



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

“ASOCIACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIA Y DISFUNCIÓN TIROIDEA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN”.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA MARGARITA GUERRERO VILLALPANDO
TUTOR DE TESIS: DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX.

2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TÍTULO DE TESIS
"ASOCIACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIA Y DISFUNCIÓN TIROIDEA EN
PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN".



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA



DR. JOSE N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI
TUTOR DE TESIS


DRA. PATRICIA CRAVIOTO
QUINTANA


FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN
CASTILLO

ASESORES METODOLÓGICOS

	Página
Resumen.....	3
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	8
Justificación.....	8
Pregunta de Investigación.....	9
Objetivos.....	9
Materiales y Métodos.....	9
Criterios de selección.....	9
Resultados.....	10
Discusión.....	18
Conclusión.....	20
Bibliografía.....	21
Anexos.....	23
1.- Valores de referencia de perfil tiroideo.....	23
2.- Valores de referencia perfil lipídico.....	23
3.- Definiciones operacionales.....	24
4.- Hoja de recolección de datos.....	25

ASOCIACIÓN ENTRE DISLIPIDEMIA Y DISFUNCIÓN TIROIDEA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SÍNDROME DE DOWN.

RESUMEN

El síndrome de Down es uno de los trastornos genéticos más comunes, estos pacientes a pesar de ciertas características fenotípicas tienen alto riesgo de presentar trastornos metabólicos y endocrinológicos, siendo el control del peso y los tamizajes oportunos uno de los objetivos más importantes en el seguimiento de salud, ya que tienen mayor riesgo de sobrepeso y obesidad al tener una predisposición genética a tener colesterol alto, hipotiroidismo y tasa metabólica más lenta de lo normal. En los últimos años se ha estudiado la asociación entre las enfermedades tiroideas y la dislipidemia, la cual se han atribuido a la disminución de eliminación del colesterol del plasma, reducción de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado y el retraso de la eliminación de lipoproteínas de baja densidad del plasma. La prevalencia de hipotiroidismo se ha documentado de 1.4 al 13% en pacientes con hiperlipidemia, además hay evidencia de que niveles de lípidos aumentan gradualmente a medida que disminuye la función tiroidea. La importancia de este estudio radica en que no hay suficientes estudios sobre la asociación de estas dos alteraciones en niños con síndrome de Down; ya que tanto el hipotiroidismo como la dislipidemia se ha estudiado de forma aislada.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es la asociación entre dislipidemia y disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down?

Objetivo: Analizar la asociación entre dislipidemia y disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down

Población de estudio: Paciente de la clínica de síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2015 a enero 2021.

Criterios de selección: Cualquier género, de 0 a 17 años 11 meses de edad, que cuente con al menos una medición de TSH, T4L, T3L, al mismo tiempo que controles de colesterol, triglicéridos, LDL, y HDL, además de que cumplan con una medición de peso y talla en la misma revisión.

Diseño de estudio: Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Resultados: Se estudiaron 186 pacientes de la clínica de síndrome de Down, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, 95 (51.1%) fueron pacientes masculinos y 91 (48.9%) femeninos. En cuanto a la alteración tiroidea presentada de los pacientes masculinos 84 (88.4%) tenían el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, 10 (10.5%) pacientes hipotiroidismo congénito y 1 (1.1%) tiroiditis autoinmune en fase hipotiroidea; de las 91 pacientes del sexo femenino 77 (84.6%) tenían el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, 11 pacientes (12.1%) hipotiroidismo subclínico y 3 pacientes con tiroiditis autoinmune en fase hipotiroidea (3.3%). No se encontró asociación de los niveles de colesterol total, triglicéridos,

LDL o HDL con los niveles séricos de TSH, T4L o T3L, el análisis se realizó mediante prueba de X^2 de Pearson.

Conclusión: A pesar de que no tuvimos alguna evidencia significativa para asociar las disfunciones tiroideas con las alteraciones del metabolismo de lípidos, pudimos identificar que algunos pacientes con elevaciones sutiles de TSH (entre 5 y 10 mUI / L) presentaron niveles bajos de HDL y elevación de LDL. A lo largo del tiempo se han descrito varios mecanismos que conectan a las hormonas tiroideas con el metabolismo de los lípidos; por lo que consideramos que debemos continuar haciendo estudios quizás con poblaciones más amplias y con un seguimiento más estrecho para emitir recomendaciones basadas en evidencia sobre el momento ideal para realizar tamizajes sobre el metabolismo de los lípidos con niveles de TSH elevados o en cualquier alteración a nivel tiroideo para disminuir o eliminar los riesgos de las afecciones que acompañan a estos trastornos.

ANTECEDENTES

SINDROME DE DOWN

En 1866 John Langdon Down describió por primera vez este trastorno de nacimiento y en 1959 Lejeune, Gautier y Turpin descubrieron la asociación entre el síndrome de Down (SD) y un tercer cromosoma 21 (1,2)

Es uno de los trastornos genéticos más comunes, es causada por tener una tercera copia en el cromosoma 21, el cual puede darse de tres formas: Trisomía completa (95%), trisomía por traslocación (2%) y mosaicismo (3%). Los niños con SD tienen diferentes características fenotípicas entre las que destacan la braquicefalia, hipoplasia medio facial, Manchas de Brushfield, fisuras palpebrales dirigidas hacia arriba, epicanto, nariz aplanada, implantación baja de oídos, boca pequeña, macroglosia, piel redundante en nuca, pliegue palmar único, clinodactilia, hipotonía, estatura baja, entre otras. Adicionalmente tienen un riesgo alto de presentar otros problemas de salud como: defectos cardíacos (50%), leucemia (<1%), pérdida de la audición (75%), otitis media (50-70%), atresia gastrointestinal (12%), alteraciones de la refracción y enfermedades relacionadas con la visión (50-60%), apnea obstructiva del sueño (50-75%), disfunciones en el sistema músculo-esquelético, anomalías inmunológicas, anomalías de la función tiroidea junto con trastornos nutricionales, tales como sobrepeso, obesidad, hipercolesterolemia y deficiencias de vitaminas y minerales (15%), retraso en el neurodesarrollo y es considerada la primera causa de déficit intelectual de origen cromosómico.(3)

ENFERMEDAD TIROIDEA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

Las hormonas tiroideas (HT) tienen efectos prominentes en el crecimiento, desarrollo y metabolismo en muchos órganos y tejidos. La tiroxina (T4) y la triyodotironina (T3) se sintetizan en la glándula tiroides y T4 es la principal hormona secretada, sin embargo, la T3 se considera la hormona activa más potente (14). Las hormonas tiroideas aumentan el consumo de oxígeno, estimulan la síntesis de proteínas, influyen en el crecimiento, la diferenciación y modifican el metabolismo de los hidratos de carbono, los lípidos y las vitaminas. En los niños con SD, un estudio comunicó que el 28% tenía anticuerpos antitiroideos (sobre todo anti-TPO), el 7% tenía hipotiroidismo subclínico, el 7% hipotiroidismo congénito y el 5% hipertiroidismo. (7)

La asociación entre el SD y los trastornos de la tiroides es bien reconocida. Los pacientes con SD tienen una mayor prevalencia de hipotiroidismo congénito y disfunción tiroidea adquirida. Estudios anteriores demostraron que la frecuencia de hipotiroidismo congénito en estos pacientes era 28 veces mayor que en la población general. La elevación leve de la tirotrópica plasmática (TSH) con niveles normales de tiroxina (T4) es el patrón más comúnmente visto de disfunción tiroidea en el SD. (8)

El hipotiroidismo podría agravar el déficit cognitivo, el crecimiento y los factores de riesgo cardiometabólicos presentes en los pacientes con SD, sin embargo, no es claro si la hipotirotrópinemia aislada o hipotiroidismo subclínico tiene un efecto nocivo en estos pacientes. Se ha sugerido que se inicie tratamiento si la TSH es mayor de 10 mU/l, si hay síntomas o si hay anticuerpos antiperoxidasa. (9)

DISLIPIDEMIA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el 2018 sobre la frecuencia de dislipidemias y su asociación a sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos con SD, se analizaron 284 pacientes de los cuales 149 (52.5%) fueron del género masculino y 135 (47.5%) del género femenino, donde se analizaron las alteraciones en el metabolismo de los lípidos de manera aislada encontrándose que 1 paciente (0.4%) presentó hipercolesterolemia aislada, 3(1.1%) pacientes hipertrigliceridemia aislada, 12 (4.2%) pacientes LDL-C elevado, 81 (28.5%) pacientes HDL-C bajo y 58 (20.4%) pacientes dislipidemia combinada. Concluyendo 54.6% (155) de los pacientes presentó algún tipo de dislipidemia, mucho mayor a lo reportado en la población pediátrica sin SD de otros países como E.U.A, donde solo se había reportado una frecuencia de dislipidemia de 7.8% en los niños de 8 a 17 años y en 7.4% de los adolescentes de 12 a 19 años; concluyendo que hay muy pocos estudios que reporten la frecuencia de dislipidemia en niños con SD. (10)

El control del peso es uno de los objetivos más importantes de niños con SD ya que tienen mayor riesgo de sobrepeso y obesidad al tener una predisposición genética a tener colesterol alto, hipotiroidismo, tasa metabólica más lenta de lo normal (10-15%) y por la baja actividad física que se ha documentado en infantes con este trastorno. (1,4) El riesgo para enfermedad cardiovascular se determina por el complejo de dislipidemia aterogénica principalmente por la hipertrigliceridemia, la elevación de LDL y el número reducido de HDL. (12)

ASOCIACIÓN DE LA DISFUSIÓN TIROIDEA Y EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS

La asociación entre las enfermedades tiroideas y el colesterol sérico son reconocidos desde hace mucho tiempo, los cuales se han atribuido a la disminución de eliminación del colesterol del plasma, reducción de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado y el retraso de la eliminación de lipoproteínas de baja densidad del plasma.

El colesterol se convierte en ésteres de colesterol por la lecitina-colesterol aciltransferasa (LCAT) y se transfiere de HDL a las lipoproteínas que contienen apolipoproteína B (apoB) por la proteína de transferencia de éster de colesterol (PTEC). La PTEC tiene un papel fundamental en el mecanismo de transporte inverso de colesterol, un proceso clave bilateral que protege las paredes de los vasos contra la aterosclerosis. La enzima lipasa hepática (LH) regula la hidrólisis de HDL2 a HDL3, mientras que la lipoproteína lipasa (LPL) cataboliza los triglicéridos

séricos y transporta el colesterol libre a HDL. La actividad de PTEC, LH y LPL está regulada por la hormona tiroidea, lo que apunta fuertemente a su influencia crucial en el metabolismo del colesterol. Además, la hormona tiroidea aumenta el flujo de ácidos biliares causando el agotamiento del colesterol intrahepático y la mejora de la síntesis de colesterol en el hígado y la absorción hepática de colesterol desde la circulación, manteniendo así el equilibrio del colesterol hepático. En el hipotiroidismo una disminución de los niveles de T3 y T4 produce una disminución del flujo de ácidos biliares, una marcada disminución en la tasa de secreción de colesterol en la bilis, un aumento del colesterol intrahepático a pesar de la disminución de la biosíntesis de colesterol y la disminución de la absorción hepática de colesterol de la circulación. En paralelo con la disminución de la excreción de colesterol, hay un aumento en el LDL por un factor de ~ 3, este último debido a la disminución de la actividad del receptor de LDL acompañada de la supresión de la absorción de LDL por el receptor de LDL en el hígado. De hecho, los niveles de ARNm de LDLR disminuyen en casi un 50%; El resultado parece ser la reducción del catabolismo y el recambio, lo que explicaría la presencia de dislipidemia en el hipotiroidismo. (12)

