoja de recolección de datos estadística.

LIMITE DE TIEMPO:

- Se realizará en el periodo comprendido entre 2017 – 2019.
- En el Hospital para el niño de Toluca IMIEM con autorización previa del comité de ética.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<u>Actividades</u>	Abril 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto- diciembre 2019	Enero-junio 2020	Julio- agosto 2020	Septiembre 2020	octubre 2020
Búsqueda de artículos								
Elaboración de método								
Metodología								
Recolección y Procesamiento de datos								
Análisis estadístico								
Redacción y presentación de resultados								

8. DISEÑO DE ANALISIS:

Estadística descriptiva, para variables cuantitativas se utilizarán medias y desviación estándar, para variables cualitativas, porcentajes. Se utilizará como programa estadístico Excel e IBM SPSS.

$$P = \frac{\text{número de eventos}}{\text{personas totales}}$$

Donde P = prevalencia

Fuente: Fundamento de Epidemiología. Kahl-Martín Colimon,

9. IMPLICACIONES ÉTICAS

En ésta investigación se cumple con lo especificado en la Ley General de salud en materia de Investigación para la salud del Estado de México. Consideramos el estudio sin riesgo, debido a que el método de investigación es retrospectivo, y no se tendrá contacto con pacientes, por lo que no modifica el estado clínico ni la evolución del mismo, sin ameritar de consentimiento informado. Se fundamenta en base a los lineamientos del código Helsinsky y a la Norma oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico. Se realiza con previa autorización del comité de ética y bioética hospitalario, el cual se rige en los cuatro principios fundamentales de ética médica: NO MALEFICIENCIA, BENEFICIENCIA, AUTONOMÍA y JUSTICIA; por lo que se conducirá bajo absoluta confidencialidad en el uso, archivo, conservación, propiedad y titularidad del expediente clínico de cada paciente que forma parte de esta investigación.

10. ORGANIZACIÓN

Tesista: M.C Astrid Yovani Ordaz Alvarez

Directores de tesis:

DR. EN C.S Lautaro Plaza Benhumea

E.EN PED. Jorge Arturo Núñez Hernández

11. PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO

Autofinanciable

RESULTADOS

Se encontró un total de 1375 pacientes con *hipotiroidismo* y 516 pacientes con *síndrome de Down* de los cuales en el periodo comprendido de febrero 2017 a diciembre 2019; 108 pacientes presentaron ambas patologías.

Representándose una prevalencia de acuerdo a la fórmula estadística:

$$P = \frac{\text{número de eventos}}{\text{Personas totales}}$$
$$P = \frac{108}{516} = 0.209 = 20.9 \%$$

50 correspondían a mujeres y 58 a hombres, con una prevalencia mayor para el sexo masculino ocupando un 53.7 %, comparado con un 43.6% del género femenino.

Tabla 1. Género de pacientes de la población estudiada (N=108).

Género	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	58	53.7
Mujer	50	46.3
Total	108	100.0

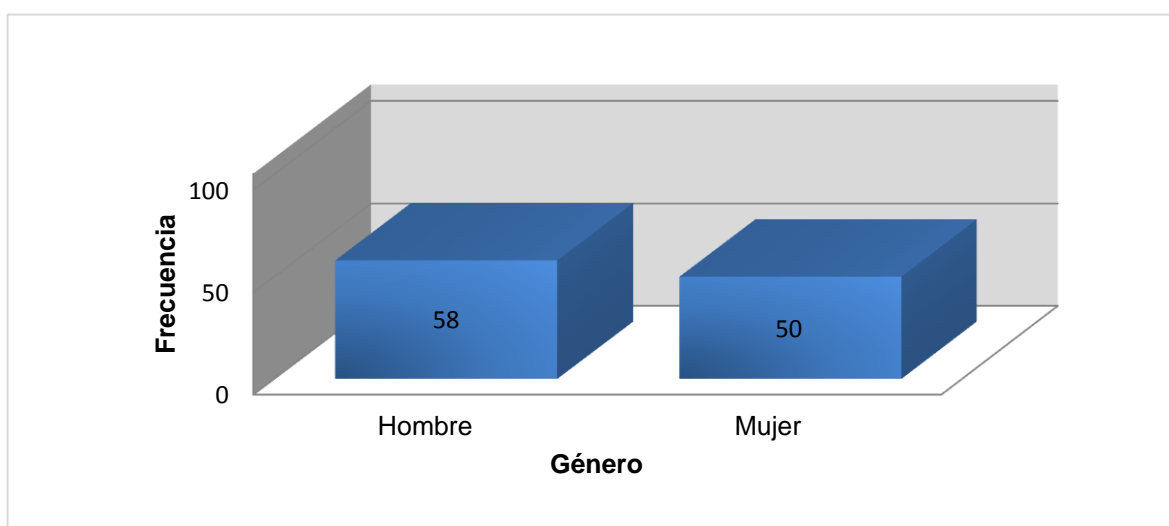
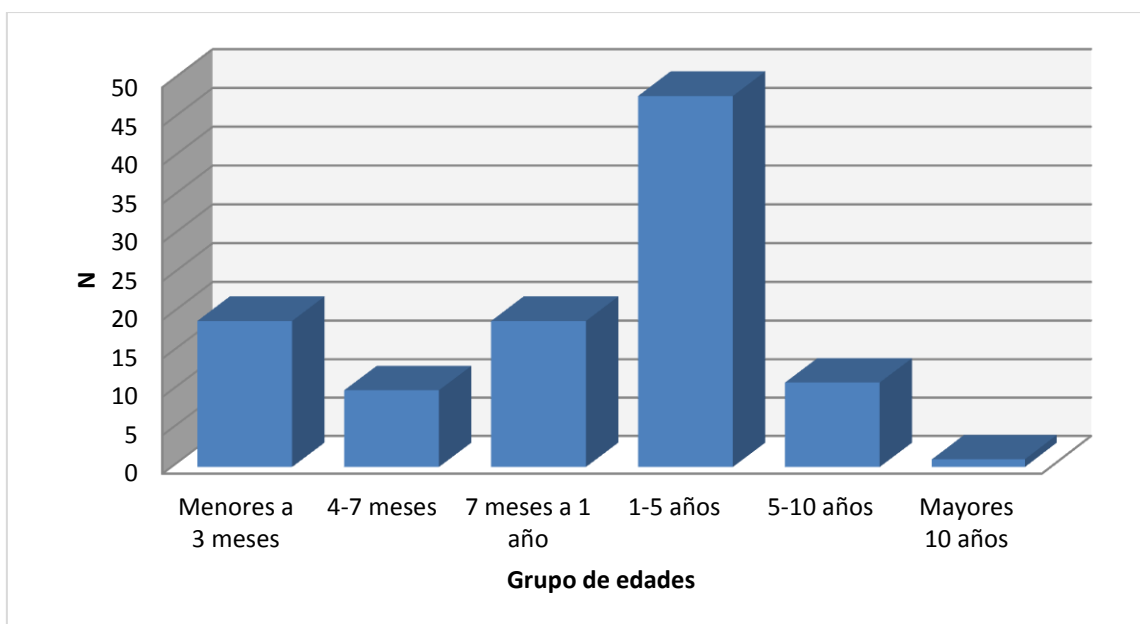


Tabla 3. Edad de diagnóstico de la población estudiada (N=108).

Grupo de edad	Frecuencia	Porcentaje
Menores a 3 meses	19	17.6
4-7 meses	10	9.3
7 meses a 1 año	19	17.6
1-5 años	48	44.4
5-10 años	11	10.2
Mayores 10 años	1	0.9
Total	108	100.0

N	Mínimo	Máximo	Media	DE
108	1	6	3.23	1.301



La distribución etaria de nuestros pacientes mostró una media de 3.23 años, con un mínimo de 1 y máximo de 6 respectivamente; se clasificó a los pacientes por grupo etario en el momento de diagnóstico de hipotiroidismo, identificándose el grupo de edad de 1 a 5 años con el mayor número de casos, con una media de edad de diagnóstico de 3.23.

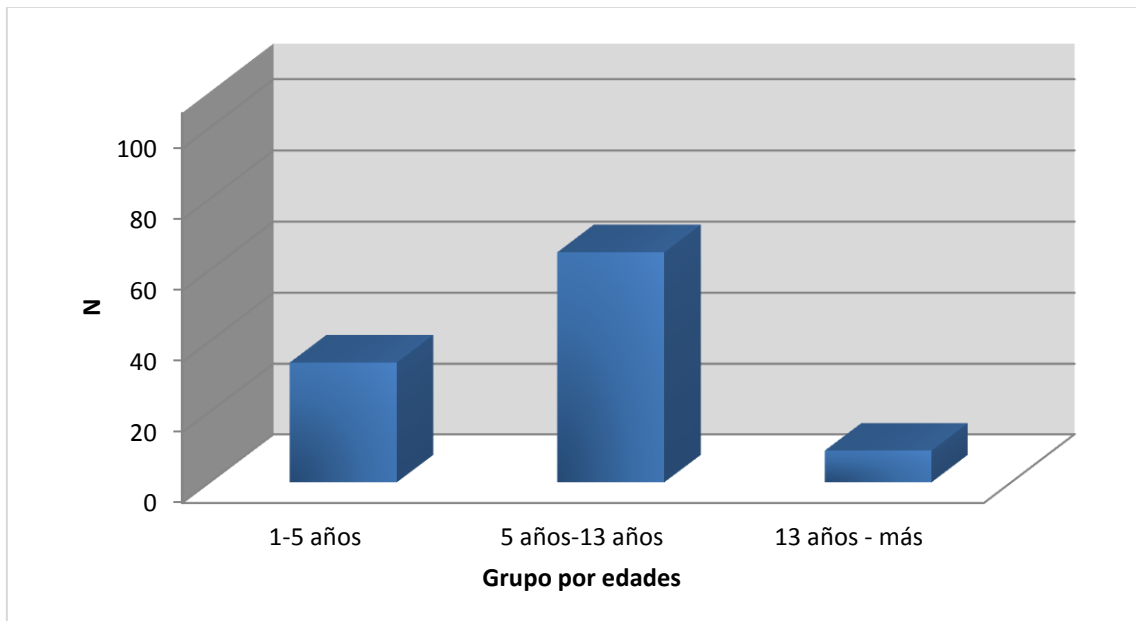
	N	Mínimo	Máximo	Media	DE
Edad	108	1	16	6.57	3.558

Tabla 4. Edad actual de la población estudiada (N=108)

En la actualidad, en el seguimiento de los pacientes, la edad media de edad corresponde a 6.57, con mínima de 1 y máxima de 16 respectivamente.

