

11253  
4



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**UNIDAD DE POSTGRADO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

***FRECUENCIA DE DISFUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
SÍNDROME DE DOWN***

**Tesis de postgrado que para obtener el título de subespecialista en  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA presenta:**

**Dra. Mariflor José Martínez Mendoza**

**Tutores:**

**Dra. Ninel Coyote Estrada**

**Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez**

**Asesor:**

**Dr. Víctor Linares Salas**

**México, DF**

**Septiembre del 2002**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"**

**FRECUENCIA DE DISENCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON  
SÍNDROME DE DOWN**

Tesis de postgrado que para obtener el título de subespecialista en  
**ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA** presenta:

**Dra. Mariflor José Martínez Mendoza**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA

Tutores:  
**Dr. Ninel Coyote Estrada**

SUBDIRECCION DE  
ENSEÑANZA

2002

**Dr. Luis Miguel Dorantes Alvarez**

Asesor:

**Dr. Victor Hugo Linares Salas**

## **DEDICATORIAS**

*A Dios por acompañarme e iluminar mi camino en todo lugar y momento...*

*A mis padres y hermanos por haberme dado una vida plena y llena de amor ....*

*A Ovelio, por su amor incondicional y apoyo infinito....*

*A mis maestros, Dr. Dorantes, Dra. Ninel, Dra. Leticia y a Nayely por sus enseñanzas, paciencia, amistad y sobre todo por haber confiado en mí para pertenecer a su maravilloso equipo de trabajo...*

*A Carmen, Claudia, Helberth, Lola y Carlos , mis amigos y hermanos, por su respeto, comprensión y cariño sin fronteras....*

*A Oscar, Ceci, Marcela y Marisol por ser tan buenos compañeros....*

*A todos los niños de Hospital Infantil de México, sin los cuales resultaría imposible alcanzar nuestros conocimientos y amor por la pediatría....*

## ÍNDICE

I.	ANTECEDENTES .....	5
	Síndrome de Down, fenotipo y patogenia .....	6
	Hipotiroidismo, clasificación .....	8
	Hipotiroidismo congénito, generalidades, etiopatogenia .....	9
	Hipotiroidismo congénito, diagnóstico y tratamiento .....	10
	Hipotiroidismo adquirido, causas, tiroiditis autoinmune .....	17
	Síndrome de Down y función tiroidea .....	19
II.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	22
III.	OBJETIVOS .....	22
IV.	JUSTIFICACIÓN .....	23
V.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	24
VI.	RESULTADOS .....	27
VII.	DISCUSIÓN .....	30
VIII.	CONCLUSIONES .....	34
IX.	BIBLIOGRAFÍA .....	36
X.	CUADROS .....	40
XI.	GRÁFICOS .....	42
XII.	ANEXOS .....	45

## I. ANTECEDENTES

Se conoce que la disfunción tiroidea ocurre más frecuentemente en los pacientes con síndrome de Down que en la población general (1). El hipotiroidismo primario es el problema que se presenta con mayor frecuencia y puede ser compensado o no compensado en relación con los niveles plasmáticos de tiroxina total (T4) o tiroxina libre (FrT4) se encuentren en cifras normales o bajos para la edad del paciente. A pesar de que se ha descrito una prevalencia elevada de hipotiroidismo congénito en pacientes pediátricos con síndrome de Down, es más frecuente observar una elevación leve y transitoria en la hormona estimulante del tiroides (TSH), y el hipotiroidismo adquirido secundario a tiroiditis de Hashimoto es el trastorno de la función tiroidea más común en niños mayores de 8 años. Algunos estudios han reportado una hipotiroxinemia relativa en pacientes con síndrome de Down en comparación con controles. También se describe, en menor porcentaje, hipertiroidismo.

La prevalencia del hipotiroidismo en síndrome de Down varía en función de la edad de los grupos sometidos a estudio.

Es deseable detectar disfunción tiroidea lo más precoz posible en los niños con síndrome de Down, ya que per se, este grupo de pacientes poseen retardo mental, retraso en el crecimiento y alteraciones para el aprendizaje.

El diagnóstico clínico de disfunción tiroidea en los pacientes con síndrome de Down es difícil porque el propio síndrome puede enmascarar las características clínicas del hipotiroidismo tales como retraso del desarrollo psicomotor y del crecimiento, la apariencia fenotípica, poca ganancia ponderal, entre otros. Contrariamente, la intolerancia al frío y la ganancia de peso en pacientes pediátricos con síndrome de Down puede ser atribuido a hipotiroidismo con un

patrón típico de perfil tiroideo caracterizado por elevaciones leves de TSH y concentraciones séricas de T3 y T4 en límites inferiores ó normales. (1- 5).

### **Síndrome de Down**

El síndrome de Down representa uno de los trastornos cromosómicos más frecuentes y constituye la causa más común de retraso mental.(1). La incidencia mundial del síndrome de Down es de 1:700 recién nacidos vivos en todas las razas , sin distinción del ambiente geográfico o de la clase social. La prevalencia del síndrome de Down es mayor en niños que en niñas 1.3:1.0. El síndrome de Down fue descrito por primera vez en 1846 por Edouard Onesimus Seguin pero, la primera descripción formal escrita la realizó John Langdon Down en 1866 quien definió claramente los estigmas físicos de este padecimiento. A pesar de que se reconoció que existía una asociación entre el síndrome de Down y la edad materna avanzada, fue hasta 1959 cuando Jerome LeJeune identificó la trisomía 21 como la causa subyacente del síndrome (6). El 95% de los pacientes con este síndrome tiene una trisomía 21, mientras que el 3-4% restantes el material cromosómico extra es el resultado de una traslocación no balanceada entre el cromosoma 21 y otro cromosoma acrocéntrico., (usualmente 14:21), que determina una condición trisómica para el brazo largo del cromosoma 21 o para su parte distal; se describe que tres cuartos de estas traslocaciones no balanceadas son de novo, y alrededor de un cuarto de las mismas son el resultado de traslocaciones familiares. En el 1-2% restantes de los pacientes con fenotipo de síndrome de Down están presentes 2 líneas celulares: una normal y otra trisomía 21, a esta condición se le denomina mosaicismo (7). El mecanismo de origen es totalmente diferente en las trisomías y en las traslocaciones, así como el riesgo de recurrencia es distinto, por lo cual es

fundamental el estudio cromosómico para determinar si es un síndrome de Down por trisomía o por traslocación.

La relación entre la edad materna y el riesgo de tener un hijo con trisomía 21 está firmemente establecida: el riesgo aumenta alrededor de 40 veces de la edad de 20 años a las edades mayores de 45 años. Esta relación entre la edad materna y trisomía sugiere que el origen de esta anomalía estriba en la meiosis materna. Si bien la mayoría de las trisomías 21 suceden a causa de una no-disyunción materna (95%), una minoría se debe a una no disyunción en el padre (5%)(8).

### ***Fenotipo en el síndrome de Down***

Los niños con síndrome de Down tienen múltiples malformaciones y retraso mental debido a la presencia de material genético extra del cromosoma 21. A pesar de que el fenotipo es variable las características físicas más comunes son la hipotonía muscular marcada, braquicefalia, pliegues epicánticos, puente nasal deprimido, apertura palpebral sesgada hacia arriba y afuera, hipoplasia maxilar y del paladar, boca pequeña, implantación baja de pabellones auriculares, pliegue simiano en palmas, clinodactilia, talla baja, entre otros(9) El retraso mental es el signo mayor en el síndrome de Down. El coeficiente intelectual (CI) en los adultos varía de 25 a 50 según los estímulos de los familiares y el entorno. En los niños el CI cambia durante la infancia y obtiene su máximo relativo normal a los 3 y 4 años de edad, posterior a lo cual declina más o menos uniformemente. (8,9). La alteración neurológica en el síndrome de Down está caracterizada por un número reducido de neuronas corticales, árboles dendríticos inadecuadamente formados, laminación defectuosa de la corteza y presencia de sinapsis anormales(10).

En relación a la asociación de otras malformaciones congénitas en los niños con síndrome de Down, el problema más común en el período neonatal son las cardiopatías congénitas y los trastornos intestinales. Aproximadamente un 40-50% de los pacientes con síndrome de Down tienen cardiopatía congénita, y representa uno de los principales factores de morbilidad y mortalidad. Dentro de las cardiopatías congénitas presentes en pacientes con síndrome de Down la más frecuente es el canal auriculoventricular, seguida por la comunicación interventricular, comunicación interauricular, la tetralogía de Fallot y persistencia del conducto arterioso. Los niños con síndrome de Down tienen igualmente un riesgo elevado de presentar malformaciones del tracto gastrointestinal (12%), entre ellas fistula traqueoesofágica, estenosis pilórica, ano imperforado, atresia duodenal, páncreas anular y enfermedad de Hirshchprung. Otras alteraciones asociadas al síndrome de Down son enfermedad ocular (60%), inestabilidad atloaxoidea (9-31%), hipoacusia progresiva (60-80%), criptorquidia (40%), disfunción tiroidea (12-18%), leucemia (1%), entre otras. La supervivencia de los pacientes depende básicamente de la gravedad de las malformaciones viscerales asociadas, las cuales determinan el fallecimiento de muchos en los primeros años (11).

### ***Patogenia del síndrome de Down***

La trisomía para el cromosoma humano 21 produce un desbalance para 200-250 genes, resultando en síndrome de Down. Desde el descubrimiento en 1959 por LeJeune de que el síndrome de Down era causado por trisomía se han enfocado las investigaciones en tratar de correlacionar las acciones de genes específicos con alteraciones específicas de este trastorno. Para un fenotipo particular del síndrome de Down, el desbalance génico de algunos genes contribuyen a éste, mientras que el efecto de otros sería mínimo. Sin embargo

,se desconoce actualmente cuáles son los genes implicados, y si sus efectos están amplificados por la perturbación mínima existente en otros cientos de genes en este desbalance. (12). Algunos autores han implicado ciertos genes que se encuentran en las bandas 21q22.1, 21q22.2, 21q22.3, en la etiopatogenia del síndrome de Down. Entre los genes conocidos localizados en esta región están el gen *Gart*, el SOD-1, Ets-2, PFKL, el de la proteína alfa – A del cristalino y el de la proteína precursora beta-amiloide, sin embargo, la secuencia recién finalizada del cromosoma 21 contiene todos los posibles genes que contribuyen primariamente al desarrollo anómalo en el síndrome de Down y, la forma de como contribuye cada uno de ellos en esta enfermedad se encuentra en estudios experimentales con ratones transgénicos.(8,12).

### **Hipotiroidismo**

Se denomina hipotiroidismo al síndrome que se presenta como consecuencia de una disminución de la actividad biológica tisular de las hormonas tiroideas, bien por una producción ineficiente o bien por resistencia a su acción en los órganos blanco (alteraciones en los receptores)(13).

### **Clasificación**

De una manera práctica y en relación a la edad de presentación de la alteración, de las características clínicas y de la evolución, clásicamente se clasifica el hipotiroidismo en la infancia en hipotiroidismo congénito (trastorno presente desde el nacimiento), e hipotiroidismo adquirido (se desarrolla a cualquier edad).

## **Hipotiroidismo congénito**

### **+ Generalidades-Clasificación**

El hipotiroidismo congénito representa la anormalidad endocrinológica más frecuente en la infancia, y tiene una extraordinaria importancia en el niño por su repercusión sobre su desarrollo intelectual, dado que las hormonas tiroideas son imprescindibles para el desarrollo cerebral del niño durante las etapas pre y postnatal; la gravedad de este trastorno depende del grado de alteración a nivel tiroideo. La prevalencia a nivel mundial se reporta de 1:4000 recién nacidos vivos; en México, antes de la introducción del tamiz neonatal de manera masiva, la incidencia del hipotiroidismo congénito se estimaba de 1:3500 recién nacidos vivos, actualmente esta incidencia se reporta de 1:1800 aproximadamente, lo cual sugiere que en nuestra población la incidencia del problema es mayor a la observada en otras regiones del mundo; se desconoce la etiología de este fenómeno. El sexo femenino se afecta más que el masculino (relación 2:1) (14, 15).

En función de la localización del trastorno causal, el hipotiroidismo congénito se clasifica en:

1-Hipotiroidismo primario: cuando la causa radica en la propia glándula tiroides

2-Hipotiroidismo central (hipotálamo-hipofisario): cuando el trastorno se localiza bien en la hipófisis (hipotiroidismo secundario), producido por deficiencia de la hormona estimulante del tiroides (TSH), o bien en el hipotálamo (hipotiroidismo terciario), con producción alterada de hormona liberadora de tirotrópina (TRH).

3-Hipotiroidismo periférico: cuando el hipotiroidismo es producido por resistencia generalizada a las hormonas tiroideas en los tejidos diana.

Por otra parte el hipotiroidismo congénito puede ser esporádico o hereditario y, desde el punto de vista evolutivo, se puede clasificar en permanente o transitorio. (Cuadro 1).

La mayoría de los casos de hipotiroidismo congénito permanente (80-85%) son debidas a disgenesia tiroidea producto de alteraciones en el desarrollo tiroideo durante la embriogénesis. Recientemente se han asociado varios casos de disgenesias tiroideas con mutaciones en los genes TTF1 y TTF2(*factores de transcripción tiroideos*), PAX8 y TSHR(*gen del receptor de TSH*), los cuales participan en el desarrollo de las células foliculares tiroideas (13).

#### **Cuadro 1. CLASIFICACIÓN ETIOPATOGÉNICA DEL HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO**

---

##### **HIPOTIROIDISMO PRIMARIO**

###### **PERMANENTE**

###### **Disgenesias tiroideas**

- Agenesia ó atireosis
- Ectopia ó criptotiroidismo
- Hipoplasia

###### **Dishormonogénesis**

- Insensibilidad a la TSH
- Defectos de captación y transporte, organificación del yodo
- Defectos en las síntesis de tiroglobulina
- Defectos de desyodación
- Síndrome de Pendred

###### **TRANSITORIO**

Iatrogénico (exceso de yodo, fármacos antitiroideos)

Déficit de yodo

Inmunitario (paso transplacentario de anticuerpos maternos durante la gestación)  
Idiopático

##### **HIPOTIROIDISMO HIPOTÁLAMO-HIPOFISIARIO**

SECUNDARIO POR DEFICIENCIA DE TSH

TERCIARIO POR DEFICIENCIA DE TRH

##### **HIPOTIROIDISMO PERIFÉRICO: SÍNDROME DE RESISTENCIA GENERALIZADA A LAS HORMONAS TIROIDEAS**

---

### + Cuadro clínico

El comportamiento clínico de un niño con hipotiroidismo congénito durante el período neonatal puede parecer normal en virtud de que los signos y síntomas de la enfermedad son inespecíficos y vagos ya que el desarrollo de éstos depende del tipo de defecto existente y de la gravedad de la deficiencia hormonal y además algunos de estos datos clínicos pueden estar presentes en un niño normal. Las manifestaciones clínicas se modifican con la edad; en el recién nacido pueden ser inespecíficos, con hallazgos básicamente de problemas para la alimentación, fontanela anterior amplia, llanto ronco, macroglosia, hernia umbilical, ictericia neonatal persistente, peso normal o alto al nacer, piel marmórea y seca, estreñimiento, letargia, entre otros. En la etapa de la lactancia se pone de manifiesto el mixedema, secundario a la acumulación de mucopolisacáridos, hialuronidasa y ácido sulfato de condroitín en los tejidos (los cuales alteran la composición de la piel y fijan el agua), originando la macroglosia, engrosamiento labial, hipoplasia de los huesos de la nariz, determinando estas características la fascies típica del hipotiroideo. Igualmente se puede asociar cardiopatía mixedematosa. En los lactantes y escolares, si el niño no ha sido diagnosticado y tratado, se asocia retraso del crecimiento (talla baja, retraso de la maduración esquelética) y del desarrollo físico y mental, dismorfia y alteraciones funcionales (16).

Letarte *et al.* en 1983 idearon un índice clínico de hipotiroidismo basado en la comparación de los signos y síntomas que presentaban 77 niños hipotiroideos identificados por detección selectiva con los de 84 controles sanos; este cálculo da un valor numérico de impacto clínico (cuadro 2); se considera patológico y sugestiva de hipotiroidismo la puntuación superior a 4, en base a un puntaje total de 13 puntos (17); algunos autores incluyen en el índice clínico la

gestación prolongada y el peso al nacer mayor a 3000gr, dándoles 1 punto a cada uno (total de 15 puntos) . Más del 90% de los niños normales tienen una puntuación menor a 2.

