



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TÍTULO DE TESIS:

**TIROIDITIS DE HASHIMOTO EN PACIENTES CON SÍNDROME
DE DOWN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL
1° DE ENERO DEL 2013 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2019**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA

DRA. MONTSERRAT VÁZQUEZ GARCÍA

TUTOR DE TESIS:

DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI

ASESORES METODOLÓGICOS:

DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANILLA

FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX., 2021



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

**TIROIDITIS DE HASHIMOTO EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 1° DE ENERO DEL 2013 AL 31 DE
DICIEMBRE DEL 2019.**

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

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**

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

**DRA. KARLA ADNEY FLORES ARIZMENDI
MÉDICO ADSCRITO DE LA CLÍNICA DOWN DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICA**

**FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO**

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	9
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	10
JUSTIFICACIÓN.....	10
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
TABLA DE VARIABLES.....	13
TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	20
RESULTADOS	18
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES.....	32
BIBLIOGRAFÍA.....	33
ANEXOS.....	35

MARCO TEÓRICO

SÍNDROME DE DOWN

DEFINICIÓN

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica más frecuente y la principal causa de discapacidad intelectual de origen genético en todo el mundo. En la mayoría de los casos su causa es una copia extra del cromosoma 21, la cual puede ser parcial o completa y en el 95% de los casos es originado por una no disyunción, casi siempre materna. El 95 % de los niños con Síndrome de Down presenta una trisomía 21, el 1 % mosaicismo, mientras que el 4 % tiene una translocación, las más frecuentes t(14q21q), t(15q21q) o t(13q21q).

EPIDEMIOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

La OMS estima que la prevalencia a nivel mundial del Síndrome de Down es de 1 por cada 1000 recién nacidos vivos, sin embargo, se ha visto que su presencia está influida por variantes socioculturales por lo que su incidencia en cada país es diferente. Se estima que en el mundo viven unos 7 millones de personas con síndrome de Down

En México la secretaría de salud, a través del Centro de Equidad de Género y Salud Reproductiva, estima que 1 de cada 650 recién nacidos vivos lo presentan, sin embargo, el registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas del 2011 estima que 1 de cada 818 lo padecen.

En cuanto a la prevalencia por entidad federativa, el Hospital Infantil de México realizó un estudio con las bases de datos de todos los certificados de nacimiento de niños vivos y de muerte fetal registrados en el periodo 2008- 2011 ocurridos en México, y el análisis de la tasa de prevalencia por entidad federativa reflejó un rango variable que va desde 1.587 hasta 9.219 por cada 10,000 nacimientos dependiendo la entidad correspondiente. Basándonos en este estudio, podemos comentar que la incidencia del SD en la Ciudad de México es de 1 por cada 2157 nacimientos. (Referirse a Ilustración 1 en anexos).

En cuanto al pronóstico de vida de estos pacientes, en el año 1950 sólo el 47% de los recién nacidos nacidos vivos sobrevivían al año de edad; esta cifra se incrementó a más de 90% a principios de los años 80's y de 1983 a 1997 la esperanza de vida aumentó de 25 a 49 años. Actualmente su esperanza de vida en alrededor del 50% llegan a los 50 años, 40% a los 60 y se calcula que uno de cada 7 pueden llegar a los 68 años, gracias al manejo multidisciplinario que se ha logrado ofrecer para prevenir y tratar a tiempo las patologías concomitantes que pudieran presentar.

FISIOPATOLOGÍA

El cromosoma 21 es uno de los cromosomas acrocéntricos y es el más pequeño de ellos. Como sabemos, el síndrome de Down es una condición genética debida a un error en la división celular, la mayoría de las veces durante la gametogénesis en la “no disyunción” (95%), durante la cual los materiales genéticos no logran separarse en una de las dos divisiones meióticas, siendo más frecuente en la primera (73%). En el 93% de los casos el error se origina en el gameto femenino. 3% de los casos se origina por una translocación en la que parte del cromosoma 21 se rompe y se separa durante la división celular y se adhiere a otro cromosoma.

En el caso de que uno de los padres tenga una translocación Robertsoniana entre dos cromosomas 21 el riesgo de recurrencia es del 100% independientemente del sexo que lo transmita. Si ninguno de los progenitores es portador de una translocación, el riesgo de recurrencia es de 2-3%, aunque es necesario contar con el cariotipo del paciente con síndrome de Down para determinar la variante citogenética que lo condiciona y poder brindar el asesoramiento genético a la familia.

Lo que sí está bien establecido es que en la trisomía 21, la posibilidad de incidencia se eleva de manera proporcional con respecto a la edad de la madre ya que se ha sugerido que conforme avanza la edad, se degradan con rapidez las proteínas celulares que forman el huso meiótico, lo que causa la no disyunción tanto en MI como en MII de la ovogénesis. Aunque también se ha visto que esto no es una regla ya que existe un elevado porcentaje de casos de síndrome de Down que se presenta en hijos de mujeres menores de 35 años.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede realizar mediante el tamiz bioquímico prenatal en suero materno durante el segundo trimestre y puede ser con tres o cuatro marcadores: Alfafetoproteína, Gonadotrofina Coriónica Humana, el estriol no conjugado y la inhibina A dimérica, en donde se ha visto que valores altos de Gonadotrofina coriónica humana y de inhibina, así como la disminución de alfafetoproteína y estriol, están relacionados con la presencia de trisomía. Estos marcadores son cuantificados entre las semanas 15 y 20 de la gestación, en forma ideal la semana 16 y su análisis estima el riesgo del feto de que presente ya sea trisomía 21 (síndrome Down) o trisomía 18 (síndrome de Edwards).

También es posible la detección prenatal por ultrasonografía entre la semana 11 y 14 de gestación en donde se toma como dato de sospecha la presencia de translucencia nucal, la cual se ha visto que es capaz de identificar hasta un 77% de los casos, con un falso positivo de 6%. Otro marcador ultrasonográfico es el acortamiento o la ausencia del hueso nasal, sin embargo, presenta un valor predictivo positivo de 69 % con 2.8 % de falsos positivos, por lo que es menos fiable.

Cualquiera de los hallazgos previamente mencionados requiere de un estudio de confirmación, el cual se realiza con cariotipo fetal de muestras de vellosidades coriónicas en la semana 11-13 de gestación o por amniocentesis entre la semana 16 y 18 de gestación. En ambos casos se realiza un estudio citogenético para realizar un análisis de los cromosomas y poder establecer el diagnóstico.

Si el diagnóstico no se realiza de manera prenatal, como en la mayoría de los casos en nuestro país, existen unos criterios clínicos que nos harán sospechar de la presencia de trisomía 21 al momento del nacimiento, los cuales son los criterios de Hall que están relacionados con las características clínicas que pueden encontrarse en los neonatos y que nos pueden orientar hacia la posibilidad de que se trata de una trisomía 21. De dichos criterios los más frecuentes son: facies plana, moro disminuido, hipotonía, hiperreflexia, piel redundante nuchal, entre otros (Referirse a Ilustración 2 en anexos). La presencia de estos criterios nos obligará a realizar la confirmación diagnóstica mediante cariotipo.

La clínica característica de pacientes con síndrome de Down incluye discapacidad intelectual variable, hipotonía muscular y la laxitud articular, fisuras palpebrales ascendentes, epicantero, cuello plano, cara redondeada, nariz pequeña, pliegue palmar único bilateral y puede ir acompañada de malformaciones como catarata congénita, pérdida auditiva conductiva, defectos cardíacos (canal auriculoventricular), malformaciones digestivas (atresia duodenal), enfermedad de Hirschsprung, síndrome de West, convulsiones, apnea del sueño, deficiencias sensoriales, leucemia, autoinmunidad, patologías endocrinas y enfermedad de Alzheimer. (Referirse a Ilustración 3 en anexos)

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial incluye el síndrome de Zellweger, la delección 9qter, trisomía 13, síndrome de Moessinger, de Pollister-Hall, de Meckel, Síndrome de Smith-Lemli-Opitz, entre otras anomalías cromosómicas.

TRATAMIENTO

Dado que no existe un tratamiento específico al tratarse de un Síndrome de origen genético, el tratamiento va enfocado al manejo de las patologías acompañantes que pueden presentar estos niños, así como el seguimiento por el riesgo elevado que tienen de neoplasias.

Si el diagnóstico se realiza de manera prenatal, es fundamental el monitoreo continuo para descartar cardiopatías en el feto que podrían poner en riesgo el embarazo, si se llegara a encontrar polihidramnios, es fundamental considerar la posibilidad de obstrucción intestinal o alteración traqueoesofágica que amerite manejo adicional durante el nacimiento.

Una vez nacido, es necesario hacer una evaluación cardiovascular detallada en donde se busquen soplos o ruidos anormales, se le realice una radiografía de tórax, un electrocardiograma y un ecocardiograma y en caso de que se descarte la presencia de alguna cardiopatía, se requiere un seguimiento anual por el resto de su vida. Se requerirá también valoración por parte del servicio de oftalmología para descartar cataratas o retinoblastomas mediante un examen ocular que se realizará de manera anual durante la niñez, de igual manera ameritan evaluación auditiva en los primeros 6 meses y posteriormente cada año, así como radiografía de cuello cada 3 años para valorar inestabilidad del eje atlantoideo.

En cuanto a lo endocrinológico, son pacientes con una elevada tendencia a padecer diabetes mellitus, obesidad y disfunción tiroidea por lo que se recomienda una valoración anual con exámenes de laboratorio que nos permitan detectar las patologías a tiempo para poder otorgar un tratamiento oportuno.

Al contar con un riesgo elevado de leucemias y linfomas, se recomienda un seguimiento anual por el servicio de hematología con biometrías hemáticas de control. De igual manera y como parte de su desarrollo psicomotor, será necesario otorgar terapia de rehabilitación y ocupacional, con seguimiento estrecho de peso y talla.

PATOLOGÍA TIROIDEA EN ASOCIACIÓN CON SÍNDROME DE DOWN

En pacientes con Síndrome de Down, las anomalías endocrinológicas son comunes y la disfunción tiroidea es la más frecuente, con una incidencia reportada del 4 al 18% de los niños. La mayoría de los casos se diagnostica como hipotiroidismo subclínico, pero generalmente tienen una base autoinmune.

Entendemos como hipotiroidismo Subclínico a la elevación aislada de TSH con niveles normales de hormonas tiroideas. En muchos casos se ha documentado que la elevación de TSH es moderada y transitoria y es desconocido el impacto del tratamiento de sustitución en el desarrollo y crecimiento y esta falta de evidencia genera controversia al respecto. Aunque de manera general se ha establecido que pacientes con TSH > 10 mUI/mL tienen mayor probabilidad de autoinmunidad tiroidea y se beneficiarían de la terapia de sustitución, así como aquellos con bocio clínico, anticuerpos tiroideos positivos o conversión de hipotiroidismo de subclínico a clínico.

Un estudio doble ciego, aleatorizado en niños con Down, TSH elevada y niveles normales de T4, reportó modesta mejoría en cuanto al desarrollo motor y crecimiento al administrar levotiroxina en los primeros 2 años de vida, aunque aun faltan muchos estudios por realizar para establecer con seguridad los criterios y beneficios de la sustitución en niños con Down.

La etiología de las patologías tiroideas en niños con Down aún se desconoce, sin embargo, dentro de las propuestas se encuentran una posible secreción inapropiada de TSH o insensibilidad de la tiroides a la TSH, un trastorno de la bioactividad de la TSH, deficiencia de zinc y autoinmunidad; aunque la mayoría de los autores apoyan la teoría de que se debe a estrés oxidativo que afecta a la biosíntesis de tiroxina ya que a nivel molecular se ha observado un incremento de este proceso metabólico relacionado con mayor producción de radicales libres donde el gen SOD1 codificado en el cromosoma 21 se encuentra sobreexpresado resultando en un incremento de especies reactivas de oxígeno que conllevan a daño oxidativo del DNA, sin embargo, se necesitan estudios más exhaustivos para confirmar estas teorías.

TIROIDITIS DE HASHIMOTO

DEFINICIÓN E HISTORIA

La tiroiditis de Hashimoto pertenece al grupo de enfermedades crónicas inflamatorias autoinmunes tiroideas. Fue descrita en 1912 por el Dr. Hakaru Hashimoto, quien detectó la presencia de un infiltrado linfocitario que llamó “struma linfomatoso” en la tiroides de pacientes que presentaban bocio. En 1956 Doniach y Roitt identificaron a la tiroglobulina como el principal autoantígeno que desencadenaba el proceso autoinmune; un año después se encontró un segundo autoantígeno, la peroxidasa tiroidea.

Es la causa más común de hipotiroidismo en personas que viven en áreas con suficiente aporte de yodo y generalmente la enfermedad predomina en el sexo femenino, en adolescentes y se encuentra fuerte predisposición familiar. En el 90 a 95 % de los pacientes con diagnóstico histopatológico se detectan anticuerpos antiperoxidasa (anti-TPO) y la mayoría suelen encontrarse eutiroides.

EPIDEMIOLOGIA Y ESTADÍSTICA

La tiroiditis de Hashimoto en la población sin cromosomopatías tiene una incidencia de 3.5 casos por cada 1000 personas por año en mujeres y en hombres 0.8 casos por 1000 personas por año, con un pico entre la cuarta y sexta décadas de la vida.

Sin embargo diversos estudios han demostrado que esta patología es frecuente en pacientes con Down, con una detección de autoanticuerpos contra la tiroides en 13% a 33% de pacientes, sin embargo existen pocas estadísticas a nivel mundial este grupo poblacional, por lo que la incidencia y prevalencia de Hashimoto en Down se encuentra subestimada, sin mencionar que la ausencia de manifestaciones clínicas en muchos de los casos complica su detección, a no ser que se haga una búsqueda dirigida de la misma.

Existen reportes de estudios en adultos con Síndrome de Down y gracias a eso se sabe que los casos de hipotiroidismo adquirido a partir de la segunda década de la vida representan el 12-17% de los casos en pacientes con Down, de los cuales el 33% son de causa autoinmune y se ha visto que la disfunción tiroidea se incrementa con la edad, principalmente por arriba de los 15 años, aunque es necesario realizar más estudios descriptivos.

La prevalencia de anticuerpos antitiroideos aumenta por encima de los 8 años de vida y, en ocasiones, antecede al estado hipotiroideo en 12 a 18 meses, incluso diversos estudios han demostrado que hasta en el 35% de los adolescentes con anticuerpos antitiroideos y estado de hipotiroidismo subclínico eventualmente desarrollará un hipotiroidismo franco.

FISIOPATOLOGÍA

La tiroiditis de Hashimoto es un trastorno autoinmune que en el caso de los pacientes con Down se cree que está relacionado con estrés oxidativo que afecta la síntesis de tiroxina como consecuencia de la sobreexpresión del gen SOD1 codificado en el cromosoma 21. De manera general en Hashimoto encontraremos anticuerpos dirigidos contra la glándula tiroidea que llevan a una inflamación crónica (anti-TPO en 90-95% y antitiroglobulina en 20- 50%) y con el tiempo a una destrucción apoptótica de las células lo que conduce a una capacidad reducida de la glándula para producir hormonas tiroideas, ocasionando un fallo gradual y eventualmente hipotiroidismo.

La autorreactividad contra antígenos tiroideos está mediada por linfocitos Th1 y Th2, los cuales ocasionan una intensa infiltración inflamatoria a través de la liberación de IL-17, IL-17F e IL-22, con lo que se induce la síntesis de citocinas proinflamatorias y posteriormente la destrucción celular.

La evolución de los niños con Down es que a los tres años del desarrollo de anticuerpos antitiroideos y TSH entre 5-10 según varios estudios, el 40% presentan mejoría, el 20% se mantienen igual y el 40% desarrollan hipotiroidismo clínico.

Dentro de los factores precipitantes de la enfermedad, se encuentran las infecciones, estrés y el uso de esteroides. Su incidencia aumenta con la edad, generalmente a partir de los 6 años, y se ha visto que es más frecuente en el género femenino. Las enfermedades que han demostrado tener mayor asociación con Hashimoto son síndrome de Down, Turner, Klinefelter, diabetes tipo 1, enfermedad celíaca y síndrome poliglandular autoinmune. En niños con estas patologías está indicado realizar anualmente una determinación de TSH y T4L y anticuerpos anti-TPO.

DIAGNÓSTICO

La tiroiditis de Hashimoto suele cursar con bocio que se desarrolla en forma gradual; el bocio es moderado en tamaño y firme en consistencia, la superficie es lisa o ligeramente lobulillada y su palpación no es dolorosa. El paciente se puede presentar eutiroideo, con hipotiroidismo primario, hipotiroidismo establecido o hipertiroidismo.

Los síntomas y signos característicos del hipotiroidismo son: cansancio, intolerancia al frío, piel seca áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, lentitud en movimientos y reflejos, fragilidad en uñas y caída de cabello, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), macroglosia, lentitud mental, retrocesión en las habilidades previamente adquiridas, aislamiento, tristeza y tendencia a la depresión.

Dentro de la clínica de hipertiroidismo podremos encontrar intolerancia al calor, palpitaciones, nerviosismo, insomnio, irritabilidad, polifagia, pérdida de peso, diarrea, bocio, taquicardia, temblor de las manos, piel húmeda y caliente, mixedema pretibial o acropaquía.

El diagnóstico clínico puede ser complicado en su fase hipotiroidea ya que los pueden quedar enmascarados por la clínica del Down, aunque en estos pacientes los pocos reportes que existen apuntan a que generalmente aparece durante la adolescencia, pero se recomienda realizar pruebas de función tiroidea de manera rutinaria para hacer una detección oportuna. Dado que la patología autoinmune es más frecuente en este grupo de población siempre está recomendado realizar anticuerpos antitiroideos si se demuestra un hipotiroidismo.

Para el diagnóstico, además de la sospecha clínica, es necesario realizar un perfil tiroideo en donde los valores de tiroxina libre son normales en la mayoría de los casos. Algunos pueden presentar hipotiroidismo subclínico (TSH aumentada y T4L normal) o clínico (TSH incrementada y T4L disminuida) o hipertiroidismo (TSH disminuida con T4L aumentada). El diagnóstico se confirma por elevación de anticuerpos anti TPO. En cuanto a los estudios de imagen, la gammagrafía se suele encontrar normal; el ultrasonido no es específico, pero permite observar un parénquima heterogéneo con micronódulos hipoecogénicos y la biopsia nos permitirá establecer un diagnóstico definitivo en donde podremos apreciar infiltración linfocitaria difusa con formación de centros germinales y fibrosis.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro del diagnóstico diferencial hay que tener en cuenta el bocio nodular no tóxico, bocio coloide, tumores y cuando llega a presentarse de manera atípica, puede llegar a confundirse con enfermedad de Graves-Basedow.

TRATAMIENTO

En la fase de hipotiroidismo, el tratamiento se realiza con levotiroxina sódica sintética por vía oral, en dosis única diaria, en ayunas, al menos 30 minutos antes de los alimentos para no afectar su absorción. Se debe iniciar con una dosis mínima, para ir aumentándola paulatinamente en función de los controles analíticos de TSH, T4 y T3 hasta normalizar la TSH. La dosis requerida es variable, entre 2 y 5 µg/kg/ día, e incluso existen estudios que mencionan que, con el tiempo, el tratamiento con levotiroxina disminuye el tamaño del bocio.

La indicación de administrar levotiroxina se debe considerar con valores de TSH >10 mU/mL, o entre 5-10 mU/mL con datos clínicos, bocio o alguna otra enfermedad crónica. Considerar que, si no existe bocio presente, hay anticuerpos negativos y niveles de TSH entre 5 y 10, no está justificado el tratamiento por el riesgo bajo de progresión a hipotiroidismo. Dado que el hipotiroidismo puede ser transitorio debe hacerse una retirada de tratamiento y debe reevaluarse la función tiroidea después de 6-12 meses de evolución.

En la situación clínica de hipertiroidismo puede requerirse tratamiento con propranolol en dosis de 0,5-2 mg/kg/día, cada ocho horas, hasta que disminuyan la taquicardia, la sudoración y el nerviosismo. Se retiran progresivamente, en aproximadamente dos semanas. Están contraindicados en pacientes con asma e insuficiencia cardíaca.

En caso de eutiroidismo y anticuerpos positivos, la administración de tiroxina no es necesaria, aunque debe monitorizarse la función tiroidea cada 4-6 meses, porque como ya hemos mencionado, muchas veces la positividad de los anticuerpos con perfil tiroideo normal es la antesala al desarrollo de un hipotiroidismo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En términos generales, los pacientes con síndrome de Down pueden presentar anomalías estructurales y funcionales del sistema nervioso que dan como resultado diversos grados de disfunción neurológica y cognitiva, se desconoce de manera exacta el origen de estas alteraciones, pero se sabe que están relacionadas con degeneración neuronal en la segunda mitad del desarrollo fetal, todas estas variaciones van a suponer un obstáculo para su desarrollo posterior y un impacto en su calidad de vida.

Por otro lado, somos conscientes de que el déficit de hormonas tiroideas afecta la migración neuronal, la sinaptogénesis y la mielinización, y durante el desarrollo postnatal esta deficiencia va a ocasionar alteraciones en la maduración encefálica con un amplio espectro de fenotipos clínicos que pueden resultar en alteraciones neurológicas irreversibles.

El hecho de que existan pocos registros y estadísticas a nivel nacional y mundial de patología tiroidea en asociación con el síndrome de Down hace que su presencia este subdiagnosticada.

Como médicos es necesario que sepamos el riesgo que corren los pacientes con Down de presentar patologías tiroideas y de manera orientada realizar una búsqueda e identificación oportuna para minimizar e incluso detener la repercusión de la falta de hormonas tiroideas sobre su desarrollo neurológico.

Por lo anterior la finalidad de la presente tesis es determinar la prevalencia de tiroiditis de Hashimoto en pacientes con trisomía 21 de la clínica de Down del instituto nacional de pediatría, así como su edad de presentación y con lo anterior establecer recomendaciones en el manejo de estos pacientes.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de presentación de tiroiditis de Hashimoto en pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría atendidos en el periodo del 2013 al 2019, así como su edad de presentación, sexo más afectado y las alteraciones clínicas y bioquímicas más frecuentes?

JUSTIFICACIÓN

La importancia de la presente tesis, radica en el hecho de que a nivel nacional, estatal o institucional, no contamos con estadísticas que nos hablen de la frecuencia de patología tiroidea y de enfermedad de Hashimoto en pacientes con síndrome de Down y resulta fundamental comenzar a sentar bases en cuanto a términos de estadística para que se le empiece a dar la importancia debida ya que la prioridad radica en que un diagnóstico y tratamiento oportuno disminuirá las alteraciones neurológicas que por sí sola ocasiona la patología tiroidea y que de manera concomitante puede agravar el fenotipo clínico en cuanto al desarrollo neurológico de un paciente con síndrome de Down y su calidad de vida.

OBJETIVO GENERAL: Revisar los expedientes clínicos de los pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría del periodo del 1° de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2019, para poder determinar la frecuencia de patología tiroidea, de tiroiditis de Hashimoto, su edad de diagnóstico y clínica más frecuente, la frecuencia de presentación de bocio al diagnóstico, el sexo de mayor predisposición y la alteración bioquímica más frecuente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar la cantidad de pacientes que posterior a su ingreso al Instituto Nacional de Pediatría son referidos para recibir abordaje multidisciplinario a la Clínica Down.
2. Conocer la edad más frecuente de ingreso de los pacientes con Síndrome de Down a la clínica Down del Instituto Nacional de pediatría.
3. Identificar la edad más frecuente de diagnóstico de patología tiroidea en pacientes con síndrome de Down, así como el sexo más afectado.

4. Determinar la frecuencia de la presencia de bocio y establecer el tiempo de desarrollo desde el momento del diagnóstico de patología tiroidea.
5. Identificar la presencia de antecedentes familiares de primer grado en enfermedad tiroidea.
6. Conocer la clínica más frecuente manifestada en aquellos con hipotiroidismo e hipertiroidismo.
7. Estimar el tiempo promedio de positividad de anticuerpos compatible con diagnóstico de tiroiditis de Hashimoto en pacientes con síndrome de Down desde el diagnóstico de patología tiroidea.
8. Determinar el estado nutricional de los pacientes con Down al momento del diagnóstico de patología tiroidea, así como su afección a la talla.
9. Establecer la respuesta al tratamiento otorgado con respecto a la patología tiroidea.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Clasificación de la investigación: Se propone un diseño de tipo observacional, retrospectivo, retrolectivo y descriptivo.

-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- i. Todos los expedientes con diagnóstico de síndrome de Down y patología tiroidea atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo que abarque del 1° de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2019.
- ii. Pacientes sexo femenino o masculino de 0 a 18 años.
- iii. Pacientes que cuenten con reporte de al menos un perfil tiroideo solicitado como parte de su seguimiento en el periodo establecido.
- iv. Pacientes que cuenten con peso y talla actualizado dentro de la nota de evolución al momento del diagnóstico de la patología tiroidea.

-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- I. Pacientes que no cuenten con reporte de estudios de perfil tiroideo solicitados, realizados y en el Instituto Nacional de Pediatría, así como en el sistema INP-VISUALIZADOR.

- II. Expedientes de los pacientes que no cuenten con al menos el 80% de los documentos impresos y en físico.
- III. Expedientes de pacientes que no cuenten con la nacionalidad mexicana.
- IV. Expedientes cuyas notas cuenten con información insuficiente necesaria para responder a las variables de nuestro estudio.

SELECCIÓN DE SUJETOS DE INVESTIGACIÓN: Se incluirá todo expediente de paciente con diagnóstico de síndrome de Down, que sea atendido en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido del 1° de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2019 que cuenten con al menos un perfil tiroideo y anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina dentro de sus estudios de seguimiento.

TABLA DE VARIABLES A INVESTIGAR:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
SEXO	Condición de un organismo que distingue en mujer y hombre en los seres humanos.	Categórica nominal dicotómica	1= MASCULINO 2= FEMENINO
FECHA DE NACIMIENTO	Fecha que se encuentra asentada en el acta de nacimiento como aquella en la que un individuo sale del vientre de su madre	Numérica continua	DÍA/MES/AÑO
EDAD MATERNA AL NACIMIENTO DEL PACIENTE	Edad de la madre al momento del nacimiento del paciente	Numérica continua	AÑOS

PROCEDENCIA	Lugar de Nacimiento del paciente	Nominal	9=CDMX 12= GUERRERO 13=HIDALGO 15= EDO DE MÉXICO 6= MICHOACÁN
FECHA DE INGRESO A LA CLÍNICA DE DOWN	Fecha que se encuentra asentada en el expediente como aquella en la que se recibió la primera consulta en la clínica de atención para pacientes con síndrome de Down.	Numérica continua	DÍA/MES/AÑO
FECHA DE DIAGNÓSTICO DE ALTERACIÓN TIROIDEA	Fecha que se encuentra asentada en el expediente como aquella en la que se detectó alguna alteración tiroidea indicativa de hipotiroidismo o hipertiroidismo.	Numérica continua	DÍA/MES/AÑO
BOCIO	Crecimiento anormal de la glándula tiroidea que ocasiona un aumento de volumen en la región anterior del cuello.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
FECHA DE DIAGNOSTICO DE BOCIO	Fecha que se encuentra asentada en el expediente como aquella en la que se detectó de manera clínica un aumento de volumen en la parte anterior del cuello.	Numérica continua	DÍA/MES/AÑO

HIPOTONÍA	Presencia de disminución del tono muscular.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
RESEQUEDAD DE PIEL	Descamación, picazón o grietas en regiones de la piel cuya etiología no es infecciosa.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
ESTREÑIMIENTO	Disminución del número de deposiciones o existencia de esfuerzo o dificultad excesiva para expulsar las heces.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
PALPITACIONES	Percepción de latido del corazón más fuerte y rápido de lo normal.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
TEMBLOR	Agitación o movimiento rápido, involuntario y continuo del cuerpo o de una parte de él.	Nominal	- 1= PRESENTE - 2= AUSENTE
ANTECEDENTE FAMILIAR DE PRIMER GRADO	Padres o hermanos con diagnóstico confirmado de enfermedad tiroidea autoinmune, llámese tiroiditis de Hashimoto o enfermedad de Graves	Nominal	- 1= Si - 2= No
EUTIROIDISMO	La glándula tiroidea funciona con normalidad, con una cantidad	Nominal	- 1= Si

	<p>adecuada de hormonas tiroideas en el torrente sanguíneo.</p> <p>T4L: 0.8-1.9 ng/dL</p> <p>TSH: 0.4 - 4 mUI/l</p> <p>T3T: 70-180 ng/dl</p>		<ul style="list-style-type: none"> - 2= No
HIPOTIROIDISMO	<p>Enfermedad que se caracteriza por la disminución de la actividad funcional de la glándula tiroides y el descenso de secreción de hormonas tiroideas; disminución de los valores séricos de T3 yT4, con aumento de los valores de TSH</p> <p>T4L: < 0.8 ng/dl</p> <p>TSH > 4 mUI/l</p> <p>T3t: < 70 ng/dl</p>	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - 1= Si - 2= No
HIPERTIROIDISMO	<p>Enfermedad que se caracteriza por el aumento de la actividad funcional de la glándula tiroides y el exceso de secreción de hormonas tiroideas; con aumento de T4 y T3 y disminución de TSH.</p> <p>TSH < 0.55 mUI/l</p> <p>T4l: > 1.9 ng/dl</p> <p>T3t: > 180 ng/dl</p>	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> - 1= Si - 2= No
TRI-YODOTIRONINA TOTAL (T3t)	<p>También conocida como T3, Forma activa de hormona tiroidea, el término total hace referencia a la cantidad de hormona libre en</p>	Numérica continua	ng/dl

	sangre más la adherida a proteínas.		
TIROXINA TOTAL (T4t)	También conocida como t4, principal hormona producida por la tiroides, cantidad total en sangre (libre y adherida a proteínas)	Numérica continua	mcg/dL
HORMONA ESTIMULANTE DE TIROIDES (TSH)	Hormona que se secreta por las células tirotropas hipofisarias en respuesta a las variaciones en la concentración plasmática de hormonas tiroideas	Numérica continua	mUI/mL
ANTICUERPOS ANTIPEROXIDASA	Anticuerpos en contra de la peroxidasa tiroidea, enzima que forma parte de la fracción microsomal y que favorece la producción de hormonas tiroideas.	Numérica continua	UI/mL
ANTICUERPOS CONTRA EL RECEPTOR DE TSH	Anticuerpos de tipo IgG que se unen a los receptores de la TSH en la membrana de las células tiroideas e inhiben la función de la TSH.	Numérica continua	UI/L
FECHA DE POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS	Fecha en la que el paciente presenta valores positivos de Anticuerpos Antiperoxidasa	Numérica Continua	DIA/MES/AÑO
PERCENTIL PESO	Medida de posición, valor que permite la comparación de un conjunto, en este caso el peso para la edad de pacientes con síndrome de Down	Numérica Continua	PERCENTILES

PERCENTIL TALLA	Medida de posición, valor que permite la comparación de un conjunto, en este caso el peso para la edad de pacientes con síndrome de Down	Numérica Continua	PERCENTILES
DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL	Situación Clínica Nutricional del sujeto sin importar su edad, sexo, condición fisiológica o fisiopatológica p<3 = Desnutrición P3-P85= Peso normal p>85 = Sobrepeso p>95= Obesidad	Nominal	1= DESNUTRICIÓN 2=PESO NORMAL 3=SOBREPESO 4= OBESIDAD
AFECCIÓN A LA TALLA	Cuando el estado nutricional compromete el crecimiento del niño. P<5= Talla Baja P 5-95= Talla normal	Nominal	1= SI 2= NO
NÚMERO DE PRUEBAS DE FUNCIÓN TIROIDEA CONTROL	Número de pruebas de función tiroidea de control posterior al diagnóstico de patología tiroidea, registrados en el sistema de visualización de estudios de laboratorio INP-VISUALIZADOR.	Numérica Continua	NÚMERO DE PRUEBAS
DIAGNOSTICO TIROIDEO CONTROL	Diagnóstico obtenido de acuerdo al último perfil tiroideo de control.	Nominal	1= EUTIROIDISMO 2= HIPOTIROIDISMO 3=HIPERTIROIDISMO

Tamaño de muestra: Muestreo por conveniencia de todos los expedientes de pacientes con diagnóstico de síndrome de Down y patología tiroidea autoinmune que fueron atendidos en la clínica de atención integral al paciente con síndrome de Down que abarquen del 1° de Enero del 2013 al 31 de diciembre del 2019

Análisis o Plan Estadístico: En una primera fase se capturarán los datos recopilados en el programa Excel los cuales posteriormente serán exportados al programa estadístico SPSS versión 25 a través del cual se realizará el análisis de la información. Los resultados del estudio se presentarán en cuadros y gráficos.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las actividades realizadas durante el estudio fueron de carácter observacional y no implican la realización de procesos experimentales. El protocolo del presente estudio se basó en la búsqueda y recopilación de información.

RESULTADOS

La información se recopiló de expedientes clínicos de pacientes pertenecientes al Instituto Nacional de Pediatría, con diagnóstico de Síndrome de Down, pertenecientes a diversos estados de la República Mexicana. El número total de pacientes incluidos en el estudio fue de 100; 53 (53%) del sexo masculino y 47 (47%) del género femenino. En cuanto a la edad, se incluyeron pacientes en edad pediátrica de 0 a 17 años 11 meses 29 días, de los cuales la edad promedio, considerada al momento de la recolección de los datos fue de 7 años 3 meses en el caso del género masculino, con edad mínima de 1 año y máxima de 17 años 8 meses y de 6 años 3 meses en el caso del género femenino, con edad mínima de 1 año 5 meses y máxima de 16 años 7 meses.

Gráfico 1: Porcentaje de frecuencia de sexo en pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

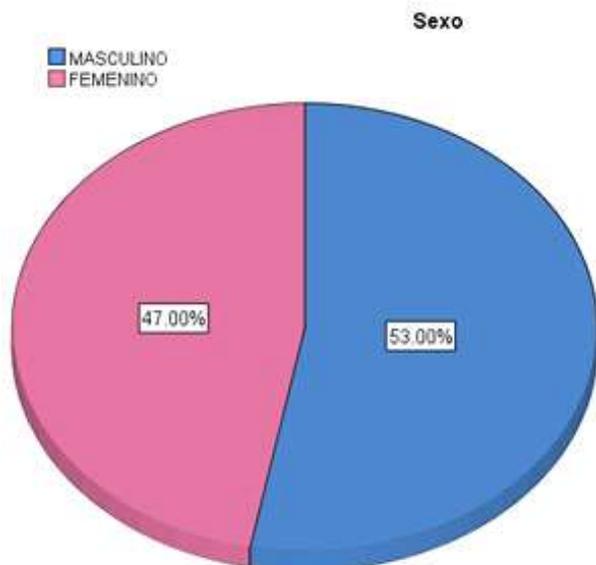


Tabla 1: Frecuencia de sexo en pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

		Sexo	
		Frecuencia	Porcentaje
Válido	MASCULINO	53	53.0
	FEMENINO	47	46.5
	Total	100	100.0
Perdidos	Sistema	0	.0
Total		100	100.0

Tabla 2: Estadísticos edad de los pacientes por sexo con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos			
Edad al momento de la recolección de datos.		MASCULINO	FEMENINO
N	Válido	53	47
	Perdidos	0	0
Media		7.305	6.3044
Error estándar de la media		0.52816	0.4211
Mediana		6.1836	5.6521
Moda		1.05 ^b	1.69 ^b
Desv. Desviación		3.84504	2.88693
Varianza		14.784	8.334
Asimetría		1.157	1.74
Error estándar de asimetría		0.327	0.347
Curtosis		0.751	3.941
Error estándar de curtosis		0.644	0.681
Rango		16.79	15.09
Mínimo		1.05	1.69
Máximo		17.84	16.78
Percentiles	25	4.989	4.8164
	50	6.1836	5.6521
	75	7.9356	7.326

Gráfico 2: Distribución de edad de los pacientes sexo masculino con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

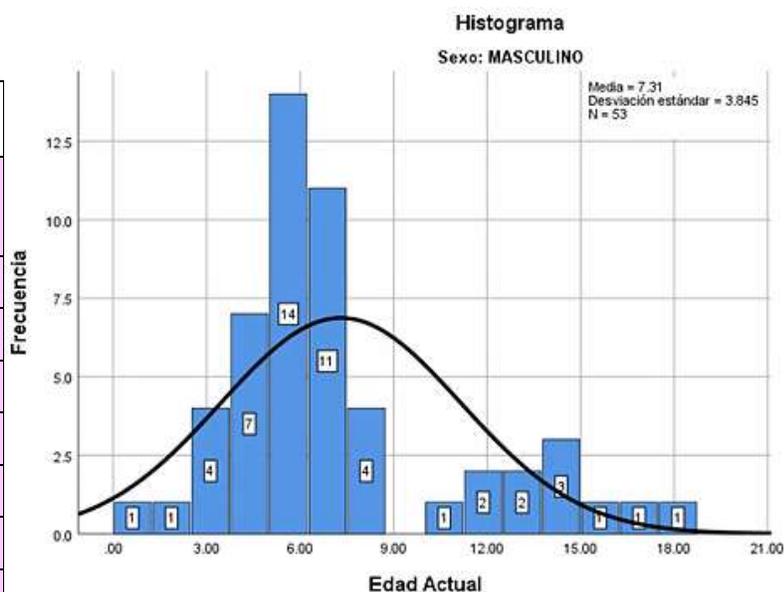
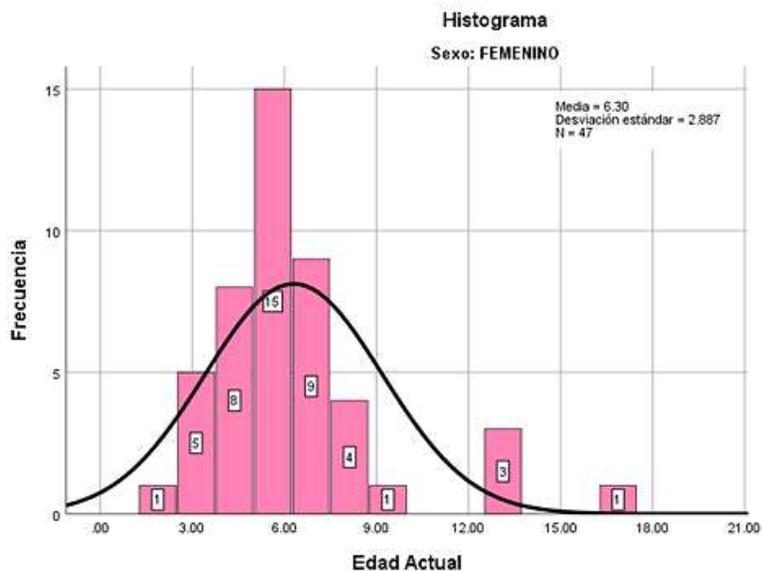


Gráfico 3: Distribución de Edad de pacientes sexo femenino con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.



Se tomó en cuenta la procedencia, se observó que el 59% eran provenientes de la Ciudad de México, 9% del estado de Guerrero, 2% de Hidalgo, 29% del Estado de México y 1% de Michoacán.

Gráfico 4: Procedencia de los pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

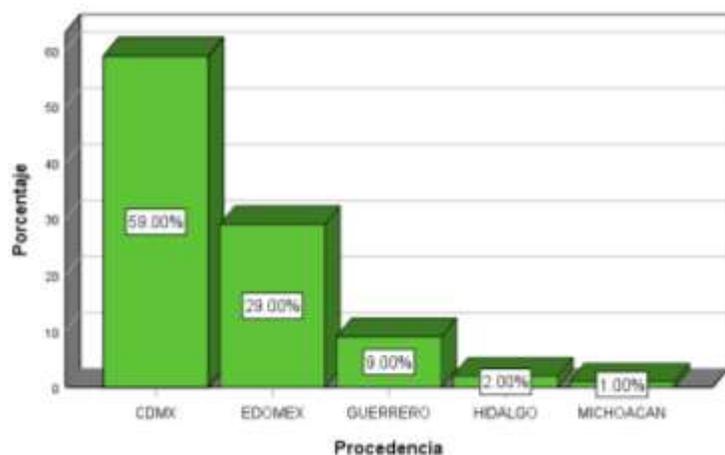


Tabla 3: Procedencia de los pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Procedencia		Frecuencia	Porcentaje
Válido	CDMX	59	59.0
	GUERRERO	9	9.0
	HIDALGO	2	2.0
	EDOMEX	29	29.0
	MICHOACAN	1	1.0
	Total	100	100.0
Perdidos	Sistema	0	.0
	Total	100	100.0

Se consideró la edad materna al momento del nacimiento de los pacientes, obteniéndose una edad promedio de 29 años 9 meses con moda de 28 años, la edad mínima reportada fue de 15 años y la máxima de 45 años.

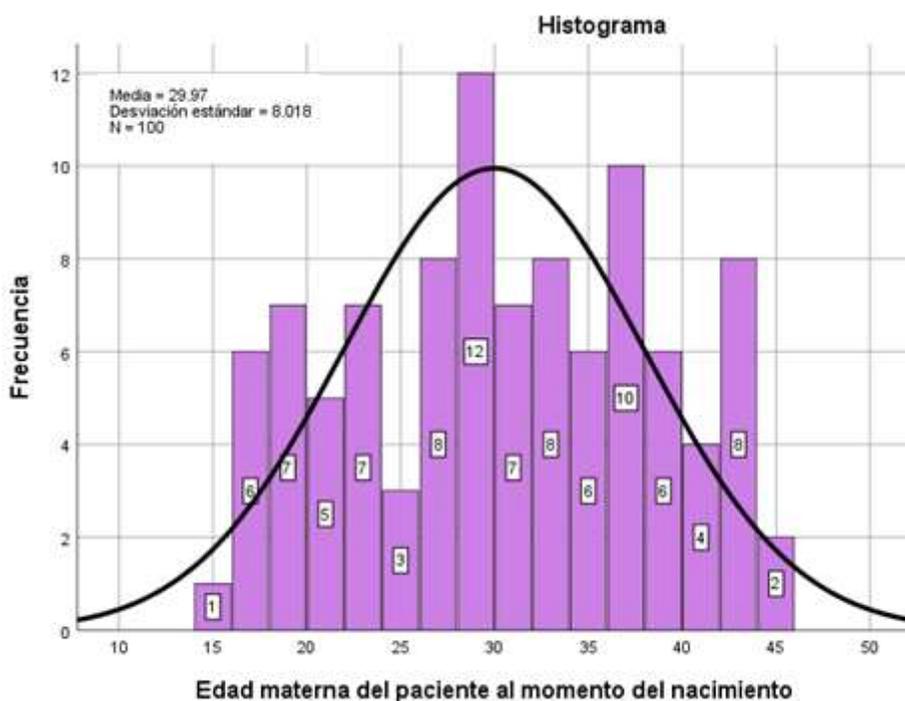
Estadísticos

Edad materna del paciente al momento del

N	Válido	100
	Perdidos	1
Media		29.97
Error estándar de la media		.802
Mediana		30.00
Moda		28
Desv. Desviación		8.018
Varianza		64.292
Asimetría		-.072
Error estándar de asimetría		.241
Curtosis		-.993
Error estándar de curtosis		.478
Rango		30
Mínimo		15
Máximo		45
Percentiles	25	23.00
	50	30.00
	75	37.00

Tabla 4: Estadísticos edad materna al momento del nacimiento de pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Gráfico 5: Distribución de edad materna al nacimiento de pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.



Se consideró dentro de las variables a tomar en cuenta, cuál era la edad de ingreso a la Clínica Down del instituto nacional de pediatría, observándose de nuestro 100%, únicamente el 3% de los pacientes no pertenecían a la clínica de atención integral para pacientes con Down. De los pacientes que se encontraban bajo seguimiento de la clínica, la edad promedio de ingreso fue de 2 años, el 74% de los pacientes pertenecían al grupo de pacientes entre 1 mes (edad mínima) y 2 años y se observó que la edad máxima de ingreso fue de 14 años y medio.

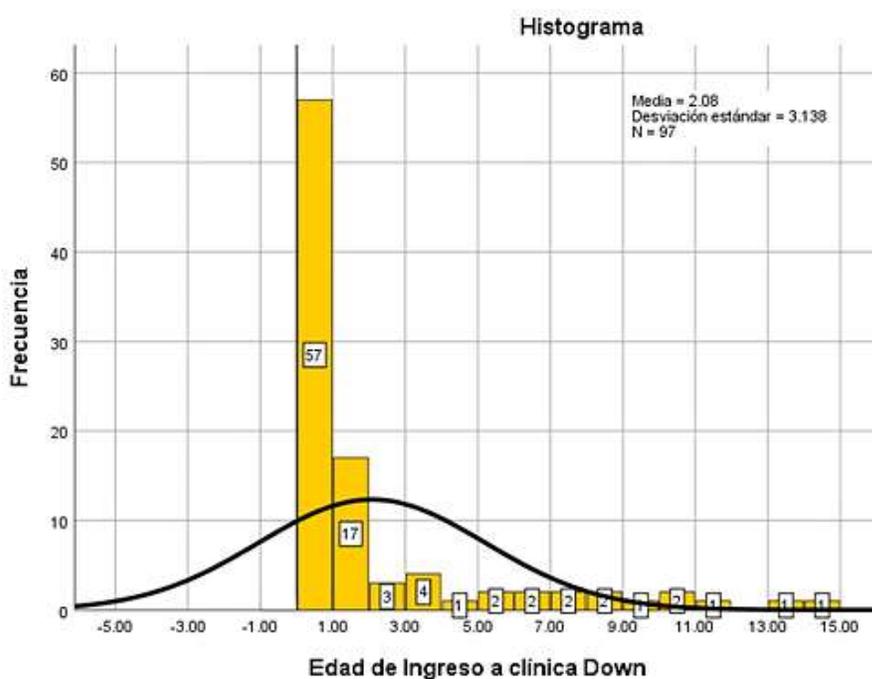
Tabla 5: Estadísticos edad de ingreso a la Clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos

Edad de ingreso a clínica Down

N	Válido	97
	Perdidos	3
Media		2.0780
Error estándar de la media		.31857
Mediana		.8241
Moda		.92
Desv. Desviación		3.13751
Varianza		9.844
Asimetría		2.310
Error estándar de asimetría		.245
Curtosis		4.852
Error estándar de curtosis		.485
Rango		14.75
Mínimo		.12
Máximo		14.62
Percentiles	25	.3409
	50	.8241
	75	1.4538

Gráfico 6: Distribución de edad de ingreso a la Clínica Down del Instituto Nacional de Pediatría.



Posteriormente se estableció la edad del diagnóstico de patología tiroidea, en el caso del género masculino se obtuvo una edad promedio de 3 años 1 mes, con edad mínima de diagnóstico de 1 mes y máxima de 14 años con 7 meses, el 24% de los pacientes se encontraba en el grupo de rango de edad de 1 mes a 2 años. En el caso del género femenino, la edad promedio de diagnóstico fue de 3 años con edad mínima de 5 meses y máxima de 14 años 2 meses, en este caso, el 23% de las pacientes tuvieron un diagnóstico entre el mes de edad y los dos años.

Tabla 6: Estadísticos de edad de diagnóstico de patología tiroidea en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos ^a			
Edad de diagnóstico de patología tiroidea		MASCULINO	FEMENINO
N	Válido	53	47
	Perdidos	0	0
Media		3.1666	3.0222
Error estándar de la media		0.53593	0.4435
Mediana		1.5058	1.9466
Moda		.01 ^b	.51 ^b
Desv. Desviación		3.86466	3.04051
Varianza		14.936	9.245
Asimetría		1.583	1.722
Error estándar de asimetría		0.33	0.347
Curtosis		1.724	3.483
Error estándar de curtosis		0.65	0.681
Rango		14.73	14.76
Mínimo		0.01	0.51
Máximo		14.74	14.25
Percentiles	25	0.5147	0.9665
	50	1.5058	1.9466
	75	4.9069	4.0849

Gráfico 7: Distribución de sexo masculino de edad de diagnóstico de patología tiroidea en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

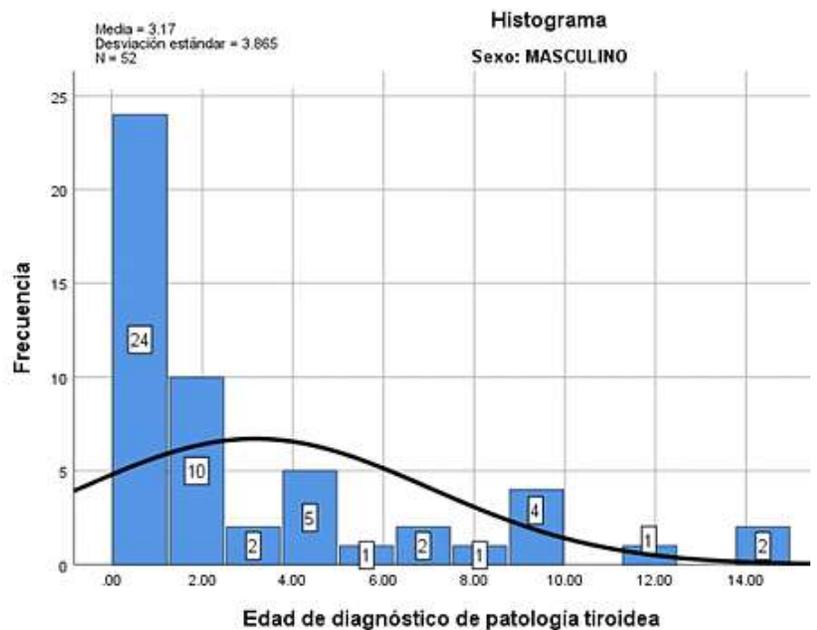
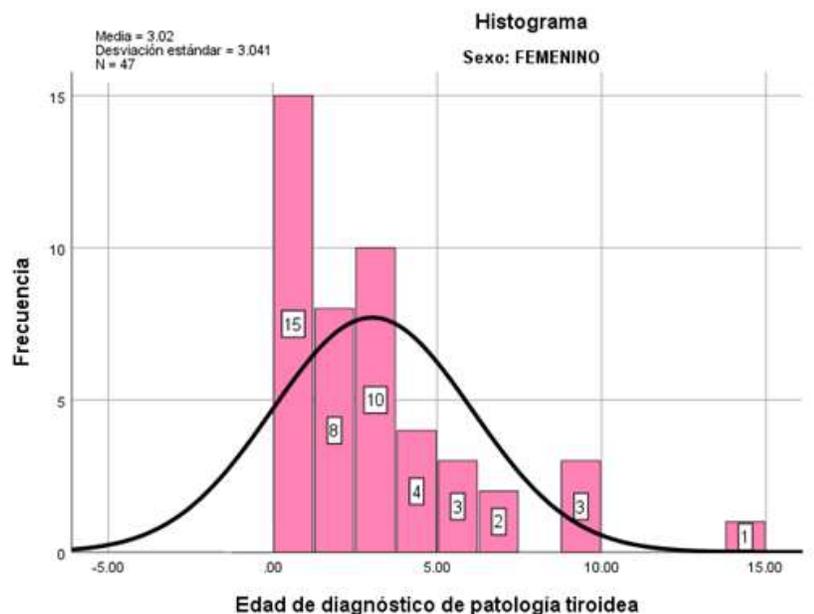


Gráfico 8: Distribución del sexo femenino de edad de diagnóstico de patología tiroidea en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.



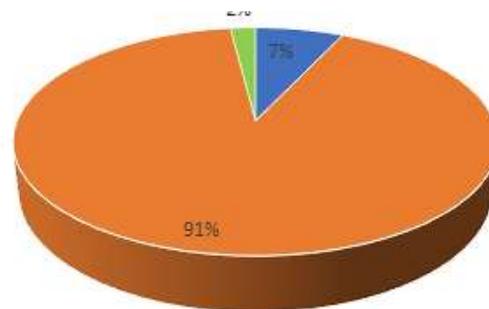
En cuanto a la variedad de presentación de patología tiroidea en los pacientes con síndrome de Down, pudimos detectar que de nuestro 100%, el 91% se manifestó como hipotiroidismo, de los cuales el 54% pertenecen al sexo masculino y 45% al sexo femenino. El 2% como

hipertiroidismo, ambos casos del sexo femenino y 7% de los pacientes permanecieron como eutiroides.

Gráfico 9: Porcentaje de distribución de patología tiroidea en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	EUTIROIDISMO	7	7.0	7.0
	HIPOTIROIDISMO	91	91.0	98.0
	HIPERTIROIDISMO	2	2	100
	Total	100	100.0	100.0

Tabla 7: Frecuencia de patología tiroidea en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.



■ EUTIROIDISMO ■ HIPOTIROIDISMO ■ HIPERTIROIDISMO

HIPOTIROIDISMO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	MASCULINO	50	54.3	54.3	54.3
	FEMENINO	42	45.7	45.7	100.0
	Total	92	100.0	100.0	

Tabla 8: Frecuencia de sexo en hipotiroidismo en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

Hablando de las manifestaciones clínicas más comúnmente detectadas, encontramos que, en el caso de los pacientes con hipotiroidismo, en 5.4% se documentó la presencia de bocio, 9.8% presentó resequedad de piel, 19.6% manifestó hipotonía, 12% padecían de estreñimiento y ninguno refirió palpitations o temblor distal. En el caso del hipertiroidismo, el 100% manifestó clínica de bocio, así como palpitations, en 50% se documentó temblor distal, estreñimiento e hipotonía y 0% mostró resequedad de piel.

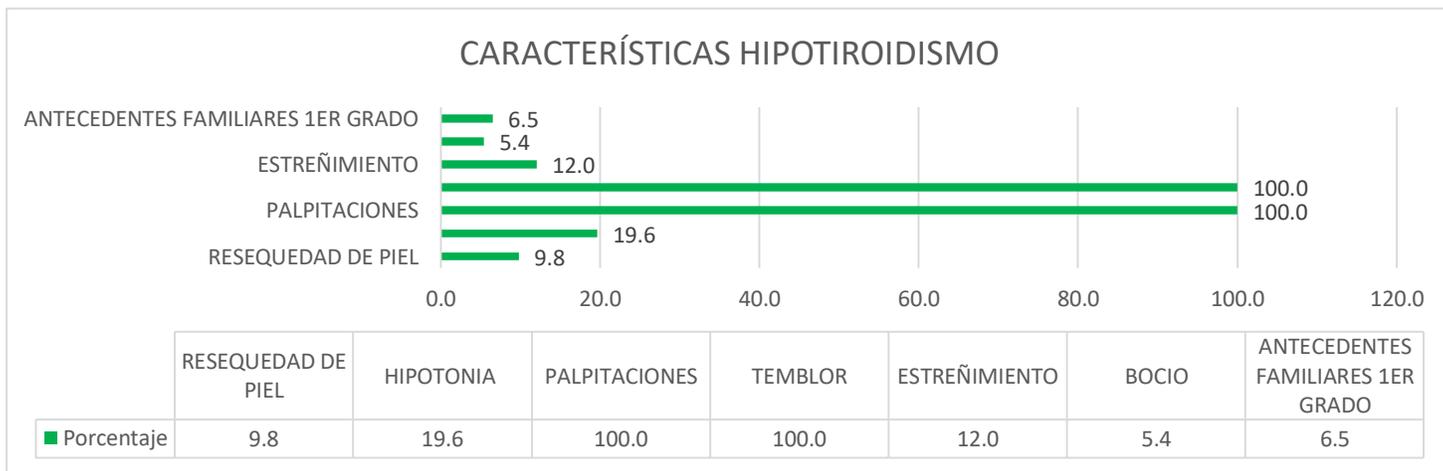
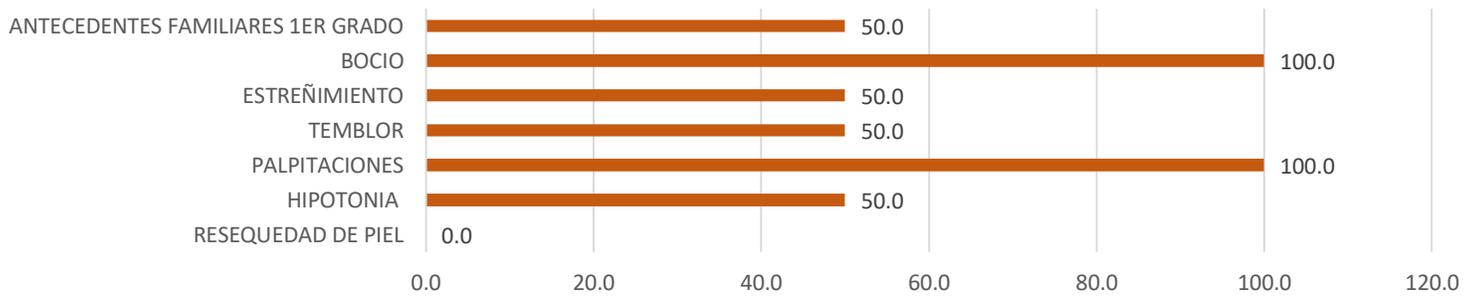


Gráfico 10: Características Clínicas y Antecedentes en Hipotiroidismo en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

CARACTERÍSTICAS HIPERTIROIDISMO



	RESEQUEDAD DE PIEL	HIPOTONIA	PALPITACIONES	TEMBLOR	ESTREÑIMIENTO	BOCIO	ANTECEDENTES FAMILIARES 1ER GRADO
■ Porcentaje	0.0	50.0	100.0	50.0	50.0	100.0	50.0

Gráfico 11: Características Clínicas y Antecedentes en hipertiroidismo en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

Sobre la presencia de bocio, se estableció el tiempo de desarrollo de este desde el diagnóstico de patología tiroidea, del 100% de los pacientes considerados como grupo de estudio, únicamente 7% desarrollo bocio, 3% masculino, 4% femenino, en el caso del sexo masculino se encontró presente en un tiempo promedio de 1 año 7 meses posterior al diagnóstico de patología tiroidea y en el caso del sexo femenino se pudo observar posterior a 2 años y medio.

Tabla 9: Estadísticos por sexo del tiempo de desarrollo de bocio posterior al diagnóstico de Patología tiroidea en Síndrome de Down del del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos			
Tiempo de desarrollo de bocio posterior al diagnóstico de patología tiroidea		MASCULINO	FEMENINO
N	Válido	3	4
	Perdidos	50	43
Media		1.7951	2.501
Error estándar de la media		0.72587	1.46647
Mediana		2.1656	2.1287
Moda		.39b	.00b
Desv. Desviación		1.25724	2.93293
Varianza		1.581	8.602
Asimetría		-1.211	0.229
Error estándar de asimetría		1.225	1.014
Rango		2.43	5.75
Mínimo		0.39	0
Máximo		2.83	5.75
Percentiles	25	0.3943	0.0096
	50	2.1656	2.1287
	75	.	5.3648

Se reportó positividad de anticuerpos compatible con diagnóstico de Hashimoto en el 24% del total de los pacientes, en el sexo masculino se encontró en el 14%, con una edad promedio de positividad de 3 años 4 meses, siendo la edad máxima de presentación a los 15 años y en el caso del sexo femenino, únicamente el 10% manifestó anticuerpos positivos, con una edad promedio de 3 años 2 meses, máxima de 14 años 7 meses. Conociendo las edades de positividad, se estimó el tiempo que transcurrió entre el diagnóstico de patología tiroidea, obteniendo en el caso del sexo masculino, un tiempo promedio de positividad de 9 meses, con un máximo de 2 años y medio y en el caso del sexo femenino un promedio de presentación de 7 meses con un periodo máximo de 3 años 5 meses. Únicamente 3 de los pacientes de los 24 con diagnóstico compatible con Hashimoto contaban con antecedentes heredofamiliares de 1er grado para patología tiroidea autoinmune.

Tabla 10: Estadísticos de edad de positividad de anticuerpos por sexo en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos		MASCULINO	FEMENINO
Edad de positividad de anticuerpos			
N	Válido	14	10
	Perdidos	39	37
Media		3.4812	3.252
Error estándar de la media		1.08533	1.34336
Mediana		2.6338	1.629
Moda		.11 ^b	.64 ^b
Desv. Desviación		4.06094	4.24808
Varianza		16.491	18.046
Asimetría		2.218	2.615
Error estándar de asimetría		0.597	0.687
Curtosis		4.925	7.404
Error estándar de curtosis		1.154	1.334
Rango		14.88	14.09
Mínimo		0.11	0.64
Máximo		15	14.73
Percentiles	25	0.8453	0.6906
	50	2.6338	1.629
	75	3.1773	3.7563

Tabla 11: Tiempo de positividad de Anticuerpos por sexo desde el diagnóstico de patología tiroidea en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Estadísticos		MASCULINO	FEMENINO
Tiempo de positividad de Ac desde diagnóstico de patología tiroidea			
N	Válido	14	10
	Perdidos	39	37
Media		0.9176	0.728
Error estándar de la media		0.27125	0.38499
Mediana		0.4162	0.1602
Moda		.00 ^b	.00 ^b
Desv. Desviación		1.01491	1.21745
Varianza		1.03	1.482
Asimetría		0.757	1.879
Error estándar de asimetría		0.597	0.687
Curtosis		-1.107	2.509
Error estándar de curtosis		1.154	1.334
Rango		2.69	3.51
Mínimo		0	0
Máximo		2.69	3.51
Percentiles	25	0.0609	0.0164
	50	0.4162	0.1602
	75	1.9117	0.9644

Se valoró el estado nutricional de los pacientes al momento del diagnóstico de patología tiroidea todo comparado con los estándares obtenidos para la población con Síndrome de Down. Con respecto a los pacientes con hipotiroidismo, se encontró que 15 pacientes (15.2%) presentaban bajo peso, de los cuales 9 de ellos eran del sexo masculino y 6 del sexo femenino,

68 se (73.9%) presentaban peso normal, 36 de ellos eran hombres y 38 eran mujeres, 1 paciente (1%) cumplía definición para diagnóstico de sobrepeso, correspondiente al sexo femenino y 9 de ellos (9.8%) para obesidad, 7 varones y dos mujeres. De igual manera se estudió cuántos de ellos presentaban afección a la talla esperada para su edad secundaria a la alteración nutricional que presentaban y se pudo observar que 17 de ellos (18.5%), tenían tallas por debajo de lo esperado. En cuanto a los que padecían hipertiroidismo, se encontró que el 50% presentó bajo peso y el otro 50% peso normal y que en ninguno de los dos había repercusión a su talla.

Gráfico 12: Porcentaje de frecuencia de diagnóstico nutricional en hipotiroidismo en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

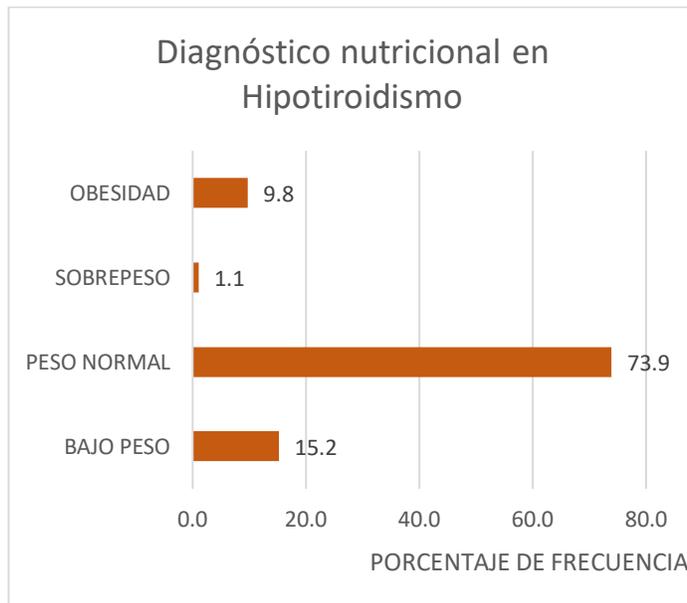


Tabla 11: Diagnóstico nutricional y afección de talla en hipotiroidismo en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Hipotiroidismo = 1

Diagnóstico nutricional^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BAJO PESO	14	15.2	15.2	15.2
	PESO NORMAL	68	73.9	73.9	89.1
	SOBREPESO	1	1.1	1.1	90.2
	OBESIDAD	9	9.8	9.8	100.0
	Total	92	100.0	100.0	

a. Hipotiroidismo = 1

Afección a la talla^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	CON AFECCIÓN	17	18.5	18.5	18.5
	SIN AFECCIÓN	75	81.5	81.5	100.0
	Total	92	100.0	100.0	

Hipertiroidismo = 1

Diagnóstico nutricional^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	BAJO PESO	1	50.0	50.0	50.0
	PESO NORMAL	1	50.0	50.0	100.0
	Total	2	100.0	100.0	

a. Hipertiroidismo = 1

Afección a la talla^a

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SIN AFECCIÓN	2	100.0	100.0	100.0

Gráfico 13: Diagnóstico nutricional y afección de talla en hipertiroidismo en Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Una vez conocido que tenían patología tiroidea ya confirmada por laboratorio, se tomó en cuenta el número de veces que se les solicitaron pruebas de función tiroidea como parte de su seguimiento posterior al diagnóstico, los datos se obtuvieron del historial de laboratorio del Instituto nacional de Pediatría y se encontró que 17% tenían 5 pruebas de función tiroidea de control, 11% de los pacientes contaban con 6 estudios solicitados, 13% de ellos tenían 7 y únicamente 17% de ellos tenían más de 10 pruebas de control registradas.

Tabla 12: Porcentaje y frecuencia de número de Pruebas de función tiroidea de control en pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

No. de PFT de control				
No.	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
2	5	5.0	5.0	5.0
3	10	10.0	10.0	15.0
4	6	6.0	6.0	21.0
5	17	17.0	17.0	38.0
6	11	11.0	11.0	49.0
7	13	13.0	13.0	62.0
8	11	11.0	11.0	73.0
9	6	6.0	6.0	79.0
10	4	4.0	4.0	83.0
11	5	5.0	5.0	88.0
12	6	6.0	6.0	94.0
13	2	2.0	2.0	96.0
14	1	1.0	1.0	97.0
15	1	1.0	1.0	98.0
18	1	1.0	1.0	99.0
20	1	1.0	1.0	100.0
Total	100	100.0	100.0	

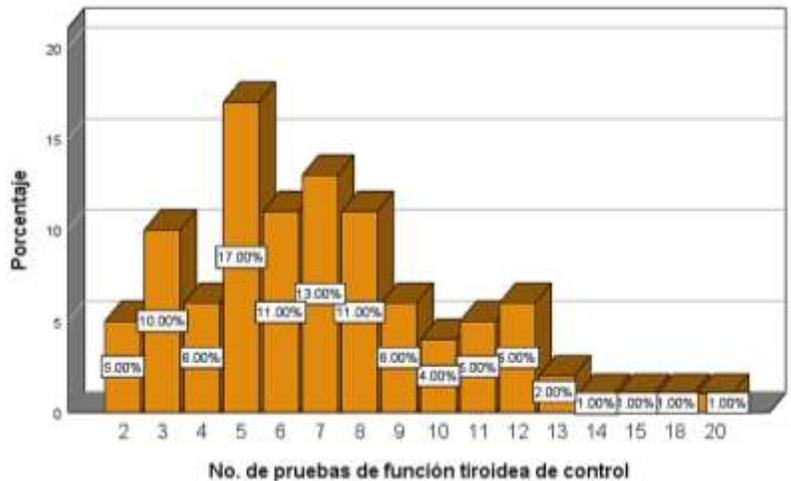


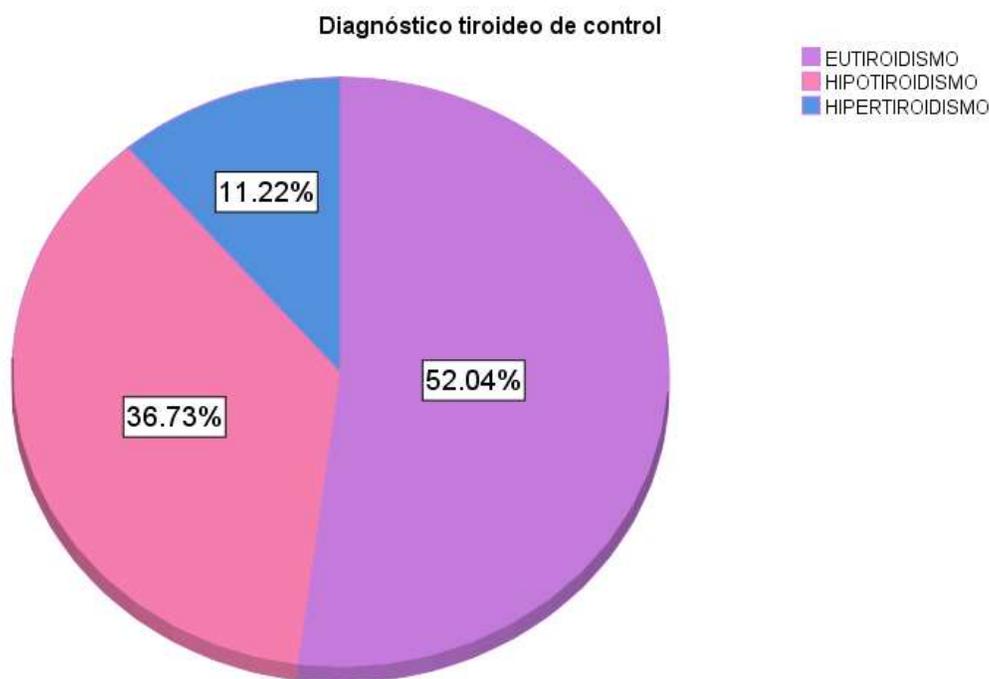
Gráfico 14: Porcentaje de frecuencia de número de pruebas de función tiroidea de control en pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

Se revisaron los resultados del último estudio de pruebas de función tiroidea registrados en el sistema de laboratorio del Instituto Nacional de pediatría y se observó que de nuestro 100% de pacientes incluidos en dicho estudio, el 51% ya presentaban pruebas de función tiroidea normales, 36% de ellos aún tenían hallazgos de laboratorio compatibles con hipotiroidismo, 11% de ellos con hipertiroidismo y 2% de ellos no tenían otro estudio de control.

Tabla 13: Frecuencia y porcentaje de diagnóstico tiroideo en última prueba de función tiroidea de control de pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	EUTIROIDISMO	51	51.0	52.0	52.0
	HIPOTIROIDISMO	36	36.0	36.7	88.8
	HIPERTIROIDISMO	11	11.0	11.2	100.0
	Total	98	98.0	100.0	
Perdidos	Sistema	2	2.0		
Total		100	100.0		

Gráfico 15: Porcentaje de diagnóstico tiroideo en última prueba de función tiroidea de control de pacientes con Síndrome de Down del Instituto Nacional de Pediatría.



DISCUSIÓN

El hipotiroidismo es una de las enfermedades más comunes en pacientes con trisomía 21 y es el trastorno endocrino más frecuente. La prevalencia de hipotiroidismo en la población con síndrome de Down se estima entre un 20 y un 48 %, que en el transcurso de la infancia puede llegar a porcentajes del 80-90 %.

En el presente trabajo hablamos sobre la presencia de patología tiroidea en pacientes con síndrome de Down atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría; de manera inicial podemos

observar que, al momento de describir a nuestra población, la presencia de trisomía 21 no parece tener predominancia de sexo y que se presenta de manera equitativa en ambos sexos, 53% masculinos y 47% femenino. Todos nuestros pacientes se encuentran dentro de la edad pediátrica hasta la fecha de corte de recolección de datos que se estableció el 31 de Diciembre del 2019; en el caso de los hombres en un rango de edad desde 1 año hasta 17 años 8 meses, con promedio de 7 años y percentil 50 de 6 años. En cuanto a las mujeres, se obtuvo una edad promedio de 6 años 3 meses, se incluyeron pacientes en edades desde 1 año 6 meses hasta 16 años 7 meses, con edad en el percentil 50 de 5 años 6 meses.

En cuanto a la procedencia de nuestros pacientes no es de sorprender que la mayoría corresponden al área metropolitana (88%), si bien el Instituto Nacional de Pediatría es un centro de referencia, el seguimiento de estos pacientes requiere disponibilidad de tiempo y recursos para trasladarse desde su lugar de origen a nuestra institución, siendo únicamente el 12% de la población estudiada, foráneos.

Hablando sobre la edad materna al momento de la gestación, llama la atención que pese a que se conoce que la edad materna avanzada es un factor de riesgo que ha sido asociado con el síndrome de Down, y que a pesar de que está bien descrito que el riesgo de trisomía 21 a una edad materna de 30 años es de 1:1,000, y a una edad materna de 40 años es de 9:1,000, en nuestro estudio sobresale que las madres de nuestros pacientes se encuentran en su mayoría en el grupo de edad de 28 años representando el 7.9% y posteriormente sobresalen tres grupos de edad, 27, 37 y 42 años, representando cada una el 5.9% , mostrándonos que contrario a lo descrito en la literatura, ninguna de las madres de nuestros pacientes sobrepasa los 45 años de edad al momento del nacimiento.

Resulta importante recalcar que una vez que los pacientes empezaron a recibir atención médica dentro de nuestra institución, el 97% fue referido a la Clínica Down del instituto de manera oportuna, asegurando de esta manera su atención y manejo integral. De este grupo de pacientes, un 74% de ellos eran menores de 2 años; esto tiene su trascendencia en el hecho de que es en las edades tempranas en donde requieren mayor estimulación y soporte en diversos ámbitos para alcanzar las características funcionales a nivel de sistema nervioso central, logrando que las intervenciones que se realicen tengan aún más impacto en su desarrollo, al realizar una referencia oportuna en el 97% de los casos se aseguró un adecuado abordaje.

Hablando propiamente de la disfunción tiroidea en trisomía 21, la literatura reporta que en la mayoría de los casos es el hipotiroidismo y diferentes estudios muestran porcentajes de presencia que oscilan entre el 3% y el 54%. En el caso de la presencia de alteraciones tiroideas en nuestro grupo, pudimos observar que 93% de los pacientes manifestaron a lo largo de su seguimiento patología tiroidea, 91% de ellos reportados como hipotiroidismo (54.3% hombres y 45.7% mujeres) y 2% como hipertiroidismo, en ambos casos y en ambos sexos, el grupo de edad en el que se realizó la mayoría de los diagnósticos fue el correspondiente a periodo de 1 mes a a 2 años , edad en la que la restitución hormonal es fundamental para garantizar un

adecuado desarrollo a nivel de Sistema Nervioso Central. Llama la atención que en nuestra población estudiada y hablando específicamente de los pacientes que manifestaron hipotiroidismo, el predominio se observa sobre el sexo masculino, esto en contraste a lo descrito según Friedman quien menciona que el hipotiroidismo se presenta con mayor frecuencia en mujeres; por el contrario, Pueschel y Pezullo lo detectan más en los varones²³, incluso mencionan se muestra en una relación de 7:1 . En nuestra población de estudio la relación es menor, sin embargo, la predominancia por el género masculino se mantiene.

Entrando a la descripción de los aspectos clínicos, pudimos observar que en el caso de los pacientes que presentaron hipotiroidismo, la sintomatología más recurrente fue hipotonía en un 19.6% y en segundo lugar, con 12% de frecuencia en presentación se encontraba estreñimiento, ambos similares a lo descrito en la literatura, sin embargo es cierto que la sintomatología descrita compatible a hipotiroidismo, por ejemplo la valorada en la escala de Zulewski, es sintomatología per se asociada a la trisomía 21 y su presencia en nuestros pacientes puede estar subestimada, haciendo fundamental el tamizaje anual.

En el caso del hipertiroidismo, nuestro 100% de pacientes con dicho diagnóstico manifestaron bocio y refirieron palpitaciones y el 50% de ellos presentó temblor distal y estreñimiento. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los SD), es más prevalente que en la población general y habitualmente su etiología también es autoinmune. En cuanto al bocio, se estimó el tiempo de desarrollo del mismo a partir de la fecha de diagnóstico de alteración tiroidea con base en las exploraciones físicas referidas en las notas de seguimiento de los expedientes clínicos y se observó que de nuestro 7% que lo manifestó, en el caso de los hombres, que representaban al 3% de la población estudiada, se diagnosticó en un tiempo promedio de 1 año 7 meses y en el caso de las mujeres (3% de la población) se observó al cabo de un promedio de 2 años y medio. La más alta incidencia de disfunción tiroidea de acuerdo a la literatura se reporta entre 1 y 3 años, y la más baja entre 6 y 12 años.²¹

Los anticuerpos antitiroideos como los antiperoxidasa y antitiroglobulina, en caso de ser positivos, permiten catalogar la patología tiroidea como autoinmune. La presentación de anticuerpos antitiroideos en la trisomía 21 se da en una alta proporción en las series de diversos autores: Pueschel y Pezullo: 80%, Friedman et al: 95%; Rubello y Pozzan : 100%; Pozzan et al: 40%.²³. El 24% de nuestra población presentó a lo largo de su seguimiento positividad de anticuerpos antiperoxidasa compatibles con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto, el mayor porcentaje se presentó en los pacientes masculinos (58%), los cuales se reportaron positivos a una edad promedio de 3 años, con máxima de 15 años. En el caso del sexo femenino (42%) , la edad promedio de positividad se registró a los 3 años con máxima de 14 años 7 meses, pudimos observar que en cuanto a predominancia con respecto al sexo, era mayor en los hombres y en cuanto a edad de presentación no había diferencias significativas. De igual manera en ambos casos se estimó el tiempo que transcurrió desde el diagnóstico de patología tiroidea hasta la positividad de anticuerpos y en ambos sexos se refirió un tiempo de 7 a 9 meses en promedio con máximo de dos años 6 meses en el caso de los hombres y 3 años 5 meses en el caso de las mujeres. Se extrajo de la historia clínica de los

pacientes los antecedentes heredofamiliares de primer grado y se observó que, de nuestros 24 pacientes compatibles con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto, únicamente 3 de ellos contaban con antecedentes positivos, en 2 de esos 3 casos eran madres con diagnóstico de Tiroiditis de Hashimoto y el restante era una madre con diagnóstico de enfermedad de Graves-Basedow. Loudon señala, sin embargo, que un 30% de estos pacientes tienen antecedentes familiares de primer o de segundo grado positivos para procesos autoinmunes en general. ²³

En el estudio longitudinal de Karlsson, los niños con hipotiroidismo tenían, en el año antes de iniciar tratamiento con T4, una velocidad de crecimiento menor comparado con los niños eutiroideos con trisomía 21 de la misma edad y sexo.²³ Por estas razones se tomó en cuenta el estado nutricional de nuestros pacientes al momento del diagnóstico de patología tiroidea, se extrajo de las notas del expediente clínico de la consulta en la fecha de diagnóstico de dicha patología, el peso y talla registrados ese día y tomando en cuenta su edad para ese momento y basándonos en las gráficas para pacientes con síndrome de Down se obtuvieron los percentiles de peso para la edad y talla para la edad, observando que en el caso de los pacientes a los que se les otorgó el diagnóstico de hipotiroidismo, 15.2% presentaban bajo peso, de los cuales 9 de ellos eran pacientes del sexo masculino y 6 del sexo femenino; 73.9% se encontraban con peso normal, 1% presentaba sobrepeso y 9.8% obesidad. Se valoró la repercusión de la alteración nutricional en el caso de los pacientes que contaban con desnutrición con respecto a la talla esperada para su edad y se encontró que únicamente 18.5% de ellos presentaban repercusión con respecto a la talla, reportando valores menores a los esperados, todo esto ocasionado por la precocidad del diagnóstico, aunque la repercusión la patología tiroidea sobre la talla de estos pacientes aún es controvertida y no ha sido estudiada de manera apropiada. Sharav señala que la disfunción tiroidea, expresada a través de una TSH elevada, se asocia a un retraso de crecimiento en los niños menores de 4 años al compararlos con niños con TSH normal. ²³

En los pacientes con hipertiroidismo 50% de ellos presentaban bajo peso, el resto presentaba peso normal, sin reportes de obesidad o sobrepeso y ninguno de ellos tenía repercusión con respecto a su talla, esto probablemente asociado a que los síntomas manifestados en el hipertiroidismo son más notorios y no suelen confundirse con hallazgos clínicos encontrados en los pacientes con síndrome de Down por lo que probablemente en estos casos, el diagnóstico oportuno condicionó que la alteración nutricional no fuera crónica y no presente repercusión a su talla.

Se tomó en consideración cuántas veces posterior a que se obtuvo un perfil tiroideo patológico, se solicitó nuevo perfil de control para valorar evolución y respuesta al tratamiento, llamó la atención que 79% de los pacientes tenían más de 5 estudios de control dentro de su seguimiento, sólo 21% tenían menos de 4 estudios de control y de ellos el 5% contaba con únicamente dos pruebas, aunque en esos casos el factor que dificulta el seguimiento es el lugar de procedencia de dichos pacientes. En cuanto a control de anticuerpos ninguno contaba con más de tres estudios de control.

Las recomendaciones actuales emitidas por la Academia Americana de Pediatría son realizar el screening de función tiroidea en niños con trisomía 21 cada 2 meses durante los primeros 6 meses de vida, luego cada 3 meses hasta los 18 meses y posteriormente a partir de los 2 años de forma anual. No hay pautas establecidas con respecto a la medición y seguimiento con controles de anticuerpos antiperoxidasa y anti-TSH aunque dada la alta incidencia de patología autoinmune en la población con trisomía 21 de igual manera debería de realizarse de forma anual.

Se consideraron los valores obtenidos en el último perfil tiroideo de control de cada paciente y basado en dichos resultados, se reclasificó a los pacientes para valorar la respuesta al tratamiento de sustitución. De nuestro 100% de pacientes, 2% no contaba con perfil tiroideo de control. Del 98% de los que si contábamos con estudios de seguimiento, obtuvimos que 11.2% de ellos presentaban hipertiroidismo, 36.7% de ellos persistirán con valores compatibles con hipotiroidismo y el 52% de ellos ya tenían perfil tiroideo en rango de eutiroidismo. Si comparamos dichos hallazgos con los resultados de los perfiles tiroideos al diagnóstico, podemos observar que, de manera inicial, contábamos con 93% de pacientes con patología tiroidea, 91% hipotiroidismo y 2% hipertiroidismo y que posterior al diagnóstico y tratamiento, en la actualidad únicamente 47.9% persistían con alteraciones, 36% hipotiroidismo, 11% hipertiroidismo y 52% de ellos con eutiroidismo, asegurando un mejor manejo y mayor calidad de vida en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La presencia de alteraciones tiroideas en pacientes con síndrome de Down es elevada por consecuencia del estrés oxidativo que afecta a la biosíntesis de tiroxina secundario a una sobreexpresión del gen SOD1 codificado en el cromosoma 21 que origina producción de radicales libres. La etiología de la patología autoinmune aún no se encuentra bien esclarecida aunque se sabe que es frecuente en pacientes con Síndrome de Down, con una detección de autoanticuerpos contra la tiroides en 13% a 33% de pacientes, sin embargo existen pocas estadísticas.

La patología tiroidea puede estar presentes en nuestros pacientes y es necesario detectarla precozmente con especial énfasis en los niños con síndrome de Down, ya que estos pacientes tienen compromiso de funciones neurocognitivas y trastornos del crecimiento, y las hormonas tiroideas tienen papeles fundamentales en el proceso de maduración y mielinización del sistema nervioso central, tanto en el período fetal como posnatal, al igual que en la maduración esquelética y crecimiento longitudinal del niño.

La detección temprana de alteraciones tiroideas en personas con trisomía 21 permite prevenir las complicaciones que se presentarán en la vida adulta de nuestros pacientes y que mermarán su estado de salud (obesidad, eventos cardiovasculares) y permitirán mejorar su calidad de vida al minimizar los efectos a nivel de desarrollo intelectual si se detectan en etapas tempranas de la niñez.

BIBLIOGRAFIA:

1. L PM, Par GV, Echauri Lundefined. Rese [Internet]. Revista de la Asociacion Dental Mexicana. Medigraphic; 2000 [cited 2019]. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=2627>
2. Luca FD, Corrias A, Salerno M, Gastaldi R, Cassio A, Mussa A, et al. Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. European Journal of Endocrinology Volume 162 Issue 3 (2010) [Internet]. European Journal of Endocrinology. BioScientifica; 2018 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-09-0751>
3. Aversa TD, Lombardo FD, Corrias AD, Salerno MD, Luca FD, Aversa TD, et al. In Young Patients with Turner or Down Syndrome, Graves' Disease Presentation Is Often Preceded by Hashimoto's Thyroiditis [Internet]. Mary Ann Liebert, Inc., publishers. 2014 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.0452>
4. Cammarata-Scalisi F, Da Silva G, Cammarata-Scalisi G, Sifuentes C A. Historia del síndrome de Down. Un recuento lleno de protagonistas. CAN PEDIATR. 2010;34(3):157–9.
5. Aversa T, Salerno M, Radetti G, Faienza MF, Iughetti L, Corrias A, et al. Peculiarities of presentation and evolution over time of Hashimoto's thyroiditis in children and adolescents with Down's syndrome [Internet]. SpringerLink. Springer International Publishing; 2015 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1574>
6. Aversa T, Valenzise M, Salerno M, Corrias A, Iughetti L, Radetti G, et al. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves' disease and beyond [Internet]. Italian Journal of Pediatrics. BioMed Central; 2015 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0197-4>
7. Hayes Dorado P, Montero Justiniano W. Tiroiditis de Hashimoto en niños y adolescentes con bocio. In Rev Soc Bol Ped. 2006
8. Artigas López M. Síndrome de Down (Trisomía 21). Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2006; Available from: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/6-down.pdf>
9. Santos TJD, Martos-Moreno GÁ, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Rodríguez-Artalejo F, Argente J. Clinical management of childhood hyperthyroidism with and without Down syndrome: a longitudinal study at a single center [Internet]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. De Gruyter; 2018 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1515/jpem-2018-0132>
10. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down [Internet]. Medicina Clínica. Elsevier Doyma; 2011 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.06.029>
11. Cuéllar SD, Rebollar EY, Ruiz VDC. Genómica del síndrome de Down. Acta Pediátrica de México. 2016Jan;37(5):289.
12. Alpera R, Morata J, López MJ. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. Revista Española de Pediatría [Internet]. [cited 2019]; Available from: <http://www.centrodocumentaciondown.com/uploads/documentos/f0d54f78ace6319c7766a2abc2eb414c8398f601.pdf>

13. Mak PPY, But WM, Tse WY, Yu CM, Chow CB, Lee LP, et al. Thyroid Dysfunction in Chinese Children and Adolescents with Down Syndrome [Internet]. HK J Paediatr (New Series). 2006 [cited 2019]. Available from: <http://www.hkjpaed.org/details.asp?id=555&show=12345&artcount=F>
14. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells [Internet]. Wiley Online Library. John Wiley & Sons, Ltd (10.1111); 2012 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04610.x>
15. Piraino P, Sepúlveda A, Cavada G. Tiroiditis crónica de Hashimoto: Serie clínica. Revista médica de Chile. 2010;138(7).
16. Romero MDCS, Hernández EN, Serrano SC, Pablo AER, Hernández JV. Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. 2014;71(5):292–7.
17. Ayşe NC, Ayla G, Metin Y. Profile of Hypothyroidism in Down's Syndrome. Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology. 2013;5(2):116–20.
18. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome [Internet]. Nature News. Nature Publishing Group; 2014 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1038/jp.2014.116>
19. Lavigne J, Sharr C, Elsharkawi I, Ozonoff A, Baumer N, Cannon S, et al. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome: Results from a multi-institutional registry study [Internet]. Wiley Online Library. John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38219>
20. Karlsson, Gustafsson J, Ivarsson, Annerén G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity [Internet]. Archives of Disease in Childhood. BMJ Publishing Group Ltd; 1998 [cited 2019]. Available from: <https://doi.org/10.1136/adc.79.3.242>
21. Carroll KN, Arbogast P, Dudley JA, Cooper WO. Increase in Incidence of Medically Treated Thyroid Disease in Children with Down Syndrome Following Re-release of American Academy of Pediatrics. Health Supervision Guidelines Pediatrics. 2008 August;122(2):e493-e8.
22. García de Salgueiro C, Luna Barron B, Hauzateng Sotomayor N, Contreras Castro D, Paz R, Burgos Zuleya JL, et al. Enfermedades tiroideas en personas con síndrome de down en el departamento de la paz-bolivia / Thyroid diseases in people with Down syndrome in the state of La Paz - Bolivia. Rev Cient Cienc Méd. 2017;(20)1:11-5.
23. Castro A, Linares R. Estudio de la función tiroidea en personas con síndrome de Down. Aten. Primaria. 1999;23:87-90.

ANEXOS

Ilustración 1: Prevalencia de nacimientos con síndrome de down por entidad federativa.

Sierra Romero, M. del C., Hernández, E. N., Serrano, S. C., Pablo, A. E. R., & Hernández, J. V. (2014). Prevalencia del síndrome de Down en México utilizando los certificados de nacimiento vivo y de muerte fetal durante el periodo 2008-2011. *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2014.09.002>

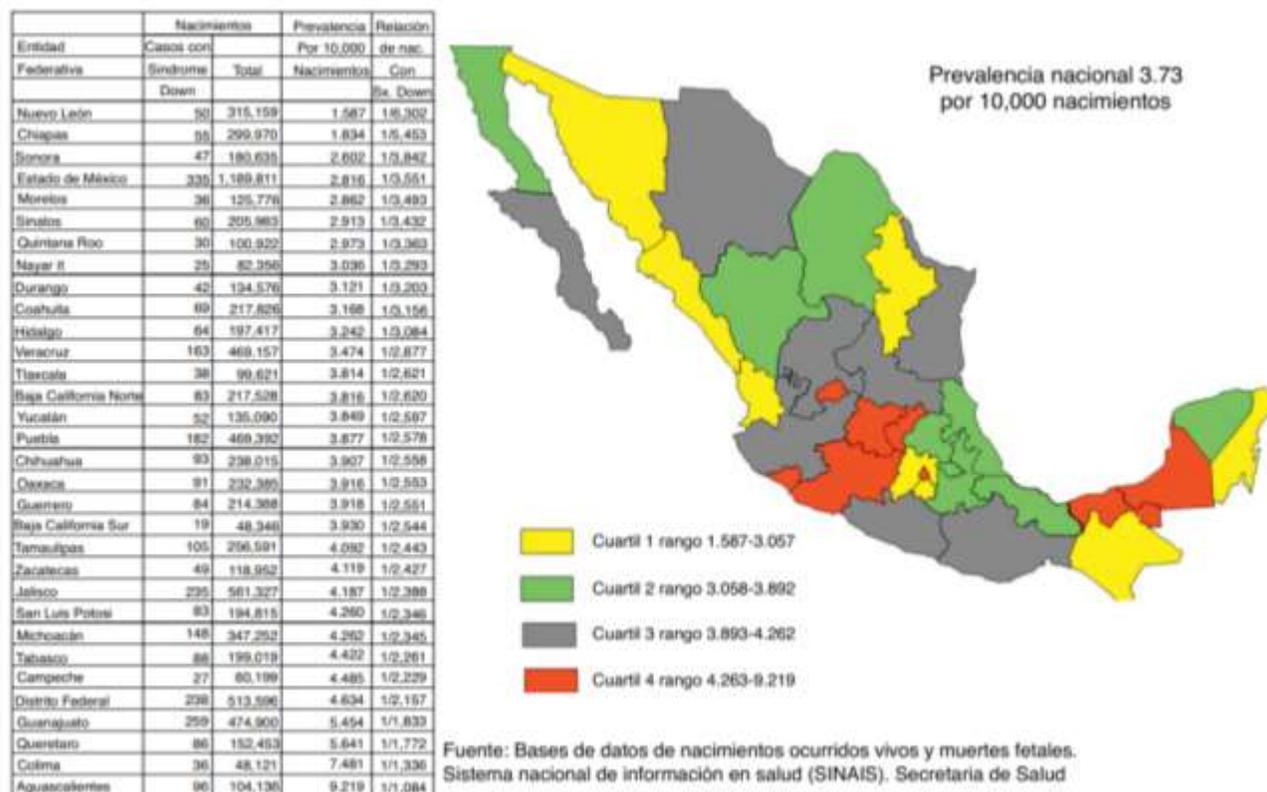


Ilustración 2: Criterios de Hall. Artigas López Mercé. (2014). *Síndrome de Down (Trisomía 21)*. Asociación Española de Pediatría.

Criterios de Hall y su frecuencia	
Criterio	Frecuencia %
Facies ancha y plana	90
Reflejo de Moro ausente o parcialmente ausente	85
Hipotonía muscular	80
Hiperflexibilidad	80
Exceso de piel nual	80
Epicantus	80
Pelvis displásica	70
Pabellones auriculares redondos y pequeños	60
Hipoplasia de la falange media del quinto dedo	60
Surco simiesco, surco de flexión palmar	45

Modificada de Tolmie JL¹¹

Ilustración 3: Fenotipo del paciente con síndrome de Down. Artigas López Mercé. (2014). Síndrome de Down (Trisomía 21). Asociación Española de Pediatría.