Tabla 5. Grupo etario de Tamizaje (N=108).

Grupo de edad		
	Frecuencia	Porcentaje
1-5 años	34	31.5
5 años-13 años	65	60.2
13 años - más	9	8.3
Total	108	100.0

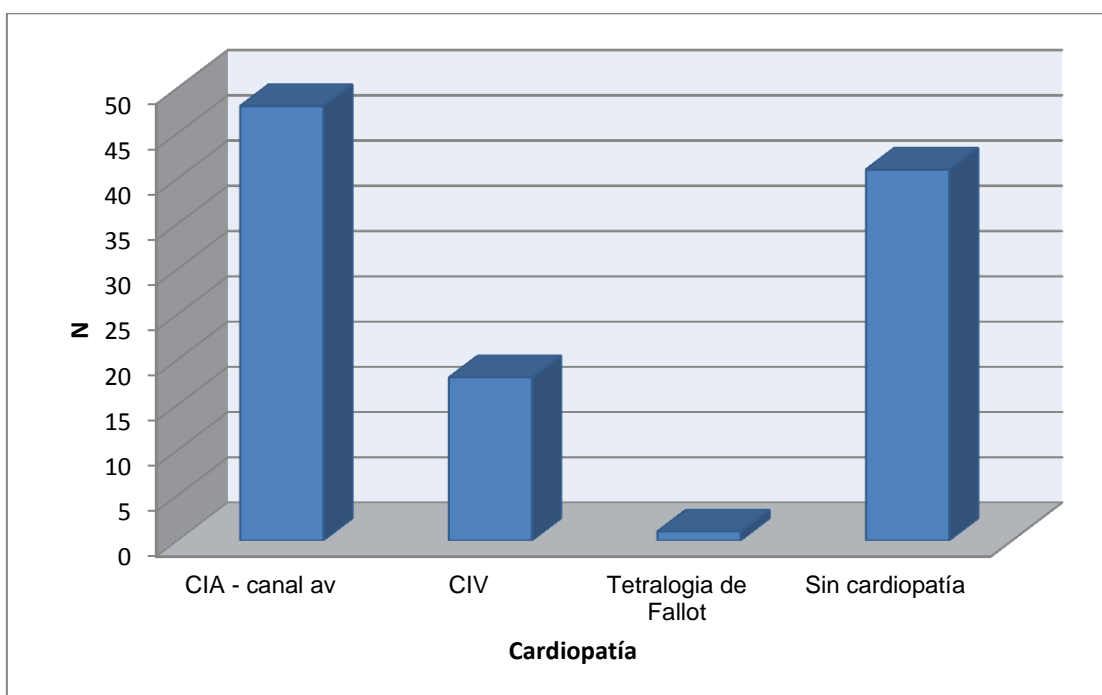


De acuerdo a la Academia Americana de Pediatría, las intervenciones del Tamizaje se realizan por grupos de edad: 1 mes a 1 año de edad, 1 a 5 años de

edad, 5 años a 13 años y 13 a 21 años de edad. En nuestro estudio, distribuimos los grupos de edades considerando nuestra población y tomando en consideración la clasificación recomendada por la Asociación Americana de Pediatría. Se identificó que el mayor grupo corresponde a las edades comprendidas entre los 5 y 13 años.

Tabla 6. Frecuencia de cardiopatías de la población estudiada (N=108).

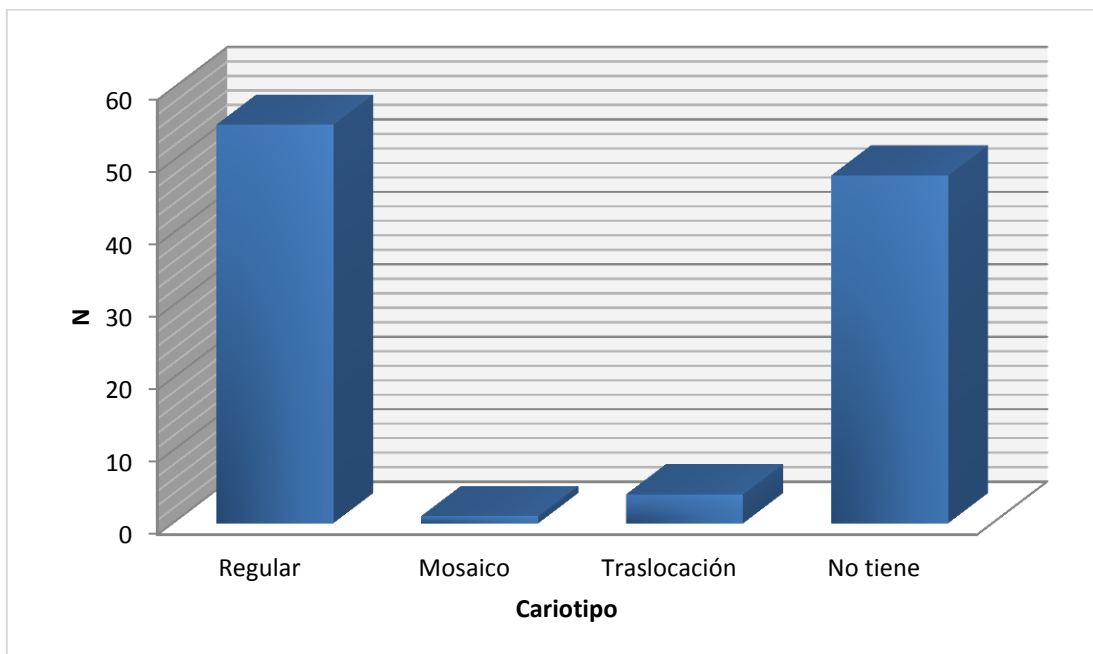
Cardiopatía		
	Frecuencia	Porcentaje
CIA - canal av	48	44.4
CIV	18	16.7
Tetralogía de Fallot	1	0.9
Sin cardiopatía	41	38.0
Total	108	100.0



Los niños con síndrome de Down, presentan una frecuencia de cardiopatías congénitas más alta que la población general. En este estudio, la cardiopatía más frecuente fue la Comunicación Interauricular y el canal A-V, con 48 casos (44.4 %), en segundo lugar se encontró la Comunicación Interventricular con 18 casos (16.7%) y 41 casos no tuvieron cardiopatía (38 %). El 67% de la población presentó cardiopatía.

Tabla 7. Cariotipo de síndrome de Down.

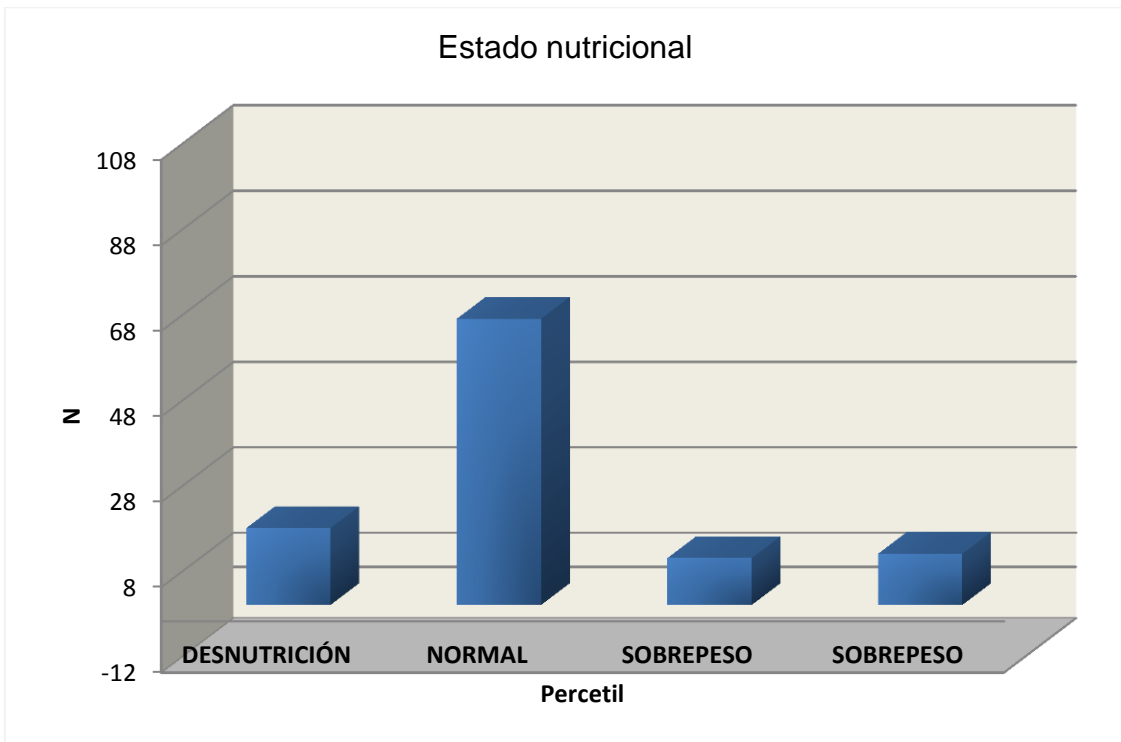
CARIOTIPO		
	Frecuencia	Porcentaje
Trisomía	55	50.9
Mosaico	1	0.9
Traslocación	4	3.7
No tiene	48	44.4
Total	108	100.0



El síndrome de Down fue resultado de trisomía regular en el 50.9% de los pacientes, de Traslocación en 3 % y mosaico en 1 %. E 48% aún no tenían cariotipo.