Una explicación para el aumento en los niveles de triglicéridos en el plasma en el hipotiroidismo es la disminución de la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos a través de una actividad enzimática más baja. Se ha descrito que cambios sutiles en las hormonas tiroideas tienen un efecto significativo en la concentración plasmática de LDL, siendo más elevadas en el hipotiroidismo subclínico esto debido a una mayor secreción de partículas grandes de LDL ricas en triglicéridos desde el hígado. La acción de las hormonas tiroideas sobre el metabolismo de los triglicéridos incluye tanto la lipogénesis de novo a través de la transcripción de varios genes lipogénicos como el aumento de la hidrólisis: este último está regulado por sus acciones sobre la actividad de LPL y LH, la enzima que convierte lipoproteína de densidad intermedia (LDI) a LDL. (13)

Hasta la fecha se han descrito varios mecanismos que conectan a las hormonas tiroideas con el metabolismo de los lípidos. El colesterol es generado en el hígado por la enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA (HMG-CoA) y es transportado a través de la circulación por lipoproteínas, clasificándose según su tamaño y densidad. El LDL ha atraído mucha atención por su capacidad aterogénica, susceptibilidad a la oxidación y potencial para predecir el riesgo de enfermedad coronaria. El colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) es considerado uno de los más importantes debido a su mediación del transporte inverso de colesterol desde la circulación al hígado y propiedades protectoras cardiovasculares que se le han reconocido.

Abrams et al, realizaron un estudio sobre el metabolismo del colesterol en 11 pacientes no obesos y 16 pacientes obesos con hipotiroidismo y 13 con hipertiroidismo, donde identificaron que los pacientes con hipotiroidismo generalmente tenían un aumento de lipoproteínas de baja densidad además del aumento de la producción y absorción del colesterol, sin embargo, con el tratamiento

los pacientes presentaron una reducción del LDL, concluyendo que una posible mecanismo de este efecto podía deberse a que las hormonas tiroideas aumentan la conversión del colesterol en ácidos biliares para facilitar su eliminación (11)

En un estudio del 2018, se analizó la relación entre alteraciones en la hormonas tiroideas y las alteraciones en el metabolismo de los lípidos, donde se menciona que la prevalencia de hipotiroidismo se documentó del 1.4 al 13% en pacientes con hiperlipidemia, se ha observado que niveles de lípidos aumentan gradualmente a medida que disminuye la función tiroidea, mientras que los pacientes con valores de TSH entre 5.1 y 10 mUI/L tienen niveles significativamente más altos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con los eutiroides. En un estudio de cohorte retrospectivo con el objetivo de determinar la prevalencia de la disfunción tiroidea en 8,795 pacientes de diversas razas / etnias, se encontró que la TSH era alta en el 5.2% del 49.5% de los pacientes que fueron diagnosticados con hiperlipidemia. Específicamente, el 3.5% tenía un nivel de TSH de 5 a 10 mUI/L y el 1.7% tenía un nivel de TSH > 10 mUI/L. (12)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La asociación entre las enfermedades tiroideas y la dislipidemia son reconocidos desde hace mucho tiempo; se ha documentado que niveles de lípidos aumentan gradualmente a medida que disminuye la función tiroidea, mientras que los pacientes con valores de TSH entre 5.1 y 10 mUI / L tienen niveles significativamente más altos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en comparación con los eutiroides, sin embargo, no se han hecho estudios reportando directamente la frecuencia de su asociación; tampoco hay guías que nos orienten a los momento en que se debe hacer una evaluación de niveles del colesterol en paciente con TSH elevada en niños con síndrome de Down.

JUSTIFICACION

La detección oportuna de afecciones propias del SD ha prolongado la esperanza de vida hasta los 60 años en promedio, a diferencia de hace tres décadas que no era mayor a los 30 años. Por lo que es de suma importancia tener una valoración integral de los niños con SD y tener acciones oportunas sobre todo en el área de la salud para generar seres humanos independientes y con una buena calidad de vida.

La asociación entre las enfermedades tiroideas y la dislipidemia son reconocidos desde hace mucho tiempo, los cuales se han atribuido a la disminución de eliminación del colesterol del plasma, reducción de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado y el retraso de la eliminación de lipoproteínas de baja densidad del plasma. La prevalencia de hipotiroidismo se ha documentando de 1.4 al 13% en pacientes con hiperlipidemia, además de que niveles de lípidos aumentan gradualmente a medida que disminuye la función tiroidea.

La importancia de este estudio radica en que no hay suficientes estudios sobre la asociación de estas dos alteraciones en niños con SD; ya que tanto el hipotiroidismo como la dislipidemia se ha estudiado de forma separada y quizás el tratamiento y el control de una de estas patologías puede influir indirectamente en la regulación de otros sistemas y en la conservación de la salud a largo plazo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación entre dislipidemia y disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down?

OBJETIVOS.

Objetivo General: Analizar la asociación entre dislipidemia y disfunción tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de Down

Objetivos Específicos

1. Comparar la frecuencia de dislipidemia y disfunción tiroidea contra los que no las presenten.
2. Relacionar los niveles séricos de colesterol total, LDL colesterol, HDL colesterol, triglicéridos contra los niveles séricos de TSH, T3L, T3T T4L y T4T.

MATERIAL Y METODO.

DISEÑO: Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

POBLACIÓN OBJETIVO: Pacientes pediátricos con síndrome de Down.

POBLACIÓN ELEGIBLE: Paciente de la clínica de síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2015 a enero 2021.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se realizó la recolección de datos a partir de base de datos de la clínica de atención a pacientes con síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo de enero 2015 a enero 2021, a quienes se les realizó perfil tiroideo y perfil lipídico en el instituto, procesado en el laboratorio de la institución; se recolectaron nombre, número de registro, edad, sexo, citogenética, fecha de diagnóstico de afección tiroidea además del tipo de alteración tiroidea, niveles de TSH, T3T, T3L, T4T, T4L, colesterol total, triglicéridos, LDL y HDL; posteriormente se extrajo de expedientes clínicos electrónicos peso y talla de cada medición para obtener el Índice de masa corporal (IMC), se pusieron datos recolectados en hojas de Excel y posterior análisis estadístico en SPSS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Paciente de 0 a 17 años 11 meses de edad con síndrome de Down.
- Cualquier género.
- Pacientes que cuenten con perfil de lípidos en el período establecido como parte de su seguimiento en la clínica de síndrome de Down.