**Cuadro 2. ÍNDICE HIPOTIROIDEO NEONATAL**

	Puntuación
HERNIA UMBILICAL	1
PROBLEMAS DE ALIMENTACIÓN	1
HIPOTONÍA	1
ESTREÑIMIENTO	1
MACROGLOSIA	1
INACTIVIDAD	1
MOTEADO CUTÁNEO	1
PIEL SECA	1.5
FONTANELA POSTERIOR AMPLIA (>5mm)	1.5
FASCIES CARACTERÍSTICAS	3
Total	13

El retraso mental en el hipotiroidismo congénito es variable y se manifiesta precozmente con somnolencia y retraso en la adquisición de destrezas motoras y del lenguaje. En el hipotiroidismo pueden existir otros datos clínicos de compromiso sistémico de la enfermedad (bradicardia, dificultad respiratoria, alteración de función renal, hepática, entre otras), y en ocasiones el bocio puede ser un signo característico en caso de dishormonogénesis o de hipotiroidismo transitorio (13,16).

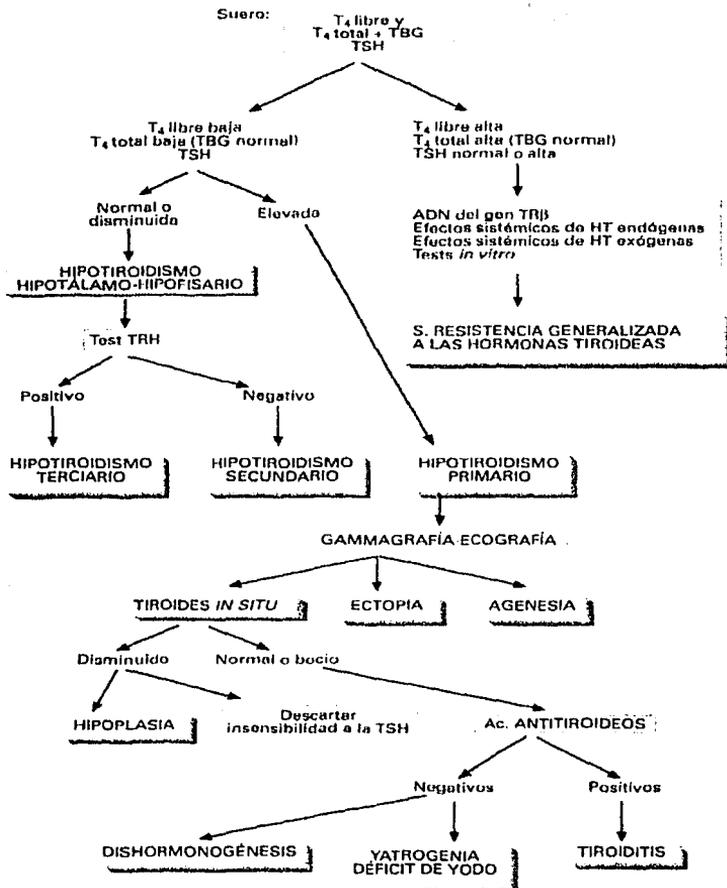
Se ha demostrado que los niños con hipotiroidismo congénito o aquellos con elevación transitoria de TSH tienen una mayor incidencia (6.9% a 32%) de otras malformaciones congénitas asociadas, siendo las cardiopatías congénitas las más frecuentes, seguidas de malformaciones gastrointestinales (18,19).

## **+ Diagnóstico**

El diagnóstico de hipotiroidismo congénito se establece en base a las manifestaciones clínicas asociado a las determinaciones de hormonas tiroideas, imágenes gammagráficas, ecográficas y radiográficas (Figura 1). Sin embargo, en vista de que los signos y síntomas clínicos del hipotiroidismo congénito pueden tardar en aparecer y el retraso en el diagnóstico condiciona peor pronóstico neurológico, es importante la detección precoz del problema con la valoración del tamiz neonatal como escrutinio de la población. La detección más confiable ocurre cuando se realiza la toma de muestra de sangre en papel filtro entre los 3 y 5 días de vida extrauterina, para evitar falsos positivos en los valores de TSH. Diversos métodos se han empleado para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito en base al tamiz neonatal, los más recomendados son: medición inicial de T4 seguida de medición de TSH, para detección de deficiencia de globulina transportadora de tiroxina (TBG) o hipotiroidismo central; medición combinada de T4 y TSH, el cual es el más sensible para el diagnóstico de hipotiroidismo congénito. Se considera positivo una TSH mayor de 20mU/L. Para confirmar el diagnóstico se debe posteriormente, realizar un perfil tiroideo completo (TSH, T3, T4, T4L); la determinación de T3, T4 y T4L séricas establece el estado de hipofunción tiroidea. En el hipotiroidismo congénito primario, especialmente en los casos de criptotiroidismo o hipoplasia tiroidea leve, las hormonas tiroideas (T3, T4, T4L) pueden estar en cifras normales en sangre con valores de TSH levemente elevados (hipotiroidismo compensado). Se habla de hipotiroidismo primario cuando se encuentran en las pruebas de función tiroidea T3, T4, T4L bajas con TSH elevada, y de hipotiroidismo central cuando todas se encuentran baja. La medición de TBG se debe realizar en casos donde se sospeche disminución de estas proteínas transportadoras de tiroxina. La determinación de anticuerpos está indicada en los

# TESIS CON FALLA DE ORIGEN

casos de enfermedad tiroidea autoinmune en la madre. Los estudios de imágenes se emplean para determinar las características anatómicas y funcionales de la tiroides (13,16).



**Figura 1- Algoritmo diagnóstico en la sospecha clínica de hipotiroidismo (HT: hormonas tiroideas)**

## **+ Tratamiento**

El tratamiento de elección en el hipotiroidismo congénito es la sustitución hormonal con levotiroxina sódica sintética (T4) vía oral, el cual debe ser iniciado una vez que se tenga la sospecha clínica del problema, previa toma de estudios de función tiroidea y no debe ser retrasado en caso de que no se tenga disponibilidad inmediata de los resultados de laboratorio y/o de los otros estudios complementarios, para evitar las secuelas neurológicas. Se recomienda que el tratamiento debe ser iniciado antes de las 2 primeras semanas de vida. En estudios realizados en animales se ha observado que la mayoría (70%) de las hormonas tiroideas a nivel cerebral derivan de la conversión local de T4 a T3 por la enzima 5' monodesyodasa; por esto se prefiere la utilización en el tratamiento de niños con hipotiroidismo congénito la levotiroxina (T4)). El objetivo de iniciar precozmente el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en el hipotiroidismo congénito es garantizar un adecuado crecimiento y desarrollo neurológico, para ello se recomienda mantener niveles de T4 en la mitad superior de los rangos normales para la edad y la TSH suprimida hacia valores normales inferiores. Las dosis de levotiroxina varían con la edad del paciente: dosis de inicio 10-15 mcg/kg/día; de 0 a 3 meses, 8-12 mcg/kg/día; 3 a 6 meses 7-10mcg/kg/día; de 6 a 12 meses , 6-8 mcg/kg/día; 1 a 3 años, 4-6 mcg/kg/día; de 3 a 10 años, 3-5mcg/kg/día; 10 a 20 años, 2- 4 mcg/kg/día (13,16).

En los casos de hipotiroidismo transitorio se recomienda realizar una reevaluación diagnóstica que establezca el carácter permanente o transitorio del hipotiroidismo y el diagnóstico etiológico definitivo. Se realiza suspendiendo el tratamiento por 4 semanas, a los 3 años de edad, posterior a lo cual se realiza el estudio tiroideo completo.

El seguimiento recomendado por la Academia Americana de Pediatría incluyen:

- 1- Perfil tiroideo de 2 a 4 semanas posterior al inicio del tratamiento.

- 2- Función tiroidea cada 1 a 2 meses en el primer año de vida y cada 3 a 12 meses mientras se completa el crecimiento.
- 3- Perfil tiroideo a las 2 semanas después de realizar modificaciones de la dosis.
- 4- Edad ósea anual.
- 5- Vigilancia en cada consulta de somatometría, velocidad de crecimiento y pruebas de desarrollo neurocognoscitivo.

### ***Hipotiroidismo adquirido-Tiroiditis autoinmune***

El hipotiroidismo adquirido durante la infancia puede desarrollarse a cualquier edad, sin embargo es infrecuente antes de la edad escolar. La causa más frecuente es la tiroiditis autoinmune (Cuadro 4), la cual ocurre en la población con predisposición genética; de un 30 a 40% de los pacientes afectados tiene historia familiar de enfermedad tiroidea. El sexo femenino se afecta más frecuentemente que el masculino.

### **+ Manifestaciones clínicas**

Los signos y síntomas del hipotiroidismo adquirido se presentan de manera insidiosa y su curso es variable. Generalmente existe bocio, el cual en etapas iniciales puede estar acompañado de función tiroidea normal (bocio simple), pero con la progresión de la enfermedad la glándula tiroidea sufre atrofia y se desarrolla hipotiroidismo (bocio hipotiroideo). Otros signos importantes del hipotiroidismo adquirido en la edad pediátrica es la detención o disminución del crecimiento lineal, obesidad, hipoactividad, somnolencia, piel seca, intolerancia al frío, estreñimiento, debilidad muscular, hipofunción cardíaca y renal, entre otros, los cuales mejoran con el inicio del tratamiento con levotiroxina. Algunos pacientes pueden presentar pubertad precoz y/o galactorrea.

El espectro clínico de la enfermedad durante la infancia incluye el bocio simple o eutiroideo, bocio hipotiroideo, la tirotoxicosis, bocio nodular, y formando parte del síndrome poliglandular (diabetes mellitus, insuficiencia adrenal, hipoparatiroidismo, hipotiroidismo, moniliasis).

Los pacientes con tiroiditis autoinmune poseen anticuerpos circulantes e infiltración linfoide y de células plasmáticas de la glándula tiroidea. Se ha descrito la presencia de anticuerpos antitiroglobulina, antimicrosomales, antiperoxidasa, anticuerpos bloqueadores o estimulantes del receptor de TSH, entre otros, aunque la determinación de los tres primeros es más confiable para el diagnóstico.

#### **+Diagnóstico**

Se realiza en base a la determinación de las pruebas séricas de función tiroidea (perfil tiroideo), estudios inmunológicos para la determinación de anticuerpos circulantes y estudios de imágenes, gammagrama tiroideo y ultrasonido tiroideo, así como radiografías para evaluación de la maduración esquelética.

#### **Tratamiento**

El tratamiento del hipotiroidismo adquirido consiste en la administración de hormonas tiroideas (levotiroxina), a las dosis establecidas para cada edad. El seguimiento clínico se realiza en base a las determinaciones periódicas de perfil tiroideo, edad ósea anual y vigilancia clínica de somatometría, curva de crecimiento y evolución de datos de distiroidismo (20).

### ***Síndrome de Down y función tiroidea***

Desde hace más de siete décadas se sabe que los pacientes con síndrome de Down pueden presentar disfunción tiroidea en cualquier etapa de su vida y que ésta ocurre más frecuentemente en este grupo de pacientes que en la población general (2-5).

La prevalencia de hipotiroidismo en síndrome de Down varía en función a la edad de los grupos sometidos a estudio.(5). En adultos con trisomía 21 la prevalencia de hipotiroidismo se ha reportado de 13-54% (21,22), mientras que en pacientes pediátricos varía de 8.9-20%, según la serie(5,21,22). Fort y cols. observaron una incidencia de hipotiroidismo congénito en niños con Síndrome de Down de 1:141, 28 veces más frecuente que en la población general, y de disfunción tiroidea transitoria de 1:377 (4).

Estudios previos han demostrado la existencia de una alta prevalencia tanto de Hipotiroidismo congénito (4-15%) como de enfermedad tiroidea autoinmune en estos pacientes (12-18%)(23-25). El hipotiroidismo primario es el problema que se presenta con mayor frecuencia, puede ser descrito como compensado (subclínico) o no compensado en relación a los niveles plasmáticos de tiroxina total (T4), triyodotironina total(T3) o tiroxina libre (FrT4) se encuentren en cifras normales o bajos para la edad del paciente. A pesar que se reporta una prevalencia elevada de hipotiroidismo congénito en pacientes pediátricos con síndrome de Down, es más frecuente observar una elevación leve y transitoria de la hormona estimulante del tiroides (TSH), y el hipotiroidismo adquirido, secundario a tiroiditis de Hashimoto es el trastorno de la función tiroidea más común en niños mayores de 8 años. Otros tipos de disfunción tiroidea se han observado igualmente en estos pacientes, aunque con una prevalencia menor, entre los cuales se mencionan la presencia de elevación de TSH y concentraciones plasmáticas disminuidas de 3,3',5'-triyodotironina (T3), hipotiroxinemia relativa en relación a controles, y, en menor porcentaje, hipertiroidismo.(26,27).

La etiopatogenia del hipotiroidismo en los niños con trisomía 21 aún se desconoce , sin embargo diversos autores han realizado varias propuestas en relación a la causa de la disfunción tiroidea en estos pacientes; Scikowitz sugiere una posible secreción inapropiada de TSH o insensibilidad del tiroides a la TSH, más que a un proceso de tiroiditis autoinmune (28). Koning et al. propusieron inicialmente un trastorno de la bioactividad de la TSH en los pacientes con síndrome de Down, lo cual no pudo ser demostrado en su estudio (29). Recientemente se implicó la deficiencia de zinc en la etiología del hipotiroidismo en pacientes con trisomía 21, sin embargo se necesitan estudios más exhaustivos para demostrar su papel en esta alteración.(30)

Se considera que el hipotiroidismo en niños es una urgencia pediátrica debido a que el retardo en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento puede tener repercusiones muy importantes en el desarrollo del sistema nervioso central, que se manifiestan principalmente como funcionamiento inadecuado. La gravedad de este trastorno depende del grado de disfunción a nivel tiroideo, sin embargo, el diagnóstico clínico a edades tempranas de alteraciones tiroideas en niños con síndrome de Down resulta difícil debido a que el crecimiento lento así como el incremento excesivo de peso, la hipotonía y la piel seca, síntomas estos que sugieren hipotiroidismo en pacientes normales, son también características clínicas del síndrome de Down. Contrariamente, la intolerancia al frío y la ganancia de peso en estos pacientes es sugestivo de elevaciones leves de TSH y concentraciones séricas en límites inferiores de T4. (5).

La asociación de otras malformaciones congénitas, específicamente gastrointestinales y cardiacas, ha sido observada en pacientes con trisomía 21 que cursan con hipotiroidismo congénito o subclínico. Se ha postulado que la asociación entre hipotiroidismo congénito y

anomalías gastrointestinales se debe a defectos que ocurren durante la embriogénesis temprana. La tiroides y el sistema gastrointestinal se originan de estructuras embrionarias adyacentes y , por lo tanto, una afectación en este proceso puede traer como consecuencia asociación de alteraciones anatómicas de la glándula tiroides (agenesia, hipoplasia) con malformaciones gastrointestinales (malformaciones anorrectales,etc) (31,32). Por tal motivo al presentarse un niño con síndrome de Down más hipotiroidismo es fundamental evaluar exhaustivamente otros sistemas anatómicos en busca de alteraciones asociadas, básicamente en las esferas gastrointestinal y cardiovascular.

Es deseable detectar disfunción tiroidea, en particular hipotiroidismo, lo más precoz posible en los niños con síndrome de Down, ya que per se, estos pacientes tienen compromiso de funciones neurocognitivas así como trastornos del crecimiento y, por lo tanto, el inicio temprano del tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas ayuda a prevenir mayor disfunción en estos pacientes debido a sus acciones muy bien demostradas en el proceso de maduración y mielinización del sistema nervioso central, tanto en el período fetal como postnatal, al igual que en la maduración esquelética y crecimiento longitudinal del niño, entre otras acciones (5,10,32).

El propósito de realizar el presente estudio es evaluar la frecuencia de disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante los años 1997 al 2001, así como reportar la asociación con otras malformaciones congénitas.

## **II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la frecuencia de disfunción tiroidea en los pacientes pediátricos con síndrome de Down?