Tabla 8. Estado nutricional de la población estudiada (N=108).

PERCENTIL	ESTADO NUTRICIONAL	Frecuencia	Porcentaje
P 3	DESNUTRICIÓN	18	16.7
P 3 - 84	NORMAL	67	62.0
P 85 - 94	SOBREPESO	11	10.2
P 95	OBESIDAD	12	11.1
Total	Total	108	100.0

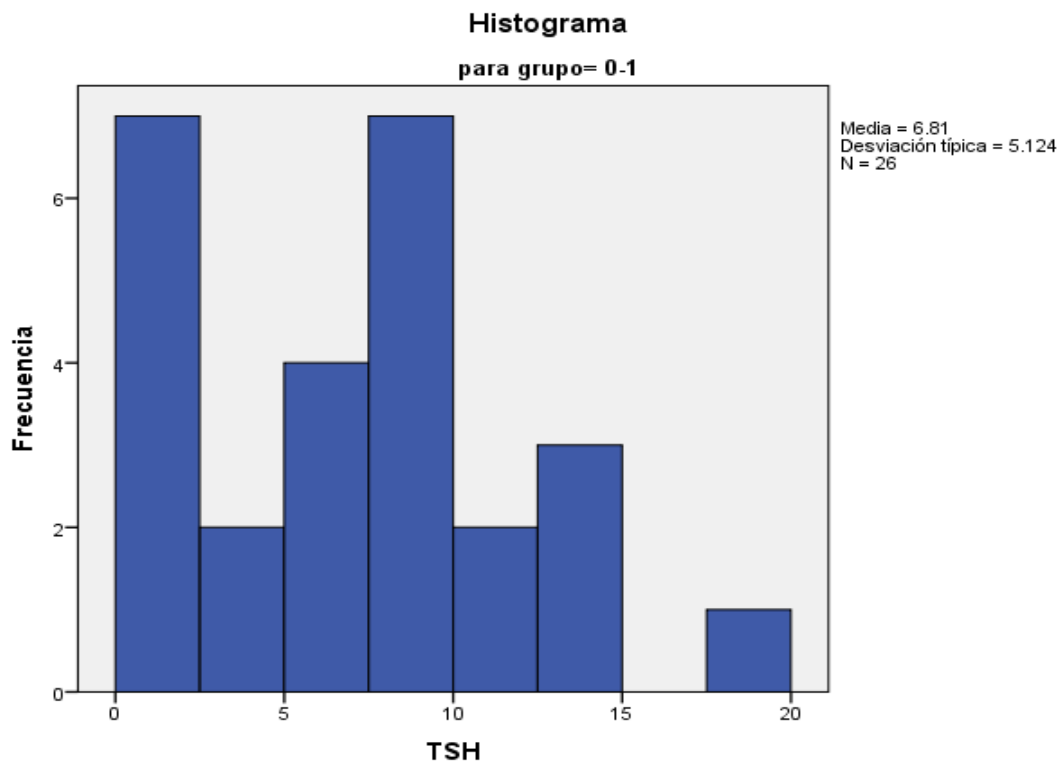


Se clasificaron a los pacientes de acuerdo a las percentilas de índice de masa corporal de la CDC en pacientes con síndrome de Down; 67 de los pacientes se consideraron eutróficos (62%); 18 de ellos presentaron Desnutrición (16.7%); 11 pacientes tuvieron sobrepeso (1%) y 12 pacientes con obesidad (11.1%).

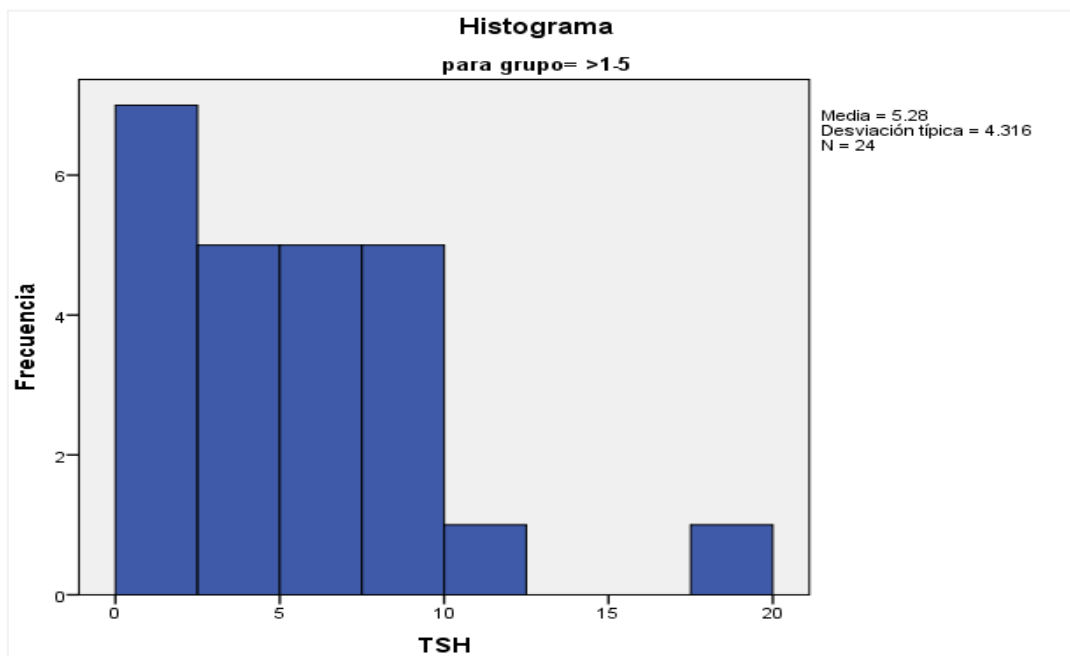
Tabla 9. Valores de hormonas tiroideas (TSH, T4 T y T4L).

	Hormonas	N
TSH	0-1	26
	>1-5	25
	>5-13	4
T4T	0-1	26
	>1-5	25
	>5-13	4
T4L	0-1	26
	>1-5	25
	>5-13	4

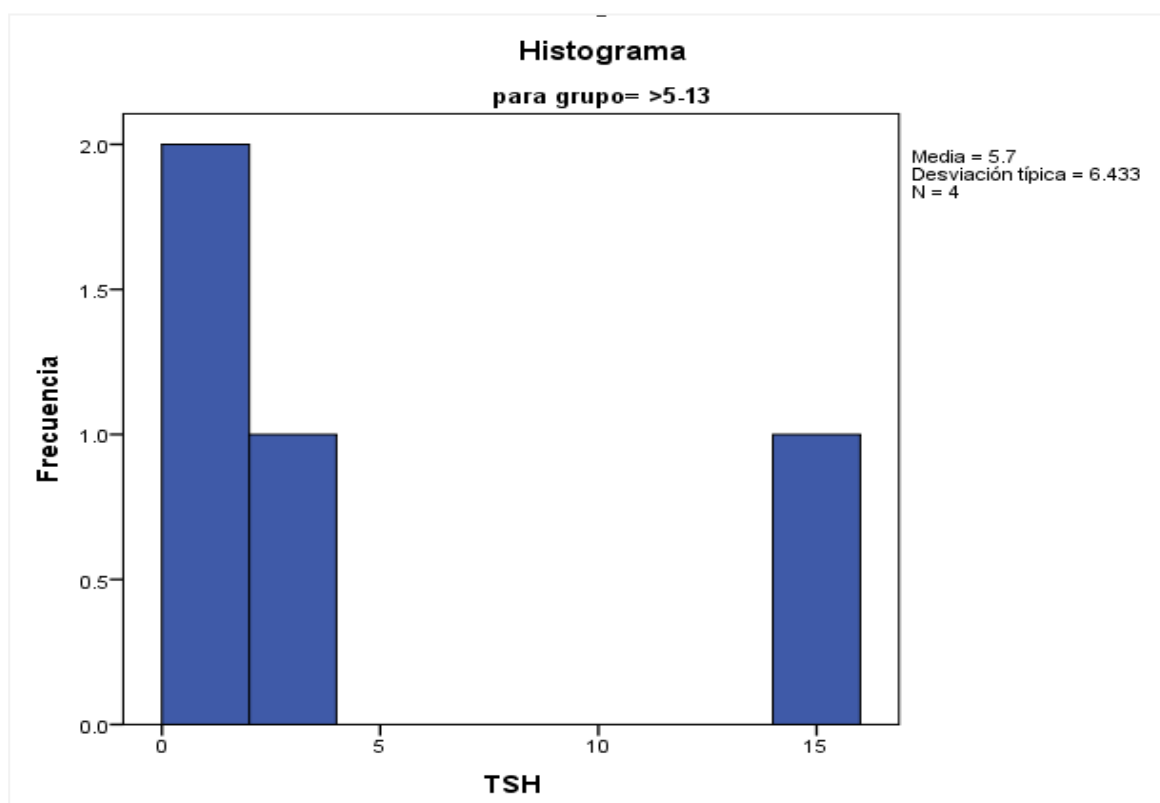
Los pacientes que iniciaron manejo por primera vez en nuestro Hospital, fueron 55; Por rango de edad, 26 de ellos, se encontró en la categoría de edad de 0 a 1 año, 25 de 1 a 5 años y 4 mayores de 5 hasta 13 años de edad. De estos, obteniéndose la media estadística de hormonas tiroideas.



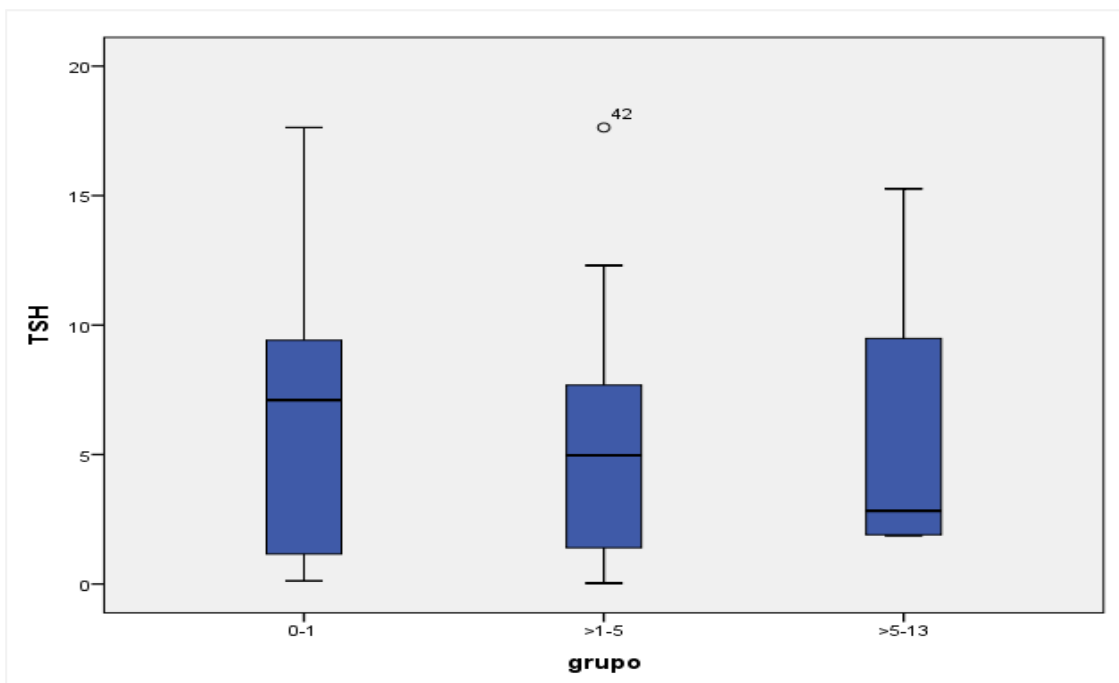
Respecto a la TSH encontramos una media de 6.81 mU/ml para el grupo de edad en el rango de 0 a 1 año.



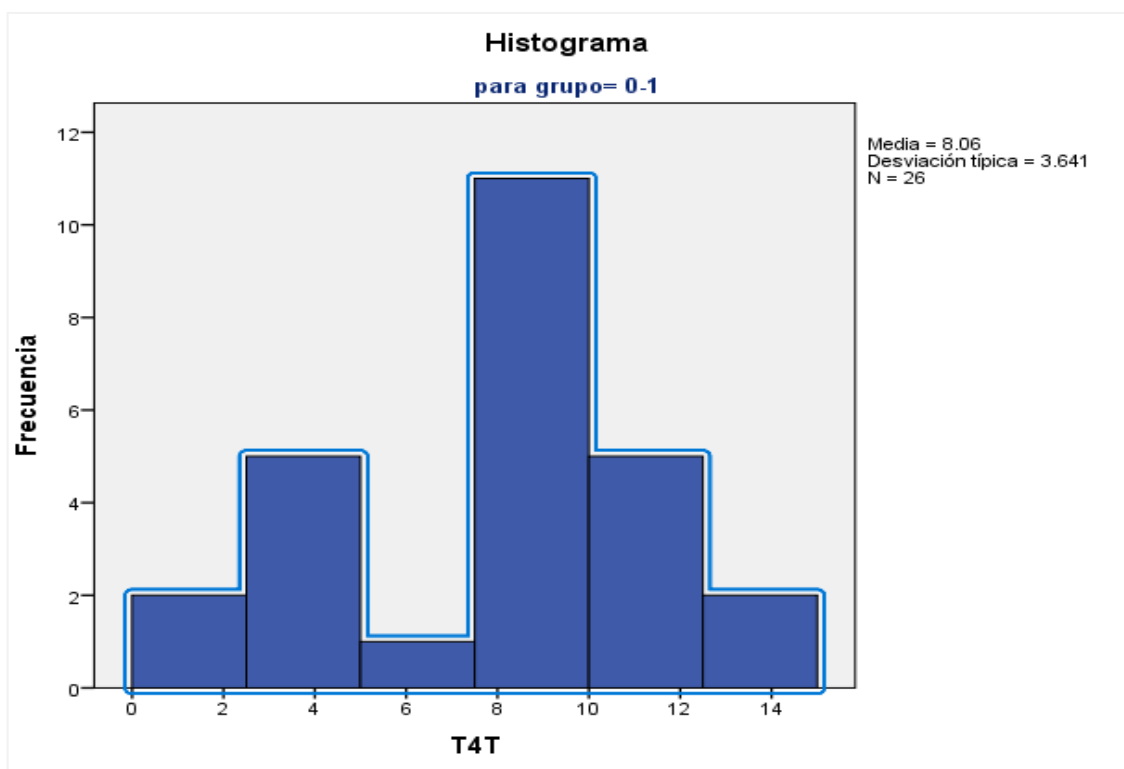
Respecto a la TSH encontramos una media de 5.28 mU/ml para el grupo de edad en el rango de 1 a 5 años.



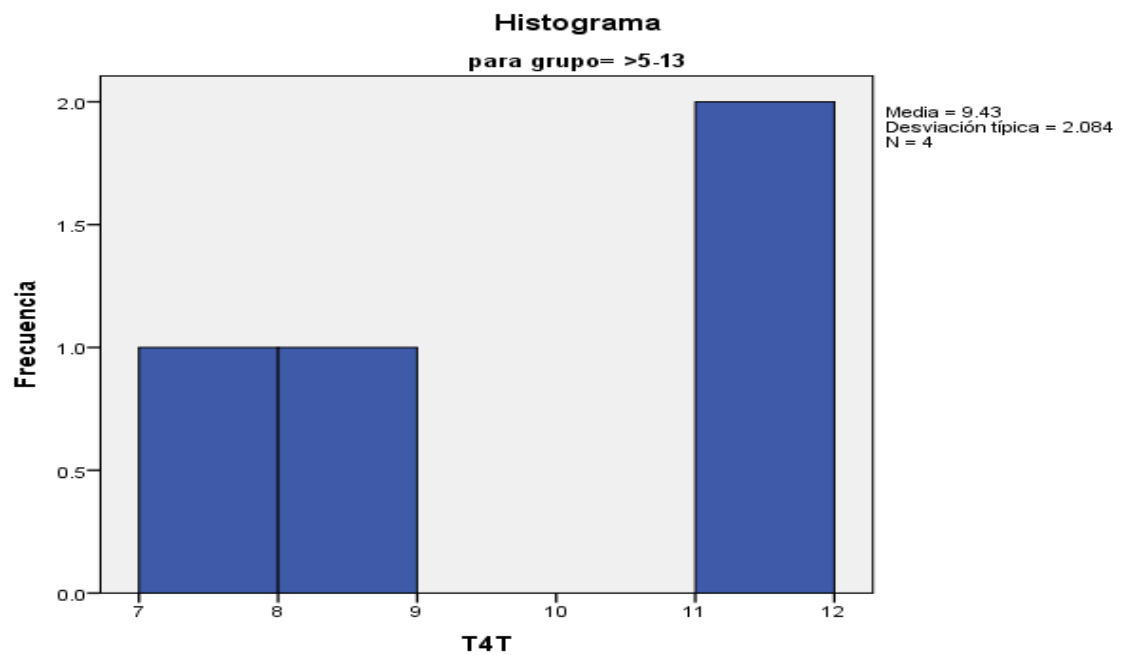
Respecto a la TSH encontramos una media de 5.7 mU/ml para el grupo de edad en el rango de 5 a 13 años.



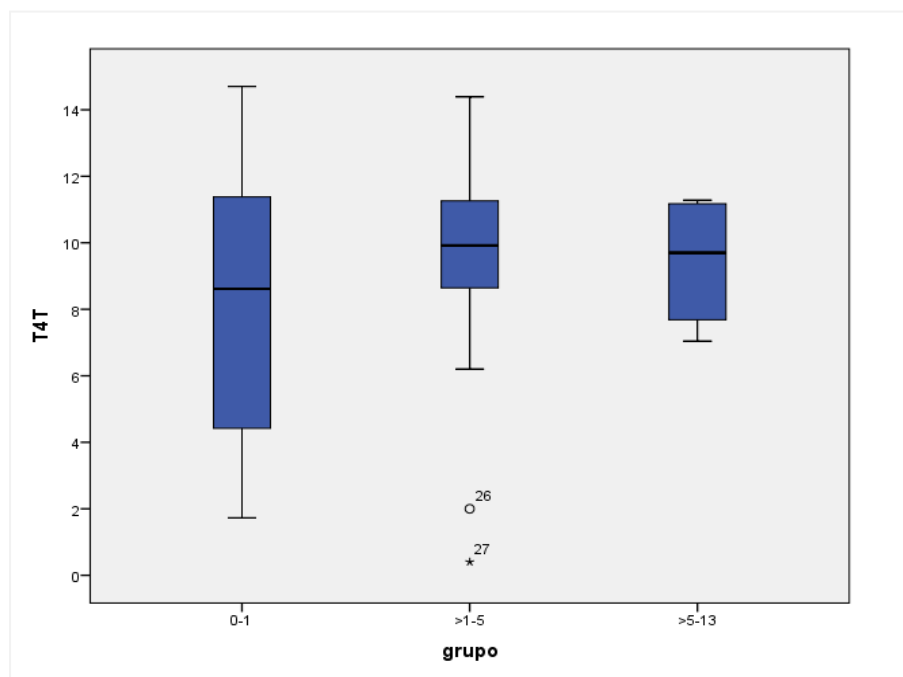
Se muestra gráficamente comparación de medias de TSH.



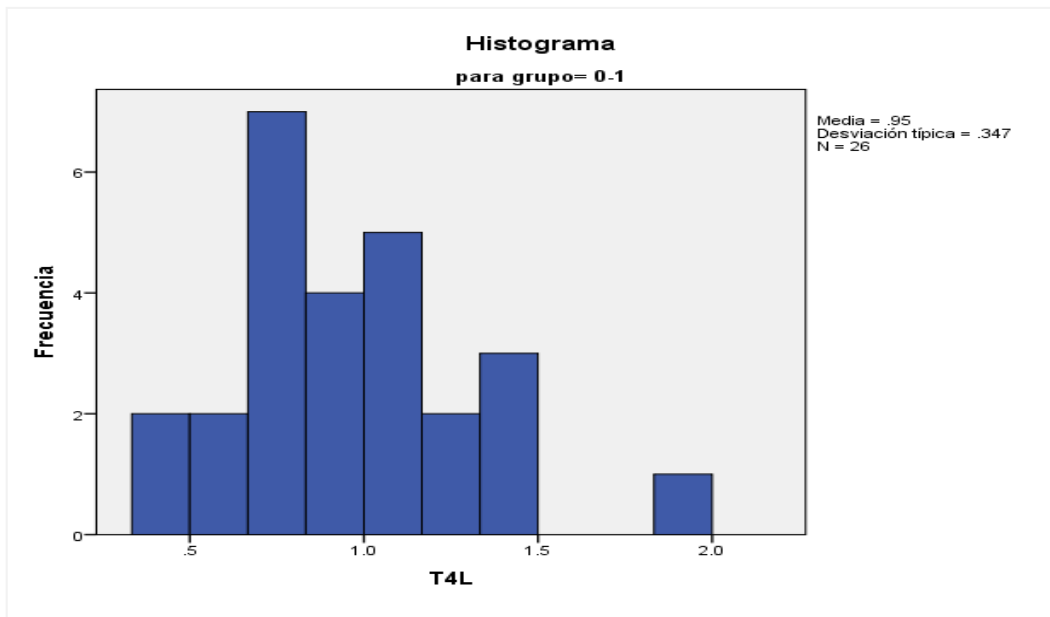
Se tuvo una media para T4T para el grupo de edad de 0 a 1 año de edad de 8.06.



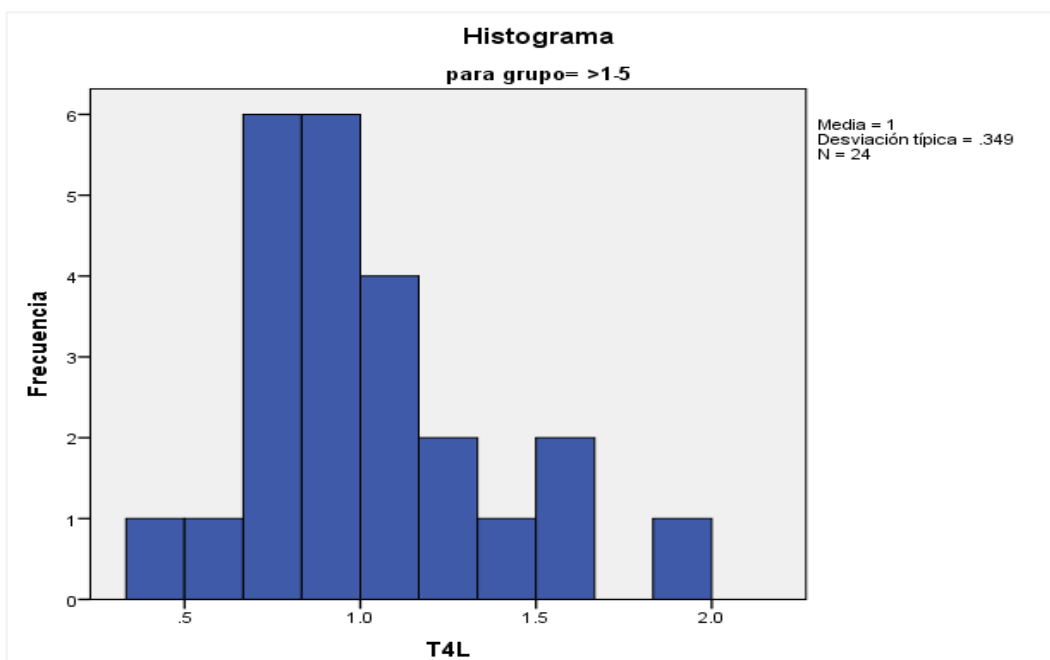
Se tuvo una media para T4T para el grupo etario de 1 a 5 años de edad de 9.51. Para el grupo etario entre 5 a 13 años de edad, se obtuvo una media de T4T de 9.43.



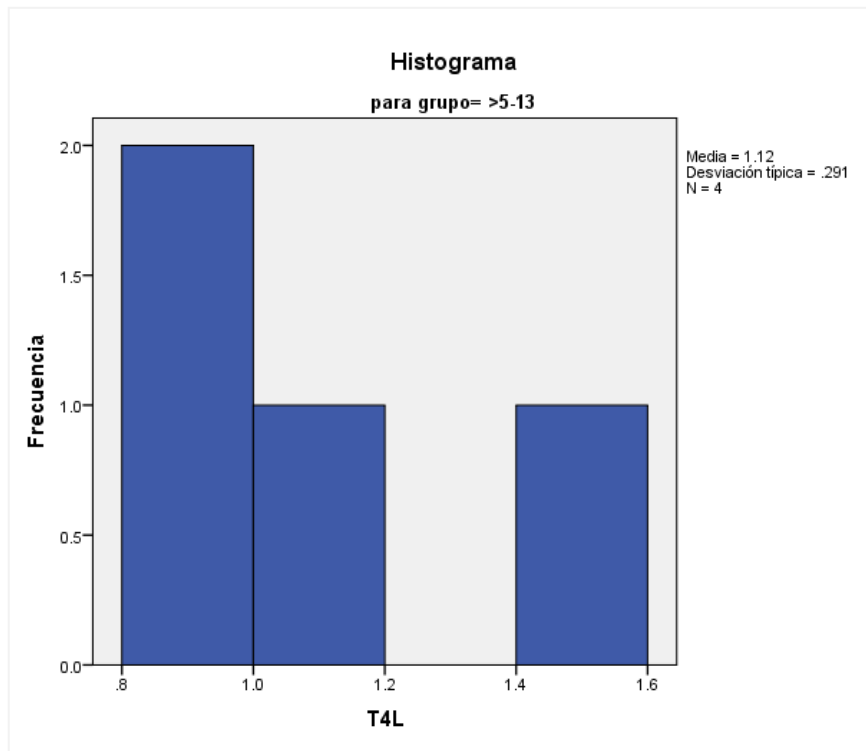
Se muestra la comparación de medias para T4T por grupo de edad, observándose mayor número en la edad de 0 a 1 año de edad.



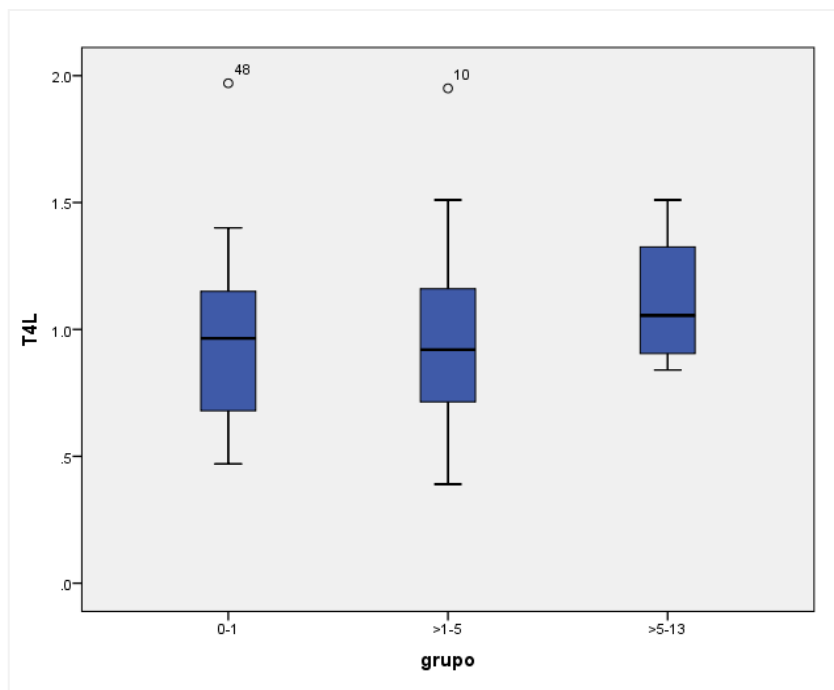
Se obtuvo una media de 0.95 para T4L en el grupo de edad de 0 a 1 año.