- Paciente que cuenten con perfil tiroideo (al menos TSH, T4L y T3L)
- Pacientes que cuenten con al menos una medición de somatometría (peso y talla) en la misma revisión que el perfil de lípidos y de función tiroidea

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no cuenten con perfil tiroideo (al menos TSH, T4L y T3L)
- Pacientes que cuenten con perfil de lípidos en el período establecido como parte de su seguimiento en Clínica de síndrome de Down
- Pacientes que no cuenten con al menos una medición de somatometría (peso y talla) en la misma revisión que el perfil de lípidos y de función tiroidea

RESULTADOS

Se estudiaron paciente de la clínica de síndrome de Down, atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del periodo comprendido de enero de 2015 a enero del 2021; se excluyeron paciente que no tuvieran mediciones de perfil de lípidos, perfil tiroideo y somatometría en la misma revisión con lo que obtuvo una muestra de estudio de 186 pacientes, de los cuales 95 (51.1%) fueron pacientes masculinos y 91 (48.9%) femeninos. Tabla 1 y gráfico 1. Se analizo la edad al diagnóstico de la alteración tiroidea, la frecuencia y el porcentaje de distribución se muestra en la tabla 2; la mayoría de los pacientes fueron menores de 1 año al momento del diagnóstico siendo un total de 65 pacientes (34.9%), seguidos en frecuencia de pacientes de 1 año al momento de la detección de cualquier alteración tiroidea, con una media de 4.26 años al diagnóstico (gráfico 2).

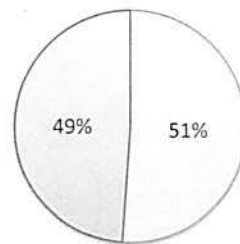
Adicionalmente se obtuvo el análisis de la citogenética y tipo de alteración tiroidea identificada en cada paciente. De los 186 pacientes analizados se conocía el cariotipo de 169 pacientes, de los cuales el mayor número de pacientes presentaron una trisomía regular siendo un total de 155 (83.3%), mosaico 8 pacientes (4.3%), traslocación 6 pacientes (3,2%) y de 17 pacientes (9.1%) se desconocía el cariotipo como se muestra en la tabla 3 y gráfico 3. En cuanto al tipo de alteración tiroidea identificada se categorizó por sexo; de los pacientes masculinos 84 (88.4%) de ellos tenían el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, 10 (10.5%) pacientes hipotiroidismo congénito y 1 (1.1%) de ellos presentaba tiroiditis autoinmune en fase hipotiroidea, tabla 4 y gráfico 4. De las 91 pacientes analizadas del sexo femenino se identificó al que 77 pacientes (84.6%) tenían el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico, seguido en frecuencia de 11 pacientes (12.1%) con hipotiroidismo subclínico y 3 pacientes con tiroiditis autoinmune en fase hipotiroidea (3.3%), tabla 5 y gráfico 5.

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN SEGÚN SEXO POR FRECUENCIAS Y PORCENTAJES.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	95	51.1
Femenino	91	48.9
Total	186	100

Gráfico 1. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN SEGÚN SEXO POR FRECUENCIAS Y PORCENTAJES.

Sexo de los pacientes



□ Masculino □ Femenino

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN SEGÚN SU EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE ALGUNA ALTERACIÓN TIROIDEA POR FRECUENCIAS Y PORCENTAJES.

Edad en años	Frecuencia	Porcentaje
1	29	15.6
2	18	9.7
3	22	11.8
4	13	7.0
5	6	3.2
6	5	2.7
7	6	3.2
8	4	2.2
9	3	1.6
10	2	1.1
11	8	4.3
12	3	1.6
13	1	.5

14	1	.5
Total	121	65.1
Menor de 1 año	65	34.9
Total	186	100.0

Gráfico 2. HISTOGRAMA DE DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN SEGÚN SU EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE ALGUNA ALTERACIÓN TIROIDEA.

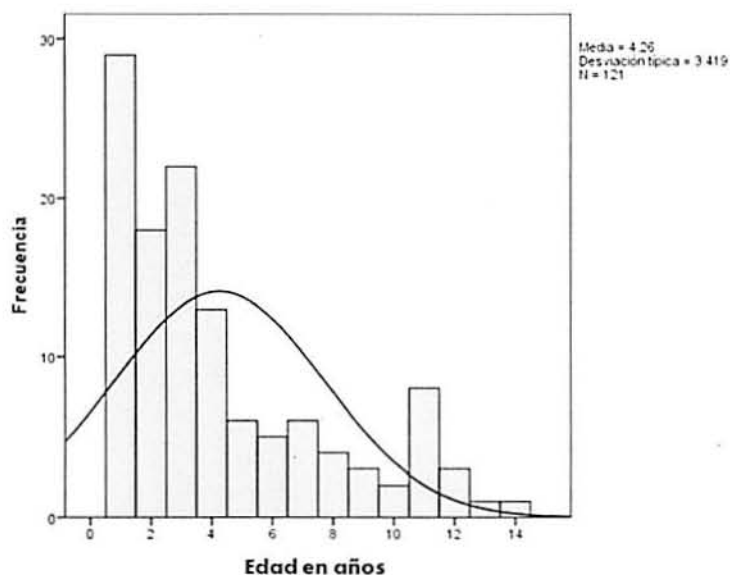


Tabla 3. DISTRIBUCIÓN DE LA CITOGENÉTICA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN FRECUENCIAS Y PORCENTAJES.

Citogenética de los pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Regular	155	83.3
Mosaico	8	4.3
Traslocación	6	3.2
No identificado	17	9.1

Gráfico 3. GRAFICA DE BARRAS DE DISTRIBUCIÓN DE LA CITOGENÉTICA DE LOS PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

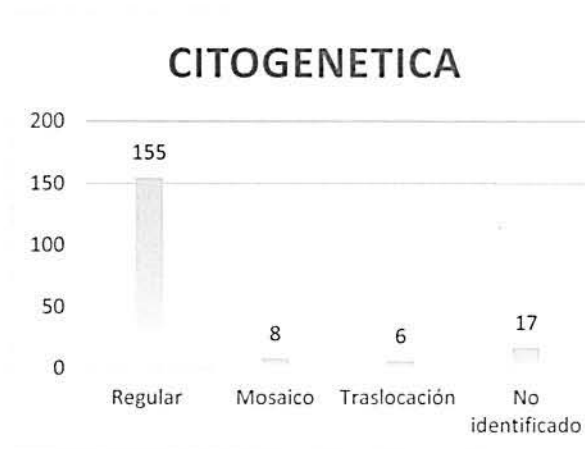


Tabla 4. FRECUENCIA Y PORCENTAJES DE ALTERACIONES TIROIDEAS DE LOS PACIENTES MASCULINOS CON SÍNDROME DE DOWN.

Tipo de alteración tiroidea	Frecuencia	Porcentaje
Hipotiroidismo subclínico	84	88.4
Hipotiroidismo congénito	10	10.5
Tiroiditis (fase hipotiroidea)	1	1.1

Gráfico 4. GRAFICA DE FRECUENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS DE LOS PACIENTES MASCULINOS CON SÍNDROME DE DOWN.

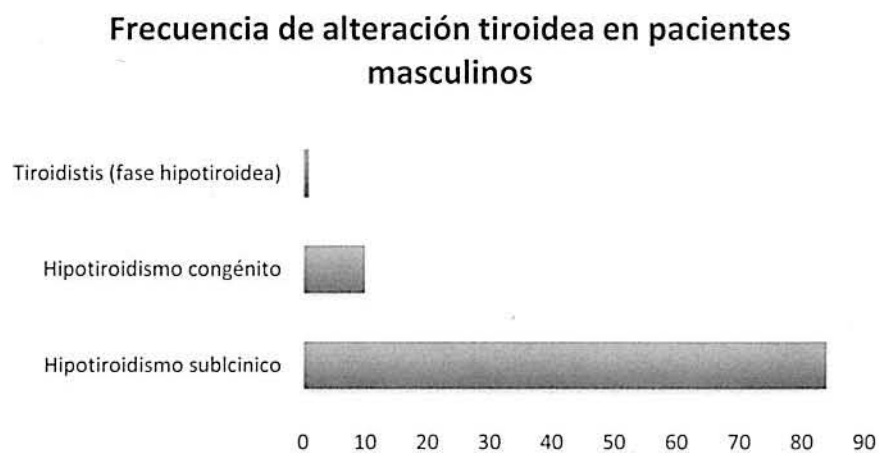
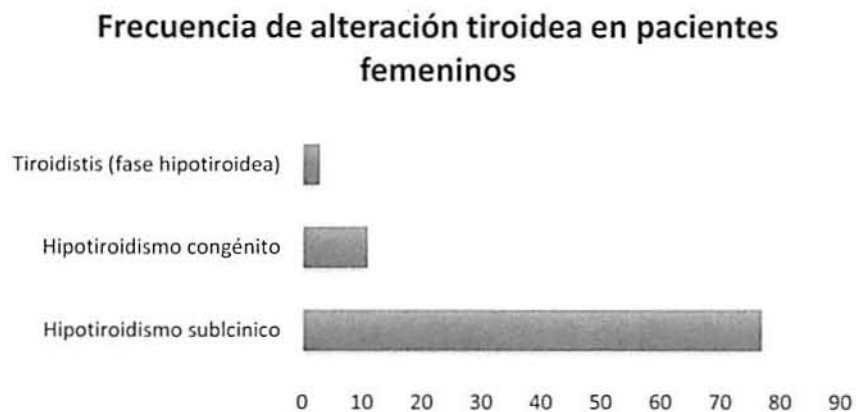


Tabla 5. FRECUENCIA Y PORCENTAJES DE ALTERACIONES TIROIDEAS DE LOS PACIENTES FEMENINOS CON SÍNDROME DE DOWN.

Tipo de alteración tiroidea	Frecuencia	Porcentaje
Hipotiroidismo subclínico	77	84.6
Hipotiroidismo congénito	11	12.1
Tiroiditis (fase hipotiroidea)	3	3.3

Gráfico 5. GRAFICA DE FRECUENCIA DE ALTERACIONES TIROIDEAS DE LOS PACIENTES FEMENINOS CON SÍNDROME DE DOWN



En la recopilación de datos se obtuvo el Índice de Masa Corporal (IMC) para poder evaluar el estado nutricional de cada paciente durante el estudio; clasificándose como estado nutricional normal quienes se encontraban entre los percentiles 5 y 84, sobrepeso entre el percentil 85 y 95 y obesidad mayor o igual al percentil 95. De los 186 pacientes estudiados se identificaron con mayor frecuencia con un estado nutricional normal clasificándose 182 pacientes en este rubro, 2 pacientes se encontraron debajo del percentil 5 y solo 2 pacientes con sobrepeso presentando rangos arriba del percentil 97. Durante el estudio los pacientes mantuvieron la misma clasificación en cada medida.

Tabla 7. CORRELACIÓN DE PEARSON DE LOS NIVELES DE T4L CON LOS CONTROLES DE LIPIDOS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

		Control de T4L ng/dL
Control de colesterol mg/dL	Correlación de pearson	-0.033
	Sig. (bilateral)	0.657
Control de triglicéridos mg/dL	Correlación de pearson	-0.138
	Sig. (bilateral)	0.61
Control de LDL mg/dL	Correlación de pearson	-0.03
	Sig. (bilateral)	0.689
Control de HDL mg/dL	Correlación de pearson	0.82
	Sig. (bilateral)	0.267

Tabla 8. CORRELACIÓN DE PEARSON DE LOS NIVELES DE T3L CON LOS CONTROLES DE LIPIDOS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

		Control de T3L pg/mL
Control de colesterol mg/dL	Correlación de pearson	-0.037
	Sig. (bilateral)	0.614
Control de trigliceridos mg/dL	Correlación de pearson	0.048
	Sig. (bilateral)	0.518
Control de LDL mg/dL	Correlación de pearson	-0.009
	Sig. (bilateral)	0.909
Control de HDL mg/dL	Correlación de pearson	-0.112
	Sig. (bilateral)	0.129

Posteriormente en cuanto a la TSH se recodifico para poder analizarla mediante tablas de contingencia si había alguna asociación de alteraciones de TSH con alteraciones en el perfil lipídico; por lo que se clasificaron los grupos de TSH como mayor o igual a 5 mU/L y el otro como menor de 5 mU/L, además se categorizo el colesterol como elevado quienes tuvieran rangos mayores o iguales de 200 mg/dL y normal quienes presentaran cifras menores; donde encontramos que del total de

TSH categorizado como mayor o igual a 5 mU/L el 10.4% presento colesterol elevado y el 89.6% presento cifras de colesterol normales, de los pacientes que presentaron TSH menor de 5 mU/L el 8.6% presento colesterol elevado y el 91.4% un colesterol normal. Se hizo el análisis mediante la prueba de X^2 de Pearson no encontró diferencia significativa la presencia de alteraciones en el TSH con los niveles de colesterol, los datos obtenidos se muestran en la tabla 9.

Tabla 9. ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES DE TSH CON CONTROLES DE COLESTEROL DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

	Colesterol categorizado				Total	
	Elevado		Normal			
TSH categorizado	N	%	N	%	N	%
Mayor o igual a 5	11	10.40%	95	89.60%	106	100%
Menor de 5	5	6.30%	75	93.80%	80	100%
Total	16	8.60%	170	91.40%	186	100%

En las siguientes tablas se utilizaron la misma TSH recodificada con los parámetros anteriores para buscar asociación con las lipoproteínas de alta y baja densidad, en cuanto a la LDL se consideró elevado cuando presentaba cifras mayores o iguales a 130 mg/dL y valores inferiores a esto se consideraron como niveles normales; en cuanto a la HDL se tomó niveles óptimos quienes tenían mas de 40 mg/dL y bajos quienes tenían cifras inferiores de 40 mg/mg/dL. Se hizo el análisis mediante la prueba de X^2 de Pearson en ambas búsquedas de asociación no se encontró diferencia significativa la presencia de alteraciones en el TSH con los niveles elevados de LDL y/o los niveles bajos de HDL, los datos obtenidos se muestran en la tabla 10 y 11.

Tabla 10. ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES DE TSH CON CONTROLES DE LDL DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

	LDL categorizado				Total	
	Elevado		Normal			
TSH categorizado	N	%	N	%	N	%
Mayor o igual a 5	28	26.40%	78	73.6%	106	100%
Menor de 5	11	13.80%	69	86.30%	80	100%
Total	39	21.00%	147	79.00%	186	100%

estos pacientes. Los niños con problemas de obesidad tienen más probabilidad de tener dislipidemia que los niños con peso dentro de percentiles. En el 2017 De la Piedra et al, hicieron un estudio de revisión de 218 niños con SD entre 2 y 18 años donde encontraron que 58.3% tenía algún tipo de dislipidemia entre las más frecuentes fueron colesterol HDL bajo (15.1%) e hipertrigliceridemia (12.8%). La dislipidemia aterogénica (HDL bajo más hipertrigliceridemia) fue la dislipidemia combinada más frecuente (13.3%), la cual no se asoció a sobrepeso u obesidad. En nuestro estudio se encontró del total de pacientes analizados que la presencia de niveles subóptimos de HDL fue la alteración lipídica más frecuentemente encontrada en el 60.2% de los pacientes analizados, además de haberse presentando más frecuentemente la combinación de HDL bajo con LDL elevado en 16 pacientes la cual no se asoció a sobrepeso, ya que la mayoría de las alteraciones se encontraron en pacientes con un estado nutricional catalogado dentro de parámetros normales por índice de masa corporal.

La enfermedad tiroidea es una de las alteraciones más comúnmente encontradas en niños con SD. En este estudio la alteración tiroidea que más se presentó fue el hipotiroidismo subclínico en el 84.6%, seguido en frecuencia por hipotiroidismo congénito en el 12.1%; cuestión que no difiere con la frecuencia documentada en otros estudios donde se habla de presencia de hipotiroidismo subclínico 25.3-60% y que la presencia de hipotiroidismo congénito en este síndrome es hasta 28 veces mayor que la población en general. En un estudio realizado en el Instituto Nacional de Pediatría en el 2018 se describieron las alteraciones de la función tiroidea en los pacientes pediátricos con SD, donde se identificó una frecuencia de 50.2% de disfunción tiroidea de una muestra de 305 pacientes con SD; entre hipotiroidismo subclínico (40.32%), hipotiroidismo clínico (7.9%), hipertiroidismo (0.3%) y tiroiditis autoinmune (1.6%), se comparó la prevalencia de disfunción tiroidea con respecto a otros estudios donde se había encontrado alrededor de 20 al 30%, encontrándose una alta prevalencia en este estudio.

La asociación entre las enfermedades tiroideas y el colesterol sérico se han atribuido a la disminución de eliminación del colesterol del plasma, reducción de la conversión de colesterol a ácidos biliares en el hígado y el retraso de la eliminación de lipoproteínas de baja densidad del plasma. Se ha descrito que cambios sutiles en las hormonas tiroideas tienen un efecto significativo en la concentración plasmática de LDL, siendo más elevadas en el hipotiroidismo subclínico esto debido a una mayor secreción de partículas grandes de LDL ricas en triglicéridos desde el hígado. Abrams et al, realizaron un estudio sobre el metabolismo del colesterol en 11 pacientes no obesos y 16 pacientes obesos con hipotiroidismo y 13 con hipertiroidismo, donde identificaron que los pacientes con hipotiroidismo generalmente tenían un aumento de lipoproteínas de baja densidad además del aumento de la producción y absorción del colesterol, sin embargo, con el tratamiento los pacientes presentaron una reducción del LDL, concluyendo que una posible mecanismo de este efecto podía deberse a que las hormonas tiroideas aumentan

Tabla 11. ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES DE TSH CON CONTROLES DE HDL DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

	HDL categorizado				Total	
	OPTIMO		BAJO			
TSH categorizado	N	%	N	%	N	%
Mayor o igual a 5	46	43.40%	60	56.6%	106	100%
Menor de 5	28	35.00%	52	65.00%	80	100%
	74	39.80%	112	60.20%	186	100%

Por último se buscó asociación de alteraciones de TSH con alteración en las cifras de triglicéridos; se continuo utilizando la clasificación de TSH como mayor o igual a 5 mU/L y menor de 5 mU/L, se categorizaron las cifras de triglicéridos como elevado en niños menores de 10 años quienes tuvieran rangos mayores o iguales de 100 mg/dL y en pacientes mayores de 10 años 130 mg/dL, así como rangos normales quienes presentaran cifras menores; donde encontramos que del total de TSH categorizado como mayor o igual a 5 mU/L el 21 % presento triglicéridos elevados y el 50.4% presento cifras de triglicéridos normales, de los pacientes que presentaron TSH menor de 5 mU/L el 7.5% presento niveles de triglicéridos elevados y el 49.6 % cifras de triglicéridos normales. Se hizo el análisis mediante la prueba de X^2 de Pearson no encontrándose diferencia significativa la presencia de alteraciones en el TSH con los niveles de triglicéridos, los datos obtenidos se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. ASOCIACIÓN DE ALTERACIONES DE TSH CON CONTROLES DE TRIGLICÉRIDOS DE PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN.

	Triglicéridos categorizado				Total	
	Elevado		Normal			
TSH categorizado	N	%	N	%	N	%
Mayor o igual a 5	39	21.00%	67	50.4%	106	100%
Menor de 5	14	7.50%	66	49.60%	80	100%
Total	53	28.50%	133	71.50%	186	100%

DISCUSIÓN

Una de las características del SD son sus trastornos metabólicos y endocrinológicos, siendo el control del peso uno de los objetivos más importantes de niños con SD ya que tienen mayor riesgo de sobrepeso y obesidad al tener una predisposición genética a tener colesterol alto, hipotiroidismo, tasa metabólica más lenta de lo normal (10-15%) y por la baja actividad física que se ha documentado en

la conversión del colesterol en ácidos biliares para facilitar su eliminación (11). A pesar de que en este estudio no se encontró asociaciones estadísticamente significativas entre alteraciones en los niveles de TSH (mayores de 5 mU/L) se presentó con mayor frecuencia la presencia de HDL bajo asociado en el 32.2% de los paciente analizados; seguidos de LDL elevado en el 15%, no pudimos comprobar que las elevaciones de TSH o las disminución de los niveles de T4L estaban directamente relacionadas con la presencia de dislipidemia secundaria ya que es bien sabido que las hormonas tiroideas es el principal regulador del metabolismo de los lípidos.

CONCLUSIÓN

A lo largo del tiempo se han descrito varios mecanismos que conectan a las hormonas tiroideas con el metabolismo de los lípidos. A pesar de que no tuvimos alguna evidencia significativa para asociar las disfunciones tiroideas con las alteraciones del metabolismo de lípidos, pudimos identificar que algunos pacientes con elevaciones sutiles de TSH (entre 5 y 10 mUI / L) presentaron niveles bajos de HDL y elevación de LDL, en otros estudios la prevalencia del hipotiroidismo se ha documentado de 1.4 al 13% en pacientes con hiperlipidemia, además de que niveles de lípidos aumentan gradualmente a medida que disminuye la función tiroidea, mientras que los pacientes con valores de TSH entre 5.1 y 10 mUI / L tienen niveles significativamente más altos de colesterol total y de lipoproteínas de baja densidad en comparación con los eutiroides, sin embargo, existen pocos estudios hasta el momento que demuestren el impacto real de la modificación de la función tiroidea con las cifras de lípidos, ya que la mayoría han analizado de forma aislada las alteraciones tiroideas y las dislipidemia en pacientes con SD. Como lo hemos observado los pacientes con este síndrome tiene una factor de riesgo intrínseco para presentar alteraciones metabólicas; por lo que consideramos que debemos continuar haciendo estudios quizás con poblaciones más amplias y con un seguimiento más estrecho para emitir recomendaciones basadas en evidencia de cuando sería la edad ideal para iniciar con tamizajes sobre el metabolismo de los lípidos con niveles de TSH elevados o en cualquier alteración a nivel tiroideo para disminuir o eliminar los riesgos de las afecciones que acompañan a estos trastornos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- J. L. H. Down, (1866). Observations on an Ethnic Classification of Idiots. In: London Hospital Reports, 3, 259-262.
- 2.- Roizen N.J and Patterson David. (2003). Down Syndrome. *Lancet*; 361: 1281–89
- 3.- American Academy of Pediatrics Committee on Genetics, (2001). Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. Vol. 107 No. 2. 442-449.
- 4.- Pedrelli M, Pramfalk C, Parini P, (2010). Thyroid hormones and thyroid hormone receptors: Effects of thyromimetics on reverse cholesterol transport. *World J Gastroenterol*; 16(47): 5958-5964
- 5.- Mazurek. D and Wyka J, (2015) Down syndrome-Genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *National Institute of Public Health- National Institute of Hygiene*, 66(3):189-194.
- 6.- Díaz-Cuéllar S, Yokoyama-Rebollar E, Del CastilloRuiz V. Genómica del síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex*. 2016;37(5):289-296.
- 7.- LaFranchi S,(2008) Trastornos de la glándula tiroidea. En Kliegman. R, et al. Edición 18ª. *Nelson Tratado de pediatría*. Madrid. España. Elsevier.
- 8.- Cebeci A N, Güven A y Yildiz M (2013). Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2013;5(2):116-120
- 9.- Castilla P M. (2015). Hipotiroidismo congénito. *Bol Med Hosp Infant Mex*; 72(2) :140---148.
- 10.- Delgado M.M, García D,S y Flores A,K. (2018). Frecuencia de dislipidemias y su asociación a sobrepeso y obesidad en pacientes pediátricos con síndrome de down. (tesis posgrado), Instituto Nacional de Pediatría, México.
- 11.- Abrams, J. J., and S. M. Grundy. Cholesterol metabolism in hypothyroidism and hyperthyroidism in man. *J Lipid Res*. 1981. 22: 323-338.
- 12.- Duntas LH and Brenta G (2018) A Renewed Focus on the Association Between Thyroid Hormones and Lipid Metabolism. *Front. Endocrinol*. 9:511. doi: 10.3389/fendo.2018.00511
- 13.- LaFranchi S,(2008) Trastornos del metabolismo. En Kliegman. R, et al. Edición 18ª. *Nelson Tratado de pediatría*. Madrid. España. Elsevier.
- 14.- Secretaria de Salud (2019). Día mundial de las personas con síndrome de Down. Gobierno de México. Recuperado; <https://www.gob.mx/salud/articulos/dia-mundial-de-las-personas-con-sindrome-de-down?idiom=es>

- 15.- Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasis S, Guerra-Junior G, (2016). Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome—prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. Elsevier. 57; 181–192.
- 16.- Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón J J, Flores J, Hernández E, Corretger J M y Cano J F, (2012). Pediatric ReseaRch. 73; 5, 674-678.
- 17.- De la Piedra M J, Alberti G, Cerda J, Cárdenas A, Paul M A y Lizama M, (2017). Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con Síndrome de Down. Rev Chil Pediatr. 2017;88(5):595-601.
- 18.- Muñoz C, (2015). Dislipemias. Pediatr Integral; XIX (5): 355-364.
- 19.- Mayayo D. E, (2011). Hipotiroidismo y bocio. Asociación Española de Pediatría. Protoc diagn ter pediatr :1:150-65.
- 20.- Kłosowska A, Ćwiklińska A, Kuchta A, Berlińska A, Jankowski M y Wierzba J, (2017). Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. Developmental Period Medicine;XXI,1:69-73.
- 21.- Vela-Amieva M, Gamboa-Cardiel S, Pérez-Andrade ME, Ortiz-Cortés J, González-Contreras CR, Ortega-Velázquez V. Epidemiología del hipotiroidismo congénito en México. Salud Publica Mex 2004;46:141-148.
- 22.-Hernández H R, Forsbach S G y Treviño B J. (2011). Prevalencia de hipotiroidismo en lactantes con síndrome de Down en menores de un año. Pediatría de México Vol. 13 Núm. 2: 57-59.
- 23.- Rivera-Hernández A, Huerta-Martínez H, CentenoNavarrete Y, Zurita-Cruz JN. Actualización en hipotiroidismo congénito: etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Segunda parte. Rev Mex Pediatr 2018; 85(1):34-40
- 24.- Vélez L,S, García D,S y Flores A,K. (2018). Descripción de valores de pruebas de función tiroidea en pacientes pediátricos con síndrome de down (tesis posgrado), Instituto Nacional de Pediatría, México.
- 25.- : Hatch-Stein JA, Zemel BS, Prasad D, et al. Body Composition and BMI Growth Charts in Children With Down Syndrome. Pediatrics. 2016;138(4):e20160541

ANEXO 1. VALORES DE REFERENCIA PERFIL TIROIDEO

Edad	TSH (μ U/mL)	T4L (ng/dL)	T4 (mcg/dL)	T3L (pg/mL)	T3 (ng/dL)
1 día a 4 días de vida	2.2-26.6	2.2-5.3	9.3-20.9	1.8-7.6	100-740
4 a 30 días de vida	1.2-13.1	0.9-3.4	8.0-21.8	2.93-5.08	105-387
1 mes a 12 meses	0.6-7.3	0.9-2.3	7.2-15.7	2.67-5.21	105-245
1 a 5 años	0.7-6.6	0.8-1.8	6.4-13.5	2.73-4.95	105-269
6 a 10 años	0.8-6.0	1.0-2.1	6.0-12.8	2.73-4.69	94-241
11 a 18 años	0.8-5.8	0.8-1.9	4.7-12.4	2.67-4.62	80-210

ANEXO 2. VALORES DE REFERENCIA PERFIL LIPIDICO

Niños y Adolescentes

Categoría	Aceptable mg/dL	Limite (mg/dL)	Alto (mg/dL)
Colesterol total	<170	170-199	\geq 200
Colesterol-LDL	<110	110-129	\geq 130
Triglicéridos			
0-9 años	<75	75-99	\geq 100
10-19 años	<90	90-129	\geq 130
Colesterol-HDL	>45	40-45	<40

ANEXO 3. DEFINICIONES OPERACIONALES

Conceptos	Definición
Hipotiroidismo subclínico	Elevación leve o aislada de TSH por debajo de 10 uU/mL sin alteración en niveles de hormonas tiroideas totales y libre
Hipotiroidismo congénito	Déficit de hormonas tiroideas causado por alteraciones en el desarrollo de la glándula
Hipotiroidismo clínico	Elevación leve o aislada de TSH por debajo de 10 uU/mL sin alteración en niveles de hormonas tiroideas totales y libre
Tiroiditis autoinmunitaria	Enfermedad tiroidea autoinmunitaria que se caracteriza por destrucción de la glándula tiroidea mediada por auto anticuerpos
Dislipidemia	Elevación anormal de concentración plasmática de colesterol, triglicéridos, colesterol HDL y LDL en sangre.