## **III. JUSTIFICACIÓN**

Como ya ha sido referido, existe evidencia de que los pacientes con Síndrome de Down presentan una alta prevalencia de disfunción tiroidea. La alteración más frecuentemente observada en la función tiroidea de estos pacientes es el hipotiroidismo, condición ésta que es de difícil diagnóstico ya que las características clínicas de los niños con trisomía 21 comparten algunas similitudes con pacientes hipotiroideos, sin embargo, el pediatra debe conocer la frecuencia de la asociación de disfunción tiroidea en niños con Síndrome de Down para poder realizar un diagnóstico y tratamiento precoz y de esta forma prevenir mayor deterioro neurológico y retraso del crecimiento en estos pacientes. Por tal razón, consideramos necesario estudiar la presencia de disfunción tiroidea en los pacientes con Síndrome de Down en nuestra institución, primero, porque desconocemos la prevalencia de ésta, y segundo porque sus resultados podrían tener implicaciones muy importantes que podrían modificar notoriamente la respuesta clínica del paciente al ser instituido precozmente el tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas.

## **IV. OBJETIVO GENERAL**

Establecer cual es la frecuencia de disfunción tiroidea en los pacientes pediátricos con síndrome de Down que acudieron al Hospital Infantil de México durante los años 1997 al 2001.

## **V. OBJETIVOS PARTICULARES**

Evaluar los diferentes tipos de disfunción tiroidea en los pacientes con síndrome de Down.

Determinar la asociación del síndrome de Down e hipotiroidismo con otras malformaciones congénitas.

Generar recomendaciones en relación a la evaluación, diagnóstico, tratamiento y vigilancia de los pacientes pediátricos con síndrome de Down y disfunción tiroidea

## **VI. MATERIAL Y METODOS**

Tipo de estudio: retrospectivo, descriptivo, observacional .

Lugar: Servicio de Endocrinología del Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Criterios de inclusión: pacientes con síndrome de Down evaluados por primera vez en el Hospital Infantil de México durante los años 1997 al 2001 que cuenten con estudio de función tiroidea (perfil tiroideo).

Criterios de exclusión: pacientes con Síndrome de Down que no cuenten con estudios de función tiroidea (perfil tiroideo).

### ***Metodología***

Se trata de un estudio retrospectivo donde se revisaron expedientes clínicos de niños con diagnóstico de síndrome de Down que acudieron por primera vez al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre los años 1997-2001.

Se realizó una búsqueda de todos los casos de síndrome de Down desde Enero de 1997 a Diciembre del 2000 y, posteriormente, se realizó una revisión de expedientes clínicos y captación de la información necesaria para la elaboración del estudio. Se incluyeron para el análisis todos los pacientes a los que se les practicó en forma aleatoria pruebas de función

tiroidea (perfil tiroideo). Se excluyeron los pacientes sin perfil tiroideo. Se registraron antecedentes perinatales, edad materna, asociación de otras malformaciones congénitas, presencia de síntomas sugestivos de hipotiroidismo tales como hipotonía, estreñimiento, hernia inguinal, macroglosia, llanto ronco, problemas de alimentación, hipoactividad, piel seca, fontanela anterior abierta, facies de cretino, moteado cutáneo, u otra alteración tiroidea así como también se registró la exploración física al momento del ingreso al hospital. Se capturaron los resultados de las pruebas de función tiroidea (niveles de  $T_3$ ,  $T_4$ , TSH,  $T_4$  libre en plasma), la cual sirvió como parámetro para determinar la presencia de una alteración de la función tiroidea, posteriormente se procedió a clasificar el tipo de disfunción tiroidea en hipotiroidismo congénito, hipotiroidismo adquirido, compensado o no compensado o hipertiroidismo.

Cada una de las variables fue registrada en el formato de captación diseñado ex profeso para este propósito. Toda la información fue incluida en una base de datos de Microsoft Excel 2000 y posteriormente fue analizada mediante el programa estadístico SPSS versión 10.0. Los resultados se compararon con lo descrito en la literatura.

### ***Definiciones operacionales de variables***

#### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

**Edad:** Se define como la extensión de tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de cada paciente hasta el momento actual. Se mide en meses o años. Variable cuantitativa, continua y de razón.

**Peso:** Se define como la magnitud con que un cuerpo es atraído por la fuerza de gravedad de la tierra. Se mide en Kilogramos. Variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

**Talla:** Se define como la longitud medida desde el vértex (punto más elevado de la cabeza) al suelo. El sujeto debe mantener la cabeza en posición neutra (el canto externo del ojo debe estar al mismo nivel que la implantación superior del pabellón auricular), con el cuello, columna y rodillas en extensión fisiológica, y las plantas de ambos pies totalmente apoyadas sobre una superficie horizontal. Se mide en centímetros. Constituye una variable de tipo cuantitativo, continua y de razón.

**Síndrome de Down:** trastorno cromosómico causado por trisomía del cromosoma 21 humano, caracterizado por hipotonía muscular marcada, retraso mental, microcefalia, facies característica con pliegues epicánticos y apertura palpebral sesgada hacia arriba y afuera, hipoplasia maxilar y del paladar que determina la protrusión de la lengua, manchas de Brushfield en los ojos, dedos cortos con hipoplasia de la falange media del quinto dedo, dermatoglifos, surco simiesco en palmas así como asociación con otras malformaciones congénitas (cardíacas, gastrointestinales, oculares). Variable nominal, dicotómica.

#### **VARIABLE DEPENDIENTE**

**Función tiroidea:** capacidad de síntesis y secreción de hormonas tiroideas por la glándula tiroidea, medida a través de la determinación de niveles séricos de triyodotironina (T3), tiroxina (T4), tiroxina libre (T4L) y triyodotironina reversa (T3-reversa).

**Manifestaciones clínicas de hipotiroidismo:** hernia umbilical, problemas para la alimentación, hipotonía, estreñimiento, macroglosia, inactividad, moteado cutáneo, piel seca, fontanela posterior mayor de 5mm, fascies característica.

### ***Tamaño de la muestra***

Se revisaron todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down que acudieron por primera vez al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante los años 1997 al 2001.

### ***Análisis estadístico:***

Las variables cualitativas se resumieron y analizaron mediante frecuencias y promedios ; las variables cuantitativas se analizaron mediante medidas de tendencia central y de dispersión (media, mediana, moda, desviaciones estándar y varianza). Para la comparación de medias se empleó una prueba adecuada a la distribución de la muestra. Al obtener una distribución normal se utilizó una prueba t ó chi cuadrada y en el caso de que la muestra se encontró sesgada se empleó una prueba no paramétrica (U Mann Whitney o suma de rangos de Wilcoxon). Para establecer fuerza de asociación entre las variables dependientes y las independientes (factores de riesgo), se empleó la razón de momios (odds ratios). Los resultados fueron colectados en una base de datos. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 10.0).

### ***Consideraciones éticas***

La realización de este estudio no condicionó un aumento en la morbi-mortalidad de este tipo de pacientes, ya que se trata de un estudio retrospectivo (no experimental). El protocolo siguió las normas de la última revisión de Helsinki (1996) en materia de ética y las normas establecidas en la ley general de salud en materia de investigación.

## VI. RESULTADOS

Se trata de un estudio retrospectivo donde se evaluó la frecuencia de disfunción tiroidea en 162 niños con síndrome de Down que acudieron al Hospital Infantil de México "Federico Gómez" entre los años 1997 al 2001.

La edad media de los pacientes fue de 1.15 años (rango 3 días-13 años), de los cuales 37 eran recién nacidos (23%), 101 lactantes (62.3%), 19 preescolares (11.7%), 3 escolares (1.8%) y 2 adolescentes (1.2%).

Con respecto a la distribución por sexo 82 pacientes (51%) pertenecían al sexo femenino y 80 (49%) al sexo masculino; no se encontró preponderancia para síndrome de Down de acuerdo al sexo (relación 1:1).

La edad materna promedio de los 162 pacientes con síndrome de Down al momento del nacimiento fue de 31.4 años (rango 15-46 años).

El 42% de los pacientes evaluados contaban con estudio citogenético y la alteración con mayor número de casos reportados fue la trisomía 21 (n=61, 90%), y el resto se trató de traslocaciones (n=7, 10%). Las traslocaciones observadas fueron traslocación 21:21 (n=4, 57%), traslocación 14:21 (n=2, 29%), traslocación 46xxt(13:14:12) (n=1, 14%).

Con respecto a la función tiroidea de los 162 pacientes con síndrome de Down evaluados, a 33 se les practicó perfil tiroideo de los cuales 17 (52%) presentaron función tiroidea normal y 16 (48%) función tiroidea alterada. En el 63% (n=11) de los casos se observó hipotiroidismo

compensado; 14% (n=3) se reportó como hipotiroidismo no compensado; 9% hipotiroidismo congénito (n=1) y se observó 1 caso de síndrome del eutiroideo enfermo en un paciente cuya función tiroidea se determinó en situación de choque séptico; no se observó ningún caso de hipertiroidismo.

De los 17 pacientes con perfil tiroideo normal 9 correspondieron al sexo femenino y 8 al sexo masculino; en los 16 pacientes con disfunción tiroidea se observó preponderancia del sexo masculino (n=14) sobre el sexo femenino (n=2), relación 7:1.

La edad media de presentación de las manifestaciones clínicas y/o de laboratorio características de disfunción tiroidea en los niños con síndrome de Down fue de 3.4 meses (rango 4 días -21 meses).

En este grupo de pacientes con disfunción tiroidea la mediana de T3 fue de 92 (  $\bar{X}$  110.12  $\pm$ SD ;IC 95% 90.57-129.67); la mediana de T4 de 8.3 (  $\bar{X}$  8.19  $\pm$ SD;IC 95% 6.97-9.41); de TSH 8.1(  $\bar{X}$  17.23  $\pm$ SD, IC 95% 0.71-33.75) y la mediana de T4L fue de 1.3 ( 1.36  $\pm$ SD; IC 95% 1.07-1.65). se manejan medianas debido a que la muestra no tiene una distribución normal por la n y por la presencia de valores extremos.

En relación a los signos y síntomas que clásicamente se describen como característicos del hipotiroidismo según la escala de Letarte *et al.*, no se encontró diferencia entre el número de éstos en los pacientes con síndrome de Down con función tiroidea normal y aquellos con disfunción tiroidea (p=0.56).

En cuanto a la presencia de otras malformaciones congénitas en los 16 pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo, 94% presentaba otras malformaciones congénitas asociadas versus 82% en el grupo con función tiroidea normal ( $p < 0.05$  por prueba exacta de Fisher). Las malformaciones congénitas más frecuentemente observadas en el grupo con disfunción tiroidea fueron: cardiopatías congénitas(80%) y malformaciones gastrointestinales (38%). De la cardiopatías congénitas registradas 34% presentaron cardiopatías congénitas complejas; 25% persistencia del ductus arterioso; 25% canal auriculoventricular; insuficiencia valvular aórtica y pulmonar 8% y comunicación interventricular 8%. Las malformaciones congénitas gastrointestinales más comunes observadas fueron atresia duodenal 50%; páncreas anular 33%; atresia esofágica tipo 2 17% y enfermedad e Hirshprung 17%. Tres pacientes registraron combinación de cardiopatías congénitas y alteraciones congénitas gastrointestinales.

Al establecer la fuerza de asociación entre función tiroidea y malformaciones congénitas se encontró que los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea anormal tienen 7.1 veces más riesgo de tener otras alteraciones congénitas asociadas en comparación a los pacientes con función tiroidea normal (OR 8.1).

## VII. DISCUSIÓN

La disfunción tiroidea, particularmente el hipotiroidismo, es muy común en los pacientes con síndrome de Down. Los resultados del presente estudio muestran una frecuencia elevada (48%) de disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down, lo cual coincide con estudios previos donde se reportan prevalencias hasta del 54% de disfunción tiroidea en estos niños (2,21,33). La variación en la prevalencia puede tener relación tanto con la edad de los grupos sometidos a estudios como a los criterios diagnósticos de hipotiroidismo empleados, sin embargo, los datos obtenidos en nuestro estudio tal vez no representa la incidencia real de alteraciones tiroideas en nuestra población de pacientes con síndrome de Down por la limitante de ser un estudio retrospectivo, no poblacional, asociado al hecho de que no a todos los pacientes evaluados se les realizó estudios de función tiroidea, sino fue en forma aleatoria.

La función tiroidea fue normal en el 52% de los pacientes evaluados, mientras que el 48% presentó alteraciones en el perfil tiroideo. Se sabe que el hipotiroidismo congénito es aproximadamente 28 veces más común en recién nacidos con síndrome de Down que en los recién nacidos sanos (21); en el estudio sólo se observó un caso (9%) de hipotiroidismo congénito diagnosticado por tamiz metabólico neonatal; estudios previos han reportado incidencia de hipotiroidismo congénito en síndrome de Down desde 0.7% hasta 15.2%, posiblemente esta diferencia en la incidencia se relacione con la edad de los grupos estudiados. La etiología del hipotiroidismo congénito en síndrome de Down se desconoce. Los estudios de patología realizado por Benda (34) evidenciaron una glándula tiroidea muy anormal en individuos con trisomía 21, las cuales mostraban una formación importante de coloide o presencia de fibrosis. Propuso entonces, que el desarrollo anormal (hipoplasia) del tiroides en los niños con síndrome de Down los predisponían a una frecuencia elevada de

hipotiroidismo congénito, sin embargo no pudo descartar la dishormonogénesis como causa de esta alteración. Se ha sugerido que posiblemente existan genes en el cromosoma 21 que participen en el desarrollo embrionario de la glándula tiroidea(1).

El hipotiroidismo compensado (TSH elevada con cifras normales en sangre de T3, T4 y T4L), fue el patrón de disfunción tiroidea predominante en el estudio, lo cual coincide con lo observado por Fisher (35). La etiopatogenia del hipotiroidismo compensado en pacientes con síndrome de Down aún se desconoce, sin embargo algunos autores han realizado varias propuestas en relación a este punto. Sharav *et al.* observaron TSH elevada con T3 y T4 normales en pacientes con trisomía 21 y, al producir estimulación de la secreción de TSH con la administración de TRH reportaron una respuesta y evolución en seguimiento de 3 años, parecido a los pacientes con hipopituitarismo con posterior recuperación de la misma, sugiriendo en base a sus resultados, una posible inmadurez del eje hipotálamo hipofisario y/o una excreción baja de TSH en los pacientes con síndrome de Down(36). Selikowitz sugiere una posible secreción inapropiada de TSH o insensibilidad del tiroidea a la TSH, más que a un proceso de tiroiditis autoinmune (29). Koning y *cols.* propusieron inicialmente un trastorno de la bioactividad de la TSH en los pacientes con síndrome de Down, lo cual no pudo ser demostrado en su estudio (28). Recientemente se implicó la deficiencia de zinc en la etiología del hipotiroidismo en pacientes con trisomía 21, sin embargo se necesitan estudios más exhaustivos para demostrar su papel en esta alteración.(30). El tratamiento sustitutivo con hormonas tiroideas en niños con síndrome de Down e hipotiroidismo compensado ha sido objeto de muchas controversias. Algunos autores proponen que no es necesario iniciar tratamiento con levotiroxina a este grupo de pacientes y sugieren solo seguimiento clínico estrecho, mientras que otros proponen que el tratamiento no tiene efectos adversos en ellos pero sí un efecto positivo en cuanto a crecimiento y desarrollo del

niño. Fort y cols. sugieren tratar a estos pacientes con hormonas tiroideas durante los 3 primeros años de vida (4).

En nuestro estudio no observamos ningún caso de hipotiroidismo adquirido quizás por el hecho de que la mayoría de los pacientes evaluados son recién nacidos y lactantes, ya que se ha descrito que su mayor incidencia ocurre en pacientes con síndrome de Down después de los 8 años de edad y su etiología más frecuente es la tiroiditis autoinmune (1).

En los 16 pacientes con disfunción tiroidea se observó preponderancia del sexo masculino sobre el sexo femenino (relación 7:1). Estos resultados contrastan con observaciones previas donde se ha encontrado preponderancia del sexo femenino sobre el masculino. (1)

En relación a los signos y síntomas que clásicamente se describen como característicos del hipotiroidismo en pacientes pediátricos no se encontró diferencia entre los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea normal y aquellos con hipotiroidismo. Esta observación es muy relevante debido a que resalta la importancia de realizar screening de función tiroidea a todos los niños con síndrome de Down, ya que las características fenotípicas propias de la trisomía 21 puede enmascarar la alteración tiroidea y retrasar el tratamiento con hormonas tiroideas en estos pacientes. En relación a este punto, las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Pediatría son realizar el screening de función tiroidea en niños con síndrome de Down cada 2 meses durante los primeros 6 meses de vida, luego cada 3 meses hasta los 18 meses de edad y posteriormente a partir de los 2 años de vida, practicar estos estudios anualmente (9).

Al establecer la fuerza de asociación entre función tiroidea y malformaciones congénitas (cardíacas y gastrointestinales), se encontró que los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea anormal tienen 7.1 veces más riesgo de tener otras alteraciones congénitas asociadas en comparación a los pacientes con función tiroidea normal (OR 8.1). Estos

hallazgos concuerdan con lo reportado en Jaruratanasirikui y *co/s.*, quienes en 17 niños con síndrome de Down e hipotiroidismo congénito observan un riesgo de 8.6 veces más de presentar anomalías gastrointestinales asociadas. La asociación de otras malformaciones congénitas, específicamente gastrointestinales y cardíacas, ha sido observada en pacientes con trisomía 21 que cursan con hipotiroidismo congénito o con elevaciones transitorias de la TSH. Se ha postulado que la asociación entre hipotiroidismo congénito y anomalías gastrointestinales en niños con síndrome de Down se debe a defectos que ocurren durante la embriogénesis temprana. La tiroides y el sistema gastrointestinal se originan de estructuras embrionarias adyacentes y , por lo tanto, una afectación en este proceso puede traer como consecuencia asociación de displasia de la glándula con otras malformaciones gastrointestinales(31); en cuanto a la etiopatogenia de las alteraciones cardíacas asociadas en esta población aún no se tiene una explicación clara de la ocurrencia de dicho fenómeno.

## **VIII. CONCLUSIONES**

Se encontró una alta frecuencia de disfunción tiroidea en los pacientes pediátricos con síndrome de Down que fueron evaluados en el Hospital Infantil de México Federico Gómez entre los años 1997 al 2001. La principal alteración tiroidea observada fue el hipotiroidismo primario compensado seguido por el hipotiroidismo primario no compensado, hipotiroidismo congénito y síndrome del eutiroides enfermo, aunque este último se presentó asociado a un estado de enfermedad grave (choque séptico).

Los pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo presentaron una asociación significativa con otras malformaciones congénitas en comparación a los pacientes con función tiroidea normal.

Debido a que la mayoría de los signos y síntomas clínicos considerados sugestivos de hipotiroidismo se superponen a los observados en el fenotipo característico del paciente pediátrico con síndrome de Down se hace necesario la evaluación desde el punto de vista de función tiroidea en forma rutinaria en estos niños, siguiendo las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría.

En vista de la limitación que encontramos en el presente estudio en relación a que solo un bajo porcentaje de los pacientes con síndrome de Down evaluados tenían estudios de función tiroidea, se hace necesario la evaluación tiroidea a todos los pacientes pediátricos que acuden a las consultas del Hospital Infantil de México Federico Gómez con el objetivo de poseer datos más completos con respecto a la real prevalencia en esta población de disfunción tiroidea.

Se necesitan estudios prospectivos de cohorte en los cuales se siga la evolución de los pacientes pediátricos con síndrome de Down y disfunción tiroidea.

## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 1998;79:242-45
2. Pueschel SM, Jackson JMD, Giesswein P, et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Res Dev Disab* 1991;12:287-96
3. Pueschel SM, Pezzullo J. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *AJDC* 1985;139:636-39
4. Fort P, Lifshitz F, Bellisario F, et al. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr* 1984; 104:545-49
5. Noble SE, Leyland K, Findlay CA, et al. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child* 2000;82:27-31
6. Adadot H, Batshaw M. Down Syndrome. *Ped Clin N A* 1993;40:523-35
7. Stoll C, Alembik Y, Dot B, et al. Epidemiology of Down syndrome in 118 consecutive births. *Am J Med Genet* 1990; (suppl)7:79-83
8. Solari A.J. Cariotipo humano y cromosopatías. En: Solari AJ ED. *Genética Humana Fundamentos y aplicaciones en medicina*. Editorial Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 1999 pp 276-97
9. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 1994;93:855-59
10. Sabine B, Mimmack M, Ryan M, et al. Neuronal target genes of the neuron-restrictive silencer factor in neurospheres derived from fetuses with Down syndrome: a gene expression study. *Lancet* 2002;359:310-15

11. Gómez M, Zamora P. La salud de los niños con síndrome de Down. Act Ped Esp 1995;53:231-40
12. Reeves R. A complicated genetic insult. Lancet 2001; 358:S23
13. Mayayo E. et al. Hipotiroidismo congénito. En: Pombo ED. Tratado de Endocrinología pediátrica. Mc Graw Hill Interamericana. Madrid España. 2002 pp531-56
14. Velásquez A. et al. Tamiz neonatal para hipotiroidismo congénito y fenilcetonuria. Salud Pública Mex 1994;36:249-256
15. Velásquez A. El nuevo tamiz neonatal: una revolución en la pediatría preventiva. Bol Med Hosp. Infant Mex 1998; 55: 311-312
16. García L et al. Hipotiroidismo congénito. En: Urgencias en Pediatría. Mc Graw Hill Interamericana. México DF. 2992 pp742-47
17. Letarte J et al. Clinical, biochemical and radiological features of neonatal hypotiroid infants. En: Burrow GN, Dussalt JH Ed. Neonatal thyroid screening. New York: Raven Press, 1989:225
18. Ting Chao, Jien-Ren Wang, Betau Hwang. Congenital Hypothyroidism and concomitant anomalies. Jou Ped Endocrinol Metab 1997;10:217-21
19. Olivieri A et al. A population based study on the frequency of additional congenital malformations in infants with Congenital Hypothyroidism: Data from the Italian Registry for Congenital Hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:557-62
20. Fisher D. Hypothyroidism. Pediatr Rev 1994;15:225-232
21. Cutler A, Benezra-Obeiter R, Brink S. Thyroid function in young children with Down Syndrome. AJDC 1985;140:479-83

22. Sare Z, Ruvalcaba RHA, Kelley VC. Prevalence of thyroid disorders in Down Syndrome. *Clin Genet* 1978;14:154-58
23. Saxena KM, Pryles CV. Thyroid function in mongolism. *J Pediatr* 1965;67:363-70
24. Rubello D, Pozzan GB, Casara D, Girelli ME, et al. Natural course of subclinical hypothyroidism in Down's syndrome: Prospective study results and therapeutic consideration. *J Endocrinol Invest* 1995;17:35-40
25. Mitchell C, Blachford J, Carlyle M. Hypothyroidism in patients with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:441-42
26. Kinnell HG, Gibbs N, Teale JD, et al. Thyroid dysfunction in institutionalised Down syndrome adults. *Psychol Med* 1987;17:387-92
27. Murdorch JC, Ratcliffe WA, Mc Larty DG, et al. Thyroid function in adults with Down syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;44:453-8
28. Konings CH, van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, et al. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001;144:1-4
29. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Develop Med Child Neurol* 1993;35:396-401.
30. Napolitano G, Palka G, Lio S, et al. Is zinc deficiency a cause of subclinical hypothyroidism in Down syndrome?. *Ann Genet* 1990; 33:9-15
31. Jaruratanasirikul S, Patarakijvanich N, Patanapisarnsak Ch. The association of congenital hypothyroidism and congenital gastrointestinal anomalies in Down's syndrome infants. *Jou Ped Endocrinol Metab* 1998;11:241-46
32. Bereket A, Yang TF, Subrata D, et al. Cardiac decompensation due to massive pericardial effusion. A manifestation of hypothyroidism in children with Down syndrome. *Clin Pediatr* 1994;82:749-751

33. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. Acta Paediatr 2001;90:1389-93
34. Benda CE. Down's syndrome :mongolism and its management. New York: Grune & Stratton.1969
35. Fisher DA. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. Thyroid 2000;10:229-34
36. Sharav T, Landau H, Einarson TR. Age related patterns of thyroid -stimulating hormone respons to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. Am J Dis Child 1991;145:172-5

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

**X. CUADRO 1- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE 33 PACIENTES CON  
SÍNDROME DE DOWN Y ESTUDIO DE FUNCIÓN TIROIDEA**

	FUNCIÓN TIROIDEA	
	Hipotiroidismo (n=16)	Normal (n=17)
<b>Sexo</b>		
Masculino	**14	9
Femenino	2	8
<b>Estudio citogenético</b>		
Trisomía 21	10	9
Traslocaciones	0	1
Sin cariotipo	6	5
<b>Edad materna</b>		
>35 años	8	6
<35 años	8	11
<b>Defectos cardiovasculares</b>		
Si	12	11
No	4	6
<b>Malformaciones gastrointestinales</b>		
*Si	5	4
No	11	13
<b>Malformaciones genitourinarias</b>		
Si	3	4
No	13	13
<b>Alteraciones hematológicas</b>		
Si	0	0
No	16	17

\*4 Pacientes presentaron malformaciones congénitas cardiovasculares, gastrointestinales y genitourinarias asociadas.

\*\* Datos expresados en valores absolutos Fuente: Hoja de recolección de datos

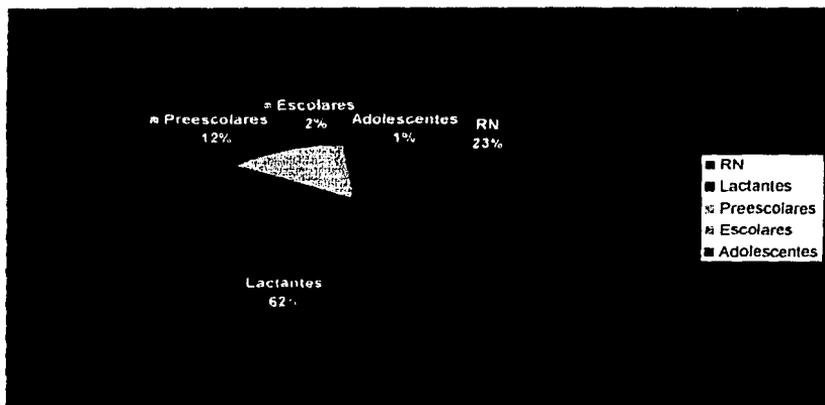
**CUADRO 2. ASOCIACIÓN DE DIFUSIÓN TIROIDEA CON OTRAS MALFORMACIONES CONGENITAS EN 33 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN**

VARIABLE	Presencia malformaciones congénitas	Sin malformaciones
<b>Difusión tiroidea</b>	<b>15</b>	<b>1</b>
<b>Funcion tiriidea normal</b>	<b>11</b>	<b>8</b>

Cuadro 2. Al establecer la fuerza de asociación entre tiroideamal formaciones congénitas se encontró que los pacientes con síndrome de Down y función tiroidea anormal tienen 7.1 veces más riesgo de tener otras alteraciones congénitas asociadas en comparación a los pacientes con función tiroidea normal (OR 8.1).

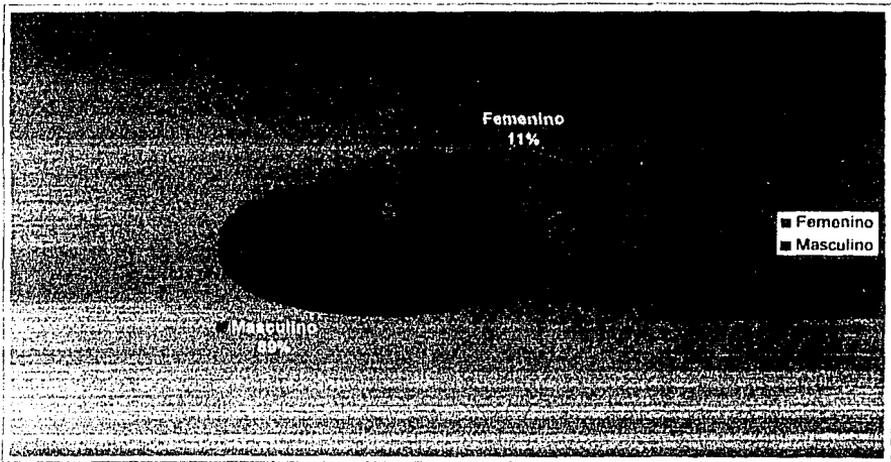
**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

# XI. GRÁFICO 1- DISTRIBUCIÓN POR EDAD DE 162 PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN



Fuente: Hoja de recolección de datos

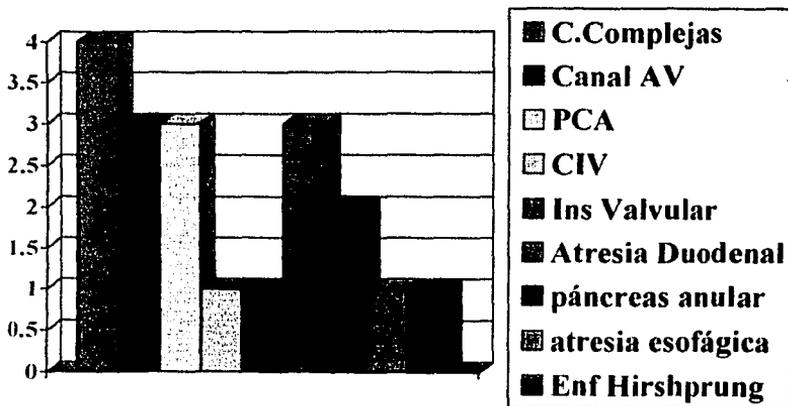
**GRÁFICO 2- DISTRIBUCIÓN POR SEXO DE 16 PACIENTES CON  
SÍNDROME DE DOWN Y DISFUNCIÓN TIROIDEA**



Fuente: Hoja de recolección de datos

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**GRÁFICO 3- MALFORMACIONES CONGÉNITAS MÁS COMUNES  
ASOCIADAS A 16 PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN E  
HIPOTIROIDISMO**



\* Datos expresados en valores absolutos Fuente: Hoja de recolección de datos

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

## XII. ANEXO 1-FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### Identificación

Registro \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

Iniciales: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso al estudio: \_\_\_\_\_

Investigador: \_\_\_\_\_

Diagnóstico de ingreso: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_

### ANTECEDENTES

Perinatales:

Edad Madre \_\_\_\_\_ Edad Padre \_\_\_\_\_

Patología materna endocrinológica Si  No

Medicación hormonal durante gestación u otro Si  No

Parto  Cesárea  Indicación \_\_\_\_\_

Edad gestacional \_\_\_\_\_ Peso al nacer \_\_\_\_\_ Talla al nacer \_\_\_\_\_

Otras patologías neonatales \_\_\_\_\_

### Síndrome de Down:

Cariotipo \_\_\_\_\_

Otras patologías asociadas \_\_\_\_\_

### Disfunción tiroidea

Fecha de Dx \_\_\_\_\_ Edad DX \_\_\_\_\_

Perfil tiroideo basal T3 \_\_\_\_\_ T4 \_\_\_\_\_ TSH \_\_\_\_\_ FrT4 \_\_\_\_\_

### Tipo de disfunción tiroidea

Función tiroidea normal

Hipotiroidismo compensado

Hipertiroidismo

Hipotiroidismo congénito

Hipotiroidismo no compensado

## EVALUACIÓN FÍSICA DE INGRESO

Peso \_\_\_\_\_ Talla \_\_\_\_\_ P/T \_\_\_\_\_ T/E \_\_\_\_\_ P/E \_\_\_\_\_ Pc \_\_\_\_\_  
Signos vitales: Fc \_\_\_\_\_ Fr \_\_\_\_\_ PA \_\_\_\_\_

- |                               |                          |                         |                          |                           |                          |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|
| Bocio                         | <input type="checkbox"/> | Hiporreflexia aquiliana | <input type="checkbox"/> | Intolerancia al frío      | <input type="checkbox"/> |
| Mixedema                      | <input type="checkbox"/> | Llanto ronco            | <input type="checkbox"/> | Macroglosia               | <input type="checkbox"/> |
| Somnolencia                   | <input type="checkbox"/> | Piel seca               | <input type="checkbox"/> | Estreñimiento             | <input type="checkbox"/> |
| Ictericia                     | <input type="checkbox"/> | Hernia umbilical        | <input type="checkbox"/> | Fontanelas amplias        | <input type="checkbox"/> |
| Retraso desarrollo psicomotor |                          |                         | <input type="checkbox"/> | Problemas de alimentación | <input type="checkbox"/> |