En el grupo etario de 1 a 5 años se encontró una media de 1 para T4L.



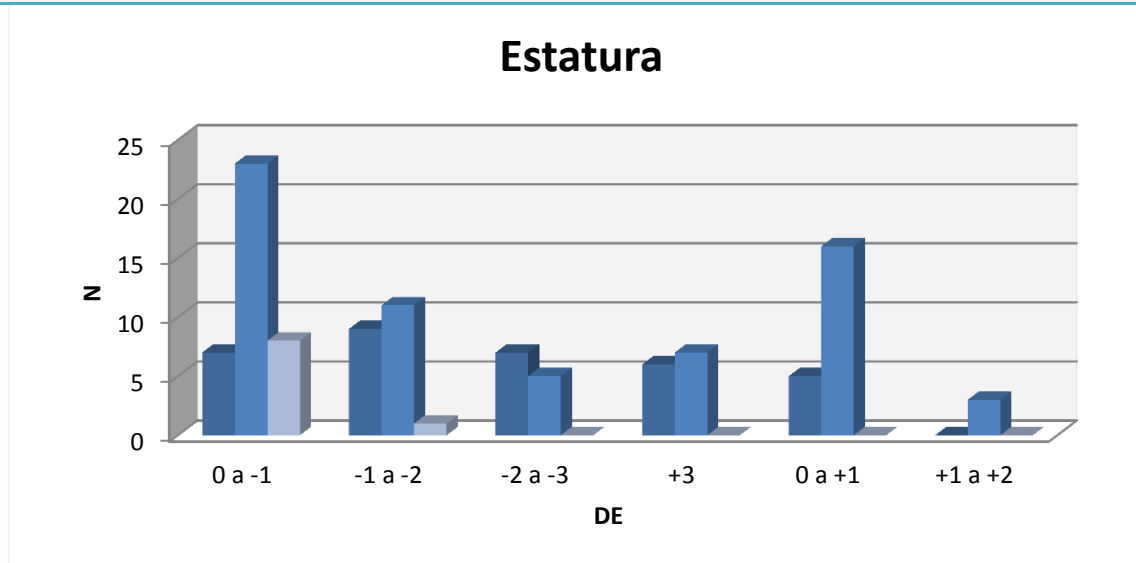
En el grupo de edad comprendido entre los 5 a 13 años de edad, la media de T4L fue de 1.12 mU/ml.



Se muestra la comparación de medias para la T4L.

Tabla 10. Tabla de contingencia por grupo de edad, clasificación de talla por Desviación Estándar (DE)

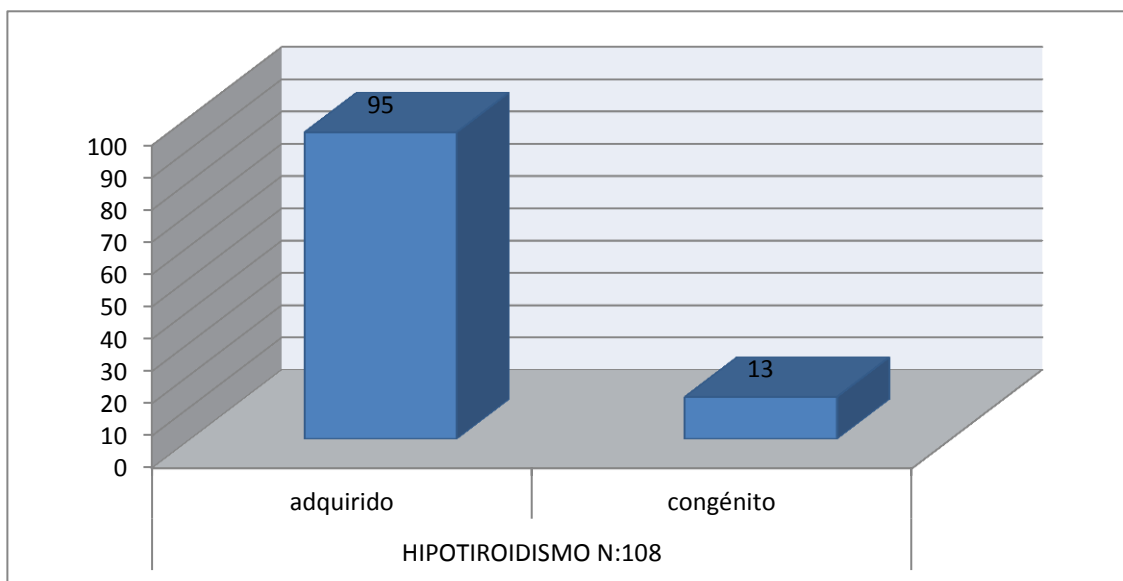
		DE						Total
		0 a -1	-1 a -2	-2 a -3	+3	0 a +1	+1 a +2	
Grupo de edad	1-5 años	7	9	7	6	5	0	34
	5-13	23	11	5	7	16	3	65
	13- mas	8	1	0	0	0	0	9
Total		38	21	12	13	21	3	108



Se clasificó a los pacientes por grupo de edad, y se percentilaron en base a la talla para la edad, encontrándose 38 pacientes (35.1%) entre 0 y -1 DE y 21 pacientes (19.4%) en 0 a +1, constituyendo el **54.5 %** ubicándose en percentil 50; 21 pacientes (19.4%) se encontraron en -1 a -2 DE y 12 pacientes (11.1%) entre el percentil -2 a -3 DE, concluyendo que el 30 % de los pacientes presentan talla baja. De los pacientes, 16 (14.8%) presentan talla alta.

Tabla 11. Total de pacientes con hipotiroidismo adquirido y congénito.

HIPOTIROIDISMO N:108		
Hipotiroidismo	adquirido	congénito
Número de pacientes	95	13



De los 108 pacientes vistos en la consulta de endocrinología, 13 habían sido diagnosticados en el periodo neonatal o en el primer mes de vida, el resto de pacientes fueron diagnosticados en edades posteriores. 95 pacientes (87.9 %) fue hipotiroidismo adquirido y 13 pacientes (12 %) congénito.

CONCLUSIONES

El síndrome de Down además de asociarse a discapacidad intelectual, a diferencia de la población general, es susceptible de comorbilidades, destacando entre las anormalidades endocrinas, la disfunción tiroidea es la más común, siendo el hipotiroidismo la patología más representativa. ^(62,63,64,65) La Asociación Americana de Pediatría reporta una prevalencia de patología tiroidea de 4 a 18 % y en base a esto dirige su tamizaje; Rachel Whooten refiere que a pesar de ello hasta el 25% de los mayores de 1 año no reciben el cribado recomendado. ⁽⁶³⁾

Pierce et al. Reportan una prevalencia de hipotiroidismo del 24% en pacientes con SD, refiriendo al HS como la variedad más común ⁽⁶³⁾, en éste mismo estudio los pacientes con SD presentaron una mayor prevalencia de hipotiroidismo congénito a diferencia de la población general; con algunos casos identificados en las pruebas de función tiroidea realizadas dentro de los primeros 6 meses de vida, que no se detectaron en el cribado del recién nacido; recomendando una mayor frecuencia del cribado de detección en lactantes menores a 6 meses de edad tomando en cuenta que la AAP indica tamizaje después del nacimiento hasta los 6 meses de edad. ⁽⁶³⁾

Federica Guaraldi et al. Publica una prevalencia de 7 a 66% de hipotiroidismo en SD, esta prevalencia dependerá del tamaño de la muestra del estudio y de la edad (el riesgo aumenta significativamente con la edad). ⁽⁶⁶⁾ Dentro de la patología tiroidea perse, coinciden diferentes autores de que el hipotiroidismo es el más común ^(62,63, 65, 66).

En pacientes con síndrome de Down la distribución del hipotiroidismo se equilibra entre ambos sexos, a diferencia de la asociación típica con el género femenino observada en personas sin SD ⁽⁶⁶⁾. Nermine H. Am, refiere que el HC asociado a SD es 28-35 veces mayor a la prevalencia reportada en la población general. ⁽⁶²⁾. En la mayoría de los casos, el HS es asintomático y se detecta en las pruebas de cribado de rutina.

La prevalencia de Hipotiroidismo en síndrome de Down en nuestro estudio durante el periodo comprendido entre febrero 2017 a diciembre 2019 en el Hospital para el niño de Toluca, fue de 20.9%, cercano a lo reportado por la Asociación Americana de Pediatría (4-18%); sin embargo se estimó una prevalencia aun mayor debido a la gran cantidad de pacientes que se siguen en la consulta externa de Endocrinología y Genética con hipotiroidismo en comparación con los que no presentan dicha patología, sin embargo esta cifra puede verse afectada por las diferentes valoraciones de un mismo paciente. En el periodo citado, se encontraron 516 pacientes con síndrome de Down de los

cuales 108 presentó hipotiroidismo, no hubo mucha diferencia en la distribución por género como lo establece la literatura ⁽⁶⁶⁾ con mayor afección por el género masculino 53% y el 46.3% género femenino.

La Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda un Tamizaje dando seguimiento en base a grupo etario ⁽⁶³⁾ en nuestra población identificamos que el grupo con mayor número de pacientes es el comprendido entre la edad de 1 a 5 años de edad, considerando la prevalencia de Hipotiroidismo en nuestro Hospital, similar a la reportada en la bibliografía, el Tamizaje a nuestros pacientes seguiría las recomendadas; además encontramos que en ese grupo de edad casi la mitad de los pacientes corresponden al primer año de vida (44.5%), por lo que se hace énfasis en el diagnóstico oportuno de aquellos pacientes que se identifican en esta edad durante su hospitalización iniciándose un tamizaje oportuno, solicitar un perfil tiroideo antes de su egreso hospitalario y dar seguimiento por consulta eterna con derivación a Endocrinología pediátrica.

Los pacientes con síndrome de Down presentan una frecuencia de cardiopatías congénitas mayor que la población general. La AAP reporta una prevalencia de 40-50 %; en nuestro estudio se mostró una prevalencia de 67% que supera a la referida, ocupando el primer lugar la comunicación interauricular y el canal av (44.4%); en segundo lugar la comunicación interventricular (16.7%), la Tetralogía de Fallot presentándose en un 0.9%. El 41% de los pacientes no presentó cardiopatía; La literatura reporta en México a la comunicación interventricular como la cardiopatía más común en pacientes con síndrome de Down y a nivel mundial el canal auriculo - ventricular.

En lo que respecta al cariotipo, se encontró que la trisomía regular es la más frecuente con un 50.9%; seguido de traslocación en el 4, y en tercer lugar mosaico con un 1%; la realización de cariotipo es de vital importancia para realizar un adecuado asesoramiento genético. Debido a que el riesgo de recurrencia depende del cariotipo del paciente.

Debido a que muchos de nuestros pacientes acuden con tratamiento previo, los perfiles tiroideos se modifican, sin poder clasificar específicamente la variedad de hipotiroidismo adquirido; en nuestra población de estudio, 13 pacientes se identificaron con hipotiroidismo congénito, con diagnóstico previo en la edad neonatal y durante el primer mes de vida, acudiendo con nosotros por primera vez posterior a la etapa neonatal; De nuestra población 55 paciente iniciaron por primera vez sin tratamiento previo el manejo médico, se observó que conforme aumentaba la edad por grupo de edad los valores de hormonas tiroideas al diagnóstico fue mayor. Respecto a su estado nutricional, 67 de los pacientes se consideraron eutróficos (62%); el 10 % presentó sobrepeso y 12 %pacientes con obesidad: respecto a la talla la mayoría de nuestra población se encontró en percentil 50; comparado con la bibliografía, se refiere que esta población de

pacientes reporta una talla baja así como sobrepeso y un estadio de obesidad, encontramos que gran mayoría de nuestra población es eutrófica.

En lo que nos respecta de hacer conciencia de la importancia de un Tamizaje oportuno y basado en evidencia para una mejor calidad de vida de nuestros pacientes. Al ser un estudio retrospectivo es realidad que muchos datos no se encontraron a nuestro alcance, lo que permite dar un seguimiento a este trabajo de investigación anexando estudios complementarios como ultrasonidos y anticuerpos que definan y clasifiquen la patología tiroidea.

RECOMENDACIONES

1. Tamizaje de paciente con síndrome de Down por grupo de edad, de acuerdo a la Academia Americana de Pediatría.
2. Realización de perfil tiroideo a todo paciente menor a un año de vida, que no cuenten con un Tamiz metabólico.
3. Realización de perfil tiroideo antes del alta hospitalaria a todo paciente a quien no se le realizó Tamiz metabólico.
4. Derivar a todo paciente con síndrome de Down a valoración por Endocrinología, Cardiología, Genética, nutrición y Pediatría.
5. Mayor frecuencia del cribado de detección en lactantes menores a 6 meses de edad tomando en cuenta que la AAP indica tamizaje después del nacimiento hasta los 6 meses de edad. ⁽⁶³⁾

BIBLIOGRAFÍA

1. Anne BS Giersch, PhD. Congenital cytogenetic abnormalities; [internet]. UpToDate; [actualizado 27 septiembre 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
2. Kathryn K Ostermaier. Down syndrome: Management; [internet]. UpToDate; [actualizado 27 marzo, 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com/contents/down-syndrome-management>
3. Diagnostico prenatal de síndrome de Down, guía de práctica clínica. México, DF; 2011. Disponible en <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/gpc.html>
4. Patricia M. López Morales, Reseña histórica del síndrome de Down. Revista ADM [internet]. Septiembre – octubre 2000; Vol. LVII, No. 5 pp. 193-199. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/adm/od-2000/od005g.pdf>
5. J. Langdon H. Down, Lond. Observations on an ethnic classification of idiots, London Hospital Reports; [internet] Nature. 3: 1866, 259-262. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/hdy196669>
6. Azevedo Moreira. Matrimonio y reproducción en una mujer con síndrome de Down. RevMedIntSindr Down [internet]. 2013; 17 (3):39-42. Disponible en: <https://sid.usal.es/articulos/discapacidad/20293/8-2-6/matrimonio-y-reproduccion-en-una-mujer-con-sindrome-de-down.aspx>
7. Iris Schrijver Apr. Chromosomal translocations, deletions, and inversions [internet]. UpToDate; [actualizado 18 abril, 2019]. Disponible en: <https://www.uptodate.com>
8. María del Carmen Sierra Romero. Prevalencia de síndrome de Down en México, utilizando certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. Bol Med Hosp Infant. Méx. [internet] 13 nov. 2014; 71(5): 292-297. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v71n5/v71n5a6.pdf>
9. Díaz-Cuéllar S. Genómica del síndrome de Down, Acta Pediatr Mex. INP [internet]. Septiembre, 2016; 37(5):289-296. Disponible en: <https://www.actapediatrica.org.mx/>
10. Eduardo Navarrete Hernández. Malformaciones congénitas al nacimiento: México, 2008-2013. Bol Med Hosp Infant. Méx. [internet] Julio-agosto 2017; 74 (4) pp.301-308. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/bmim/v74n4/1665-1146-bmim-74-04-00301.pdf>
11. Atención integral de la persona con Síndrome de Down. Secretaría de Salud, Centro Nacional de Equidad de Género y Salud Reproductiva. 1°ed. México, DF. Abril 2007. Disponible en: http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/Sindrome_Down_lin_20_07.pdf

12. Amina Kurtovic-Kozaric. Ten-year trends in prevalence of Down syndrome in a developing country: impact of the maternal age and prenatal screening. EJOG [internet]; 12 septiembre, 2016. 206, pp. 79-83. Disponible en: [https://www.ejog.org/article/S0301-2115\(16\)30894-6/fulltext](https://www.ejog.org/article/S0301-2115(16)30894-6/fulltext)
13. Geralyn M Messerlian. Down syndrome: Overview of prenatal screening; [internet]. UpToDate; [actualizado 23 junio 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
14. Reordenamientos cromosómicos. REPROTEC. Buenos Aires, Argentina, 2018. Disponible en: <https://www.repro-tec.com/laboratorio-de-genetica-en-el-embrion-pgd-translocaciones/>
15. Kathryn K Ostermaier. Down syndrome: Clinical features and diagnosis; [internet]. UpToDate; [actualizado 18 marzo 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
16. Marilyn J. Bull. Clinical Report Health Supervision for Children With Down Syndrome, Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. Pediatrics [internet]. 25 julio 2011; 128(2): 393-406. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/128/2/393.full.pdf>
17. Mercé Artigas López. Síndrome de Down (trisomía 21). AEP [internet]; pp.37-43. (citado 2p abril 2020). Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>
18. Ravindra Aria. Epilepsy in children con Down síndrome. Epileptic Disord [internet]. 2011; 13 (1):1-7. Disponible en: https://www.jle.com/download/epd-287625-16906-epilepsy_in_children_with_down_syndrome-a.pdf
19. A. Ulate Campos. Síndrome de Down y epilepsia. International Medical Review on Down síndrome [internet]. Enero –abril, 2014. 18 (1): 3-8.
20. E. Culebras Atienza. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. REV ESP PEDIATR 2012; 68(6): 440-444. Disponible en: <http://www.centrodocumentaciondown.com/uploads/documentos/f0d54f78ace6319c7766a2abc2eb414c8398f601.pdf>
21. Lorenzo Lughetti. Thyroid function in Down síndrome. Expert Rev. Endocrinol. Metab. [internet] 2015; 10(5), 525–532.
22. Johann Hitzler. Transient myeloproliferative disorder of Down síndrome; [internet]. UpToDate; [actualizado 04 marzo 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
23. A. Alarcón Zamora. Trastornos ortopédicos en niños con síndrome de Down. RevEspPediatr [internet] 2012; 68(6): 424-428. Disponible en: https://sid.usal.es/idocs/F8/ART21716/alarcon_salcedo.pdf
24. Claudia Tamara Silva. Utilidad de la citogenética en la medicina actual. Visión histórica y aplicación. ACTA MED COLOMB [internet] 2009. 33 (4)
25. Raúl Rodríguez Martínez. Aplicaciones e inconvenientes de la técnica Hibridación *in situ* Fluorescente (FISH) en la identificación de microorganismos. Revista de Salud Uninorte. Barranquilla, Col. 2013; 29 (2): 327-340.

- 26 Screening for fetal aneuploidy. The American College of Obstetricians and Gynecologists. SMFM [internet] Mayo 2016. (163): 1-14.
- 27 GERALYN M MESSERLIAN, PhD, GLENN E PALOMAKI, PhD. Down syndrome: Overview of prenatal screening; [internet]. UpToDate; [actualizado 23 junio 2020-07-22]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 28 Diagnostico prenatal de síndrome de Down. Guía de práctica clínica, secretaria de salud; México, DF. 2011. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/494_GPC_Sx_Down/IMSS-494-11-GER_SindromeDown.pdf
- 29 Mariana Hernández-Gómez. Prueba prenatal no invasiva (NIPT) en sangre materna a través de secuenciación masiva paralela. GinecolObstetMex [internet] 2015; 83:277-288.
- 30 Ondrej Pös. Recent trends in prenatal geneticscreening and testing; NCBI, 31 mayo 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6545823/>
- 31 Donatella GeruLewicz-Vannini. Pruebas bioquímicas en sangre materna para la identificación de fetos con riesgo de defectos cromosómicos y complicaciones asociadas al embarazo. PerinatolReprodHum [intenet] 2005; 19: 106-117.
- 32 Anders. Diccionario médico-biológico, histórico y etimológico. V.et iii (2014)<https://dicciomed.usal.es/palabra/tiroides>
- 33 M.ª Carmen Tembory Molina, Enfermedades tiroideas en la infancia y adolescencia; Protocdiagn ter pediatr [internet] 2019; 1:157-69. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10_hipertiroidismo.pdf
- 34 Evan Allen. Anatomy. Head and Neck, Thyroid. StatPearls [internet] 6 agosto, 2019.
- 35 Perla Berenice Becerril Ramírez. Tiroides ectópica. Experiencia de 15 años del Hospital General Dr. Manuel Gea González. AN ORL MEX [internet] 2011. 56 (4).
- 36 Stephen La Franchini. Thyroid physiology and screening in preterm infants. [internet]. UpToDate; [actualizado 23 septiembre 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 37 Lactancia materna exclusiva. Organización Mundial de la Salud, 2020. . Disponible en: https://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/es/
- 38 Susana Ares Segura. Controversias: Utilidad del tratamiento con hormona tiroidea en el gran prematuro. RevEspEndocrinolPediatr [internet] 2012; 3 (Suppl):55-60. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/revistas/P1-E4/P1-E4-S75-A104.pdf>

- 39 Douglas S Ross, MD (Enero 20, 2020). Thyroid hormone synthesis and physiology. UpToDate; [actualizado 20 enero 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 40 Garcia–Garcia. Fisiología tiroidea. Med Int Méx. [internet] septiembre, 2016 septiembre; 32(5):569-575. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim165i.pdf>
- 41 Deficiencia de Yodo. American Thyroid Association, 2014 <https://www.thyroid.org/>
- 42 Ariel Sánchez. Selenio y tiroides. GlándTirParatir [internet] 2009; (18): 40-45. Disponible en: <http://www.revistatiroides.com.ar/Revistas/18/RevGlan-Art8-6.pdf>
- 43 María Fernanda Castilla. Hipotiroidismo congénito. Bol Med Hosp Infant Mex. [internet] 2015; 72(2):140-148
- 44 Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Hipotiroidismo Congénito Neonatal en el Primer Nivel de Atención. GPC. México, DF. [actualización 2015]
- 45 Mirna Angélica Hinojosa-Trejo. Prevalencia al nacimiento de hipotiroidismo congénito. Acta Pediatr Mex. [internet] 2018 Suplemento I (39):5S-13S. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2018/apms181b.pdf>
- 46 Maynika V Rastogi. Journal of Rare Diseases, Congenital hypothyroidism. Orphanet Journal of Rare Diseases [internet] 2010; 5 (17). Disponible en <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-17>
- 47 Aleida Rivera-Hernández, Hebert Huerta-Martínez. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Revista Mexicana de PEDIATRÍA [internet] Enero-Febrero 2018. 85 (1): 34-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
- 48 Stephen LaFranchi. Clinical features and detection of congenital hypothyroidism. UpToDate; [actualizado 03 marzo 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 49 Aleida Rivera-Hernández. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte Revista Mexicana de PEDIATRÍA [internet] 2018. 85(1): 34-40. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp181h.pdf>
- 50 Cribado neonatal de enfermedades congénitas, anexos. Programas de salud infantil. AEPap [internet] 2009; pp. 180, anexos. Disponible en: www.aepap.org/sites/default/files/congenitas.pdf
- 51 Susan R. Rose, Rosalind S Brown. Newborn Screening and Therapy for Congenital Hypothyroidism. Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care. Pediatrics [internet] Junio 2006. 117(6):2290-303.

- Disponibile en:
<https://pediatrics.aappublications.org/content/117/6/2290.long>
- 52 LaFranchi. Acquired hypothyroidism in childhood and adolescence. UpToDate; [actualizado 24 junio 2020]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 53 Ares Segura. Hipotiroidismo y bocio. *Protocdiagn ter pediatr.* [internet] 2019; 1:183-203. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/12_hipotiroidismo.pdf
- 54 R. Gallizz. Subclinical hypothyroidism in children: isitalwaysubclinical? *Ital J Pediatr.* [internet] 2018. 44: 25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5816505/>
- 55 Giuseppe Crisafulli. Subclinical Hypothyroidism in Children: When a Replacement Hormonal Treatment Might Be Advisable. *Front Endocrinol (Lausanne).* [internet]. 2019; 10: 109. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6397829/>
- 56 Malgorzata Wasniewska. Comparative evaluation of therapy with L-thyroxine versus no treatment in children with idiopathic and mild subclinical hypothyroidism. *Hormone Research in Pediatrics* [internet]. Junio 2012. 77(6):376-8.
- 57 Martin I Surks. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* [internet]. Enero 2014. 291 (2): 228,238. Disponible en: <https://jamanetwork.com/>
- 58 Hossein Gharib. Subclinical thyroid dysfunction: a joint statement on management from the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Thyroid Association, and the Endocrine Society. *ClinEndocrinolMetab.* [internet]. Enero 2005 90(1):588-90. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15643019/>
- 59 Naghma J Aijaz. Neurocognitive function in children with compensated hypothyroidism: lack of short term effect on off thyroxin. *BMC Endocrine Disorders* [internet] 2006. 6:2.pp.1-7.
- 60 Manuela Cerbone. Effects of L-thyroxine treatment on early markers of atherosclerotic disease in children with subclinical hypothyroidism *European Society of Endocrinology* [internet]. 175, 11–19. Disponible en: <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/175/1/11.xml>
- 61 Alice Monzani. Endocrine disorders in childhood and adolescence. Natural history of subclinical hypothyroidism in children and adolescents and potential effects of replacement therapy: a review. *Eur J Endocrinol* 2012 Dec 10;168(1):R1-R11. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22989466/>
- 62 Nermine H. Amr. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: an update. *Acta bio-medica: Atenei Parmensis* [internet] marzo 2018. 89(1):132-139

- 63 Rachel Whooten. Endocrine Manifestations of Down Syndrome. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*. [internet]. Febrero 2018. 5(1): 61-66
- 64 Malgorzata Wasniewska. Five-year prospective evaluation of thyroid function in girls with subclinical mild hypothyroidism of different etiology. *Thyroid* [internet]. Agosto 2016. 26(10). Disponible en: https://www.researchgate.net/journal/1050-7256_Thyroid
- 65 Douglas S Ross, MD. Disorders that cause hypothyroidism. UpToDate; [Actualizado 1 enero 2019]. Disponible en <https://www.uptodate.com>
- 66 Federica Guaraldi. Endocrine Autoimmunity in Down's Syndrome. *Front Horm Res* [internet] 2017;48:133-146. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28245458/>
- 67 Carlos Campos. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down síndrome. *Indian J Med Res* [internet]. Agosto 2015; 142(2): 113–119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4613432/>
- 68 The Role of Thyroid Hormones as Inductors of Oxidative Stress and Neurodegeneration. *Oxid Med Cell Longev* [internet]. 9 diciembre 2019. 2013; 2013: 218145. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3872098/>
- 69 Al ArajNada. Prevalence of thyroid dysfunctions in infants and children with Down Syndrome (DS) and the effect of thyroxine treatment on linear growth and weight gain in treated subjects versus DS subjects with normal thyroid function: a controlled study
- 70 Yousef Abdulrazzaq. Occurrence of Hypothyroidism, Diabetes Mellitus, and Celiac Disease in Emirati Children with Down's Syndrome. *Oman Medical Journal* [internet] 6 mayo 2018. 33 (5): 387-392. Disponible en: [http://omjournal.org/PDF/OS-OMJ-D-18-00021%20\(08C\).pdf](http://omjournal.org/PDF/OS-OMJ-D-18-00021%20(08C).pdf)
- 71 C.M. Flores-Robles. Tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, análisis de la evidencia actual y propuesta de tamizaje para la población mexicana. *Perinatología y Reproducción Humana* [internet] marzo 2018. 32 (1): 43-52.

13. ANEXOS

					hipotiroirismo			cariotipo			cardiopatía	
IMI	sexo	edad	talla	peso	eutiroideo	hipotiroidismo	h. subclínico	trisomía 21	mosaico	otras variantes	si	no