

Tesis Doctoral

Alteraciones tiroideas en el niño
con síndrome de Down

María de los Desamparados Quiles Catalá

Licenciada en medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina

Universidad de Valencia

Año 2017

Tesis Doctoral



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

Alteraciones tiroideas en el niño
con síndrome de Down

María de los Desamparados Quiles Catalá

Licenciada en medicina

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina

Universidad de Valencia

Febrero 2017

Dpto. de Pediatría, Obstetricia y Ginecología

Facultad de Medicina

Alteraciones tiroideas en el niño con síndrome de Down

Doctoranda:

María de los Desamparados Quiles Catalá

Licenciada en medicina

Director:

Dr. Rafael Fernández-Delgado Cerdá

Ars longa, vita brevis.

Hipócrates.

Lo que tenemos que aprender, lo
aprendemos haciendo.

Aristóteles.

AGRADECIMIENTOS:

A mi madre, millones de gracias por todo lo que eres para mí, y todo lo que soy gracias a ti. Tu apoyo es siempre tan férreo que me siento capaz de cualquier cosa, y espero haber conseguido mi sueño infantil de “parecerme un poquito a ti de mayor”. Nunca seré capaz de agradecerte todo. Te quiero mucho, y muchísimo también.

A Fran, por aguantar mi mesa desordenada, mis cambios de humor y mi falta de tiempo... gracias por evitarme tareas del hogar, por dejar que te robe el ordenador para poder analizar los datos y por escucharme cuando me agobio. Y, por supuesto, gracias por ayudarme con los gráficos con tu magia de ilustrador, y por leerte cientos de páginas “de medicina” por mí. Me encanta haber encontrado un mejor amigo como tú para compartir la vida.

A Rafa, porque tú eres mi “Colomer”. Gracias a ti me embarqué en la aventura de la pediatría, y tu tesón y tú “savoir faire” han hecho, en estos 7 años, que cada día quiera ser mejor pediatra, y que disfrute más con nuestros pequeños amigos. Gracias por ser un gran director de tesis y un gran maestro, por guiarme desde que me acerqué a ti a preguntarte si podía hacer prácticas en pediatría en 5º y por animarme a mejorar desde los textos hasta la clínica. Siempre serás uno de mis modelos a seguir.

Al Prof. Dr. José Bermúdez por ser nuestro guía en el interesante, a la par que aterrador, mundo de la estadística y el SPSS.

A mis abuelos Amparo y Manuel, mi tía Manuela, Chimo, mis suegros Tere y Francisco, y a Carmen, Patricia, y Pepa. Gracias por formar parte de mi familia, apoyarme en mis fracasos y animarme a conseguir mis sueños. Os quiero.

A todos los niños (y no tan niños) del Programa de Salud para Personas con Síndrome de Down del Hospital Clínico Universitario de Valencia, a Asindown y a mis compañeros, por permitirme formar parte de un proyecto tan humano y

tan estimulante. Cada día me enseñáis cosas nuevas y me convierto en alguien un poquito mejor.

A Teresa Poveda, por gestionar tan eficientemente el Programa, ayudarme a contactar con las familias para completar los datos, y por haberte convertido en una gran amiga. Siempre es un honor recibir tus consejos.

A la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia, por ser mi alma máter: siempre me sentiré como en casa. Los profesores Dr. Luis Estañ, Dr. Federico Pallardó, Dra. Concha López, Dr. Luis Aparicio, Dr. Guillermo Sáez y tantos otros, así como el personal administrativo: Mavi, Alicia, Lea, Isabel, Teresa... siempre habéis tenido un huequito para mí, incluso cuando he dejado de ser alumna vuestra, y eso ha hecho que ahonde en mí el cariño que os tengo, y el que le tengo a nuestra facultad. Gracias por vuestro apoyo, siempre.

A mis compañeros del hospital Quirón y en especial a mis jefes, Gonzalo y Sergio, y a Luisa, Elisa y María, por comprender que en estos últimos meses he tenido poco tiempo, y facilitarme la vida laboral. Tenemos un equipo 100% motivador.

A D. Manuel Esteso y a las clases de medicina de mi madre en 4º de primaria. Vosotros no lo sabíais, pero en ese momento me enamoré de la medicina. Y a D. Julián, por animarme a luchar por entrar en la carrera en 2º de Bachiller.

Y, cómo no, a todos los niños, por ser el motor de una profesión con la que cada día me encuentro más feliz.

A todos: disculpadme, pero es difícil expresar en unas líneas todo lo que os agradezco, no sólo en la consecución de esta tesis, también en general, en mi proyecto de vida (personal y profesional). Espero, sin embargo, ser capaz de demostraros lo mucho que os quiero día tras día.

MUCHAS GRACIAS.

GLOSARIO

‰: porcentaje.

AAT: anticuerpos antitiroideos.

Ac: anticuerpos.

Ac antiTG: anticuerpos antitiroglobulina.

Ac antiTPO: anticuerpos antiperoxidasa tiroidea.

AD: autosómica dominante.

ADN: ácido desoxirribonucleico.

AFP: alfa fetoproteína.

AMP: adenosin monofosfato.

AMPc: adenosín monofosfato cíclico.

AntiTG_c: ac antiTG corregidos.

AntiTPO_c: ac antiTPO corregidos.

AR: autosómica recesiva.

ARN: ácido ribonucleico.

ARNm: ácido ribonucleico mensajero.

ATP: adenosintrifosfato.

β-hCG: hormona gonadotropina coriónica.

CC: cardiopatía congénita.

CIA: comunicación interauricular.

CIV: comunicación interventricular.

CO₂: dióxido de carbono.

DAP: ductus arterioso persistente.

Desc.: desconocido.

DMI: diabetes mellitus I.

DIT: diiodotirosina.

FEISD: Federación Española de Instituciones de Síndrome de Down.

Frec.: frecuencia.

FSH: hormona foliculoestimulante.

GH: hormona de crecimiento.

H₂O₂: peróxido de hidrógeno.

HLA: antígeno leucocitario humano.

HnT: hormonas tiroideas.

HnT_c: hormona tiroidea corregida.

HnT_R: hormona tiroidea real.

HT SC: hipotiroidismo subclínico.

HTC: hipotiroidismo congénito.

HT: hipotiroidismo.

HTV: hipotiroidismo verdadero.

IGF-I: factor de crecimiento de insulina tipo I.

Inf.: infección.

LH: hormona luteinizante.

LM: lactancia materna.

mcg/día: microgramos por día

mcg/dl: microgramos por decilitro.

mcU/ml: microunidades por mililitro.

MIT: monoyodotirosina.

ng/dl: nanogramos por decilitro.

NIS: cotransportador sodio-yodo.

nmol/l: nanomoles por litro.

NR: no realizado.

Nr: normal.

O₂: oxígeno.

PAAF: punción-aspiración con aguja fina.

PAPP-A: Proteína A del plasma sanguíneo asociada al embarazo.

PDS: pendrina.

RMN: resonancia magnética nuclear.

rT3: triyodotironina reversa.

RXR: receptor retinoide X.

SAHS: síndrome de apnea-hipoapnea del sueño.

SD: síndrome de Down.

SNC: sistema nervioso central.

SRHT: síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas.

T3: triyodotironina.

T3_c: T3 corregida.

T4: tiroxina.

T4_c: T4 corregida.

T4L_c: T4 libre corregida.

T4T_c: T4 total corregida.

TBG: globulina fijadora de tiroxina.

TDAH: trastornos de hiperactividad y déficit de atención.

TF: tetralogía de Fallot.

TG: tiroglobulina.

TPO: peroxidasa tiroidea.

Tr.: traslocación.

TRE: elemento de respuesta a hormona tiroidea.

TRH: hormona liberadora de tirotropina.

TRHB: receptor β de la T3.

TRH-R: receptor de TRH.

TSH: tirotropina.

TSH_c: TSH corregida.

TSH-R: receptor de la TSH.

TSH-RAb: anticuerpos Ab del receptor de la TSH.

TSI: inmunoglobulina estimulante de la glándula tiroides.

Tto: tratamiento.

TTR: transtiretina.

U/ml: unidades por mililitro.

UCP: desacoplante mitocondrial termogenina.

VC_i: valor de referencia inferior corregido.

VC_s: valor de referencia superior corregido.

VR_i: valor de referencia inferior real.

VR_s: valor de referencia superior real.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	23
1.1. SÍNDROME DE DOWN.....	24
1.1.1. Base genética.....	24
1.1.2. Diagnóstico.....	26
1.1.3. Clínica del síndrome de Down.....	28
1.2. TIROIDES.....	42
1.2.1. Fisiología del tiroides.....	42
1.2.2. Fisiopatología del tiroides.....	64
1.1.3. Técnicas de estudio tiroideo.....	88
1.3. TIROIDES Y SÍNDROME DE DOWN.....	94
2. OBJETIVO DEL PRESENTE ESTUDIO.....	98
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	100
3.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.....	100
3.1.1. Diseño del estudio.....	100
3.1.2. Ámbito del estudio.....	100

3.2.	POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO.....	101
3.2.1.	Criterios de inclusión.....	101
3.2.2.	Criterios de exclusión.....	102
3.3.	RECOGIDA DE DATOS.....	102
3.4.	VARIABLES ESTUDIADAS.....	103
3.4.1.	Variables principales.....	103
3.4.2.	Variables secundarias recogidas en todos los pacientes incluidos en el estudio.....	104
3.4.3.	Variables secundarias recogidas en una parte de los pacientes estudiados.....	104
3.5.	DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	105
3.5.1.	Valores de referencia.....	105
3.5.2.	Homogeneización de los valores de referencia.....	106
3.5.3.	Interpretación de los resultados de laboratorio.....	108
3.6.	MUESTRA.....	110
3.7.	GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	112

4. RESULTADOS.....	113
4.1. CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA.....	114
4.2. GRUPOS MUESTRALES.	114
4.3. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA.....	115
4.3.1. Sexo.....	115
4.3.2. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.	116
4.3.3. Antecedentes obstétricos patológicos.....	117
4.3.4. Edad gestacional.	118
4.3.5. Cariotipo.	120
4.3.6. Lactancia materna.....	122
4.3.7. Presencia de cardiopatía congénita.	123
4.4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.	125
4.4.1. Análisis descriptivo de los registros.	126
4.4.1.1. Clasificación de los análisis según su alteración.....	127
4.4.3. Relación entre la presencia de alteraciones tiroideas y otros factores.....	156
4.4.4. Pacientes tratados.	161
4.5. CLÍNICA TIROIDEA, ASOCIACIÓN CON OTRAS ALTERACIONES AUTOINMUNES Y OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	164

4.5.1.	Clínica tiroidea.	164
4.5.2.	Pruebas complementarias.	164
4.5.3.	Asociación con otras enfermedades autoinmunes.	165
5.	DISCUSIÓN.	166
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.	166
5.1.1.	Distribución por sexo.	172
5.1.2.	Antecedentes obstétricos patológicos.	172
5.1.3.	Edad gestacional.	172
5.1.4.	Cariotipo.	173
5.1.5.	Alimentación con lactancia materna durante más de tres meses.	173
5.2.	ALTERACIONES TIROIDEAS.	174
5.2.1.	Fisiopatología.	174
5.2.2.	Epidemiología.	177
5.2.3.	Necesidad de controles analíticos evolutivos. Momento de aparición de las alteraciones.	179
5.2.4.	Clasificación de los pacientes.	181
5.2.5.	Inicio del tratamiento, seguimiento y manejo de los pacientes con alteraciones tiroideas.	183

5.3.	ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES.....	194
5.3.1.	Historia de antecedentes familiares de enfermedades tiroideas.....	194
5.3.2.	Asociación con el sexo.	195
5.3.3.	Asociación con otras enfermedades.	196
5.4.	ESTABLECIMIENTO DE UN PUNTO DE CORTE PARA TSH.....	198
6.	CONCLUSIONES.	200
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	202
8.	ANEXOS.....	216
8.1.	ANEXO I: Figura 30. Distribución de los pacientes según su evolución.	216
8.2.	ANEXO II: Diagrama de cajas e histogramas de frecuencia para T4 total y libre, T3 y TSH.	218
8.3.	ANEXO III: Formularios del Programa de Salud para Personas con Síndrome de Down del Hospital Clínico Universitario de Valencia.	222

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. SÍNDROME DE DOWN.

El síndrome de Down es una alteración cromosómica consistente en la presencia de una copia extra del cromosoma 21. Esta carga genética añadida tiene una serie de consecuencias tanto morfológicas como funcionales, que se traduce en un aumento de la frecuencia de determinadas enfermedades y rasgos en las personas afectas por este síndrome.

1.1.1. Base genética.

El trastorno cromosómico puede originarse por tres vías distintas:

- **Trisomía regular (95%):** el error se debe a una disyunción incompleta del material genético de uno de los progenitores. La etiología es desconocida (se han planteado hipótesis multifactoriales: exposición ambiental, envejecimiento celular...). En aproximadamente un 15% de los casos el cromosoma extra es transmitido por el espermatozoide, y en el 85% restante por el óvulo^{1,2}.
- **Traslocación (3%):** se produce generalmente entre el cromosoma 14 y la copia extra del cromosoma 21. La expresión de la copia extra pegada al cromosoma 14 tiene igual significado que en la trisomía regular; sin embargo, es importante su detección en los padres porque, en caso de que uno de ellos sea portador de

la traslocación, el riesgo de tener más hijos con síndrome de Down es muy superior al de la población general o al de los padres que, teniendo hijos con síndrome de Down, tengan cariotipo normal^{1,2}.

- **Mosaicismo (2%):** se produce por una alteración en la segregación de los cromosomas homólogos una vez realizada la concepción. Así pues, existirán dos líneas celulares: una con 3 copias del cromosoma 21 y otra con 2. La proporción de cada una de ellas dependerá del momento en que se haya producido la alteración en la segregación, y por tanto la clínica será variable, aunque no se ha encontrado relación entre la proporción de células afectadas y la gravedad clínica^{1,2}.

En el síndrome de Down no se produce alteración en los genes, que son normofuncionantes. Sin embargo, el exceso de material genético se traduce en un desequilibrio en la regulación y coordinación de las funciones de los genes implicados, y en la interacción genes–proteínas que intervienen en el desarrollo del cerebro y otros órganos. La expresión del desequilibrio es variable entre distintos individuos, por lo que habrá grandes variaciones clínicas aun entre personas que tengan trisomía regular.

Entre los genes presentes en el cromosoma 21 destaca el gen *SOD1*, cuya función es transformar el superóxido en peróxido de hidrógeno para evitar la oxidación producida por el primer compuesto. No

obstante, un exceso de este proceso tiene como consecuencia el acúmulo de peróxido de hidrógeno, con la subsiguiente peroxidación de lípidos y proteínas y el daño del ADN^{3,4,5}. Otros genes y factores de transcripción codificados en el cromosoma 21 son *COL*, *ETS*, *CAF*, *CBS*, *DYRK* y *CRY*, cuyo exceso se relaciona con alteraciones del corazón, esqueleto, síntesis del ADN, metabolismo y reparación del ADN, discapacidad intelectual o cataratas, entre otros⁶.

1.1.2. Diagnóstico.

1.1.2.1. Diagnóstico prenatal.

El diagnóstico del síndrome de Down puede realizarse antes o después del nacimiento del niño. A este respecto, en el **programa de control del embarazo** se realizan de forma sistemática dos cribados que dan un riesgo probabilístico de cromosomopatías, entre ellas el síndrome de Down:

- *Cribado combinado del primer trimestre*: translucencia nucal + PAPP-A y β -HCG en sangre materna + edad materna^{7,8}.
- *Cuádruple test del segundo trimestre*: AFP, β -HCG, estriol libre e inhibina A en sangre materna⁹.

Desde hace algunos años se dispone de un test no invasivo, no incluido en el cribado protocolizado de cromosomopatías, que detecta ADN fetal libre en sangre materna. Es una prueba que se realiza a través de un análisis a la madre a partir de la semana 10 de gestación. Presenta una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%¹⁰. Una de sus limitaciones es la disminución de la cantidad de ADN fetal libre

circulante con el aumento de peso de la madre, por lo que en mujeres obesas la especificidad es menor¹¹.

En caso de resultar elevada la probabilidad dada por las pruebas no invasivas, se ofrece a los padres la posibilidad de realizar alguna de las siguientes pruebas de confirmación:

- **Amniocentesis:** cariotipo del feto si la probabilidad en el cribado es superior a 1/250 o existen antecedentes. Se realiza entre las semanas 14 a 20 y tiene un riesgo de aborto cercano al 0,5%¹².
- **Biopsia corial:** se puede realizar más precozmente (8ª semana), pero el riesgo de aborto es mayor (1%)¹².

1.1.2.2. Diagnóstico postnatal.

Por lo que respecta al diagnóstico postnatal, suele sospecharse al advertir rasgos pertenecientes al fenotipo característico del bebé con síndrome de Down. Posteriormente, este diagnóstico debe confirmarse mediante FISH¹³, que nos mostrará si hay alguna copia extra de los cromosomas 13, 18 o 21, y cariotipo, que además nos permitirá estudiar la presencia de traslocaciones, así como de la proporción de células afectadas, en el caso del mosaicismo.

1.1.3. Clínica del síndrome de Down.

1.1.3.1. Fenotipo característico.

Los niños con síndrome de Down pueden presentar una o varias de las siguientes características: braquicefalia, hipertelorismo, epicanto, fisuras palpebrales oblicuas, manchas de Brushfield, puente nasal plano, protrusión lingual, paladar ojival, orejas de implantación baja, occipucio plano, dedos de las manos cortos y curvados, pliegue palmar único, clinodactilia del 5º dedo, hipotonía, hiperflexibilidad articular... A su vez, la expresión clínica no guarda relación con los problemas médicos que pueda tener el niño, ni con la capacidad intelectual¹⁴.

Por otro lado, existe una serie de enfermedades que aparece con mayor frecuencia en el niño con síndrome de Down que en la población general, que se detallan a continuación.



Figura 1. Fenotipo del síndrome de Down.

Fuente: The Lucina Foundation.

1.1.3.2. Enfermedades cardíacas.

Cerca de un 50% de los niños con síndrome de Down presenta cardiopatía congénita que debe detectarse¹⁵. Para compensarlas, presentan un aumento de las resistencias vasculares pulmonares, y así reducir el shunt derecha izquierda, atenuar los soplos e impedir la aparición de insuficiencia cardíaca y de problemas respiratorios. El tratamiento de la cardiopatía debe realizarse a la edad recomendada según la alteración existente, y debe realizarse cirugía reparadora para prevenir complicaciones graves, como la hipertensión pulmonar, que se desarrollará antes en niños con síndrome de Down que en el resto de niños en las mismas condiciones médicas por lo anteriormente comentado. La supervivencia del tratamiento quirúrgico, así como sus resultados, son similares en los niños con síndrome de Down y en la población general¹⁶.

Asimismo, los adolescentes y jóvenes adultos sin presencia de enfermedad cardíaca congénita pueden desarrollar una disfunción valvular, que aparece más frecuentemente en forma de prolapso de la válvula mitral (incidencia del 58%) y de regurgitación aórtica (10%). Además, los individuos susceptibles deberán recibir profilaxis de endocarditis^{16,17}.

1.1.3.3. Enfermedades otorrinolaringológicas.

Es importante la detección temprana de los problemas de audición, pues ello permitirá reducir sus repercusiones sobre el desarrollo

del lenguaje y, por tanto, sobre el desarrollo intelectual y social. Además, la pérdida de audición puede aparecer también a partir de la segunda década de vida, lo que podría desencadenar conductas que pueden interpretarse como una alteración psiquiátrica, sin serlo. Entre los problemas óticos más frecuentes se encuentran la otitis media secretora, que puede generar hipoacusia¹⁸.

Por otro lado, en las personas con síndrome de Down a menudo se objetivan alteraciones bucales, como el macizo facial pequeño, la protrusión lingual o la hipotonía, que interfieren en la fonación, masticación y deglución, con los consiguientes problemas de alimentación y del lenguaje¹⁸.

Las fosas nasales suelen ser más pequeñas en el niño con síndrome de Down, lo que propicia que respire por la boca, facilitando las fisuras labiales. Asimismo, debido a la estrecha apertura de los senos paranasales, la frecuencia de sinusitis y faringitis es mayor en los niños con síndrome de Down¹⁸.

1.1.3.4. Enfermedades respiratorias.

Las alteraciones más frecuentes en el niño con síndrome de Down son el asma, el ronquido y el síndrome de apnea-hipoapnea del sueño (SAHS), que pueden ser difíciles de detectar¹⁹.

El SAHS se produce por la obstrucción de las vías respiratorias, que en el síndrome de Down se ve favorecida por sus características físicas (cuello corto, hipertrofia de lengua, hipertrofia de adenoides, retrognatia...) y que produce hipoxemia, así como despertares frecuentes,

lo que provoca que el sueño no sea reparador y se desencadene un cuadro de cefalea matinal, falta de concentración y exceso de sueño durante el día^{17,18}.

Para el diagnóstico del asma se utiliza la espirometría, pero ésta puede resultar difícil de realizar en personas con síndrome de Down, por lo que deberemos diagnosticarla por los síntomas, historia familiar y personal, signos de atopia y elevación de la IgE en sangre.

Asimismo, la estrechez traqueal puede producir un croup persistente, y se debe tener presente la posibilidad de desarrollar traqueomalacia¹⁹.

1.1.3.5. Enfermedades oftalmológicas.

La catarata congénita es una de las enfermedades oftalmológicas más graves que puede detectarse en el recién nacido y lactante con síndrome de Down. Aunque es poco frecuente (un 15%), se debe sospechar cuando aparezca pérdida de la imagen del fondo de ojo, estrabismo o nistagmo²⁰.

Debemos empezar a explorar los ojos y la visión del niño con síndrome de Down a partir de los 6 meses o el año de edad, con una periodicidad anual hasta los seis años y bianual a partir de entonces²¹.

Las enfermedades más frecuentes son los defectos de refracción (miopía, hipermetropía, astigmatismo), que tienen una incidencia del 50%. Otras alteraciones frecuentes son el estrabismo (27%), el nistagmo (20%), la estenosis del conducto nasolacrimal, las blefaritis y las conjuntivitis²⁰.

Por otro lado, la oclusión congénita del conducto lacrimonasal está presente en el 5-6% de los lactantes y se manifiesta como lagrimeo y secreción que aparece antes del primer mes de vida. Puede complicarse con conjuntivitis, dacriocistitis o celulitis de origen bacteriano²⁰.

1.1.3.6. Enfermedades neurológicas.

En las personas con síndrome de Down hay mayor incidencia de trastornos epilépticos que en la población general, produciéndose estos principalmente en la infancia y adolescencia o a partir de la cuarta década. En la infancia el tipo de trastorno epiléptico más frecuente es el síndrome de West, que responde al tratamiento con esteroides y antiepilépticos. En la adolescencia y adultez, en cambio, son más frecuentes las crisis tonicoclónicas²².

Los niños con síndrome de Down también presentan mayor incidencia de trastornos de hiperactividad y déficit de atención (TDAH), que responden al tratamiento con fármacos estimulantes. Asimismo, la prevalencia de trastornos del espectro autista es mayor que en la población general²².

Además de estas alteraciones, pueden presentarse los siguientes trastornos psiquiátricos: trastorno afectivo, adaptativo, demencia y ansiedad. Éstos deben ser diagnosticados por un médico experto en evaluar pacientes con trastornos psiquiátricos y discapacidad intelectual. Algunos síntomas que pueden aparecer son: negligencia en el cuidado personal y en las actividades cotidianas, pérdida de las habilidades sociales, verbales y laborales, conducta agresiva y rasgos paranoides, entre otros.

Las personas con síndrome de Down también tienen mayor probabilidad de desarrollar enfermedad de Alzheimer²³, que se caracteriza histológicamente por el depósito de proteína β -amiloide en diversas estructuras del sistema nervioso central. El gen que codifica la síntesis de la proteína β -amiloide se localiza en el brazo corto del cromosoma 21.

Asimismo, se encuentran disminuidos los niveles de melatonina, que actúa como neurotransmisor y como antioxidante cerebral, además del papel que juega en el ritmo circadiano y los ciclos del sueño.

1.1.3.7. Enfermedades osteoarticulares.

El desarrollo óseo y la estatura de los niños con síndrome de Down siguen un ritmo normal hasta la pubertad, aunque la estatura se encuentra unos centímetros por debajo de la media de la población general.

Un 14% de las personas con síndrome de Down presenta inestabilidad atlantoaxial, que debe diagnosticarse de forma precoz para estar atentos en caso de aparición de síntomas de compresión medular, aunque la mayoría de personas afectadas no presentará síntomas a lo largo de su vida²⁴.

Asimismo, debemos estudiar otras alteraciones en la columna vertebral (como la escoliosis, que suele ser de etiología postural), cadera, rodillas y pies, ya que pueden presentar enfermedades con mayor frecuencia que en la población sin síndrome de Down. En concreto, es

importante la detección del pie plano y cavo, pues se deberá elegir el adecuado tratamiento ortopédico y/o quirúrgico con el fin de aliviar el dolor y facilitar la marcha²⁴.

1.1.3.8. Enfermedades digestivas.

Debemos diferenciar entre problemas de la alimentación y alteraciones digestivas.

En cuanto a los problemas de alimentación, los niños con síndrome de Down pueden manifestarlos desde el nacimiento, y habrá que tenerlo en cuenta a la hora de establecer los programas de atención temprana.

1.1.3.8.1. Malformaciones congénitas.

Las estenosis o atresias digestivas son más frecuentes en los recién nacidos con síndrome de Down que en la población general, y deben sospecharse cuando haya signos de obstrucción digestiva en estos niños. Otra enfermedad prevalente en los niños con síndrome de Down es la enfermedad de Hirschsprung¹⁵.

1.1.3.8.2. Trastornos en la función de la masticación y deglución.

Los recién nacidos con síndrome de Down pueden sufrir dificultades para coordinar la succión y la deglución, por lo que pueden necesitar la ayuda de un especialista en alimentación o en lactancia¹⁵.

Conforme crecen y se instaura una alimentación sólida, pueden tener problemas para masticar y deglutir, por lo que también deberán recibir la ayuda de profesionales (grupo multidisciplinario de alimentación).

1.1.3.8.3. Estreñimiento.

El estreñimiento es un hallazgo frecuente en personas con síndrome de Down y se relaciona con la hipotonía muscular y la alimentación^{14,17}.

1.1.3.8.4. Celiaquía.

La celiaquía presenta mayor incidencia en las personas con síndrome de Down, con un riesgo seis veces superior al de la población general²⁵, y debe descartarse de forma rutinaria, independientemente de la presencia o no de síntomas o signos de malabsorción intestinal.

Por otro lado, el metabolismo basal de las personas con síndrome de Down difiere en un 10% al de la población general, por lo que habrá que llevar un control del peso del niño, evaluando la evolución mediante tablas de percentiles específicas²⁶.

1.1.3.9. Enfermedades odontoestomatológicas.

Los niños con síndrome de Down tienen menos tendencia a la caries que el resto de niños, pero no por ello debemos dejar de tomar las medidas profilácticas adecuadas. En cambio, presentan mayor incidencia de malposición, agenesia, erupción retrasada e incompleta de ambas denticiones, maloclusión, formas alteradas, etc. Dado que los problemas odontológicos pueden tener relación con problemas digestivos, de articulación de la palabra, etc., deberá ser necesario que los especialistas de todas las enfermedades implicadas trabajen estrechamente para obtener las mínimas consecuencias negativas posibles²⁷.

1.1.3.10. Enfermedades dermatológicas.

Las alteraciones más frecuentes en niños y adultos con síndrome de Down son los trastornos tróficos, tales como la xerosis y la queilitis comisural, pero también otras de origen infeccioso como la piodermatitis y la forunculosis, y autoinmune, como la alopecia areata¹⁷. Debemos insistir en que las personas con síndrome de Down tengan una buena higiene y cuidado de la piel.

1.1.3.11. Enfermedades ginecológicas.

En principio, a todas las chicas entre 17 y 20 años debe de realizárseles una exploración ginecológica rutinaria, independientemente de si tienen síndrome de Down o no. Realizaremos asimismo una citología si tiene actividad sexual, y la repetiremos cada 3 años, o cada más tiempo si no presenta síntomas ni tiene actividad sexual. En personas con

síndrome de Down el momento y sistema de plantear un método anticonceptivo debe de decidirse con cuidado, teniendo en cuenta a la propia paciente y a su red social. En caso de que no podamos realizar las exploraciones convencionales adecuadamente se recomienda realizar una ecografía pélvica transabdominal cada 1-3 años²⁸.

1.1.3.12. Enfermedades infecciosas.

En personas con síndrome de Down, las infecciones suelen tener mayor incidencia, sobre todo las respiratorias, otológicas y oftalmológicas¹⁷. Esto es debido a las características particulares del macizo facial, por lo que normalmente no se asocia a un déficit del sistema inmune, aunque habrá que estudiar éste detenidamente si encontramos infecciones reiteradas menos comunes. En caso de presentarse alguna alteración del sistema inmune, ésta suele ser un déficit de las subclases 1 y 3 de IgG y un aumento de las subclases 2 y 4 de IgG, pero el nivel total de IgG permanecerá normal²⁹.

1.1.3.13. Enfermedades hematológicas.

Se ha observado una mayor frecuencia de policitemia en los recién nacidos con síndrome de Down.

Además, el 10% de recién nacidos con síndrome de Down pueden presentar un trastorno de la hematopoyesis, semejante a la leucemia, que en la mayor parte de los casos remite espontáneamente pero que deberá vigilarse periódicamente por si en el futuro el niño desarrolla una leucemia²⁹. Por otro lado, existe una mayor incidencia de leucemia, por lo

general de tipo mieloide aguda, aunque también puede ser linfoblástica aguda, que suele aparecer en los primeros años de vida, y que debemos diagnosticar de forma precoz, pues la respuesta al tratamiento es excelente en el caso de la leucemia mieloide, siendo peor el pronóstico en la leucemia linfoblástica²⁹.

1.1.3.14. Capacidad intelectual.

La diversidad funcional intelectual exige una forma especial de atención y apoyos para que la evolución sea lo más favorable posible, combatiendo las limitaciones que surjan y favoreciendo y potenciando el desarrollo de las diversas áreas.

La conducta social en el síndrome de Down viene definida por la presencia de limitaciones significativas en el funcionamiento intelectual y en la conducta adaptativa.

La mayor parte de personas con síndrome de Down presenta una discapacidad intelectual de grado leve o moderado. En ocasiones, ésta es tan leve que se encuentra en el límite de la normalidad (normalmente en personas con un cariotipo mosaico con alto porcentaje de células normales). De igual modo, existe otra minoría en la que la deficiencia es grave, bien porque lleva asociada una alteración neurológica o porque la persona ha permanecido aislada y no ha podido disfrutar de la estimulación ambiental para desarrollar su potencial cognitivo²².

El hecho de que el coeficiente intelectual de una persona sea alto o bajo no implica que se pueda predecir la evolución de la persona con síndrome de Down, que es a menudo mejor de lo que cabría esperar en los ámbitos académicos, sociales y prácticos. Generalmente, las personas con déficit moderado o ligero pueden cuidar de sí mismas, leer, escribir, manejar el dinero, hacer deporte, realizar un trabajo productivo, defender sus valores y continuar aprendiendo a lo largo de su vida para seguir avanzando²².

Por ello es importante que los programas específicos de estimulación se apliquen en las primeras etapas de la vida del niño, y se desarrollen estrategias de apoyo y educación durante toda la infancia, prestando especial atención a las áreas más necesitadas. Además, no tiene por qué producirse regresión alguna al crecer el niño, siempre y cuando la acción educativa persista^{22,26}.

1.1.3.15. Enfermedades endocrinológicas.

El riesgo de padecer alteraciones tiroideas está aumentado en cualquier etapa de la vida de las personas con síndrome de Down, por ello debemos hacer un seguimiento periódico para evitar que niveles anormales de hormona tiroidea interfieran en el crecimiento físico o psíquico³⁰.

En ocasiones los valores de TSH se encuentran en el límite de la normalidad, siendo los de T4 normales. A este fenómeno se le denomina hipertirotropinemia idiopática y puede ser debido a un defecto de la neuroregulación de la TSH, que oscila entre valores normales y muy altos.

Por ello, algunos centros recomiendan repetir la TSH y T4 cada 6 meses, sin iniciar tratamiento si la T4 es normal²⁶.

El hipotiroidismo puede pasar desapercibido porque puede manifestarse muy sutilmente en las personas con síndrome de Down. Debido a ello, es recomendable valorar la función tiroidea cada año, midiendo la TSH, así como los anticuerpos antitiroideos en escolares, para descartar la tiroiditis^{22,28,31}.

Cuando detectamos una TSH más alta de lo normal puede ser, por tanto, por una de las siguientes razones: hipotiroidismo (clínico o subclínico) o un problema de neuroregulación de la TSH, y probablemente deberán ser remitidos a endocrinología.

También puede aparecer hipertiroidismo inmunitario en niños y adultos con síndrome de Down, en cuyo caso los niveles de TSH de alta sensibilidad podrán estar muy bajos. Como manifestaciones clínicas encontraremos pérdida de peso, síntomas gastrointestinales e intolerancia al calor^{22,26,30}.

Por otro lado, encontramos una mayor incidencia de diabetes mellitus de tipo I (autoinmune), con una prevalencia que oscila del 1,4 al 10,6%³⁰.

1.2. TIROIDES.

1.2.1. Fisiología del tiroides.

1.2.1.1. La glándula tiroidea.

1.2.1.1.1. Embriología.

La glándula tiroides es la primera glándula endocrina que aparece durante el desarrollo embrionario (16-17 días de gestación). De origen endodérmico, se forma a partir de las bolsas faríngeas 4ª y 5ª. Las células de la glándula tiroides migran siguiendo el recorrido del conducto tirogloso hasta su posición definitiva. En el momento del nacimiento la glándula pesa 1-3 gramos, y hasta 20 gramos en el adulto³².

Aparece como una proliferación epitelial en el suelo de la faringe, entre el tubérculo impar y la cúpula, en un lugar que en una etapa ulterior corresponde al agujero ciego. Más tarde, la glándula tiroides desciende por delante del intestino faríngeo como un divertículo bilobulado. Durante esta migración, permanece conectada a la lengua por medio del conducto tirogloso, que después desaparece. Al continuar el desarrollo, la glándula tiroides desciende por delante del hueso hioides y los cartílagos laríngeos. En la séptima semana alcanza su posición definitiva delante de la tráquea, presentando un istmo estrecho en la parte media y dos lóbulos laterales. La glándula tiroides comienza a funcionar a partir del tercer mes, momento en el que pueden observarse los primeros folículos que contienen coloide³².

1.2.1.1.2. Anatomía.

Se encuentra anterior a la laringe y la tráquea, en la profundidad de los músculos esternotiroideo y esternohioideo sobre el nivel de las vértebras C5 a T1. Está formada por dos lóbulos (derecho e izquierdo) que se unen mediante el istmo, localizado sobre el segundo y tercer anillo traqueales³³.

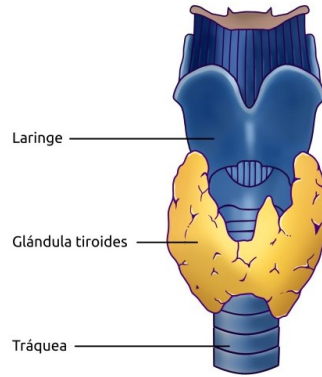


Figura 2. Anatomía de la glándula tiroidea. Fuente: Fran Pérez.

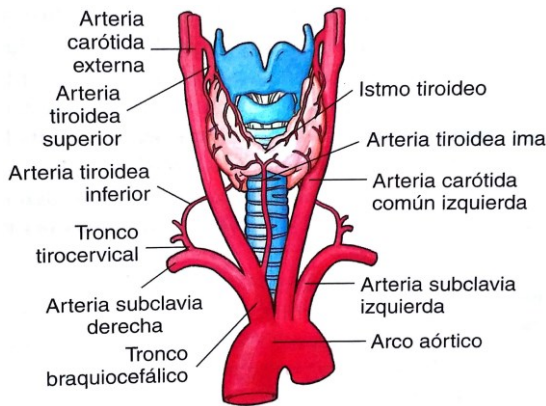


Figura 3. Irrigación arterial de la glándula tiroidea.

Fuente: Moore. *Fundamentos de Anatomía 2ª ed. 2003. Panamericana.*

La irrigación arterial corre a cargo de las arterias tiroideas superiores e inferiores, siendo la primera una rama de la carótida externa, mientras que la segunda lo es del tronco tirocervical. A su vez, ambos pares arteriales se dividen en ramas anteriores y posteriores³³.

Por lo que respecta a la **vascularización de retorno**, son tres los pares de venas tiroideas, según su localización sea superior, media o inferior. Las venas tiroideas superiores y medias drenan en las venas yugulares internas, mientras que las inferiores lo hacen en las braquiocefálicas³³.

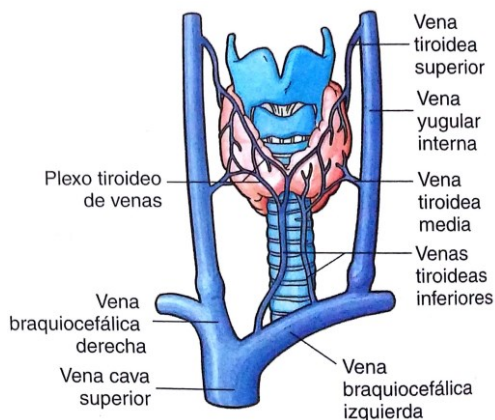


Figura 4. Irrigación venosa de la glándula tiroides.

Fuente: Moore. Fundamentos de Anatomía 2ª ed. 2003. Panamericana.

La **inervación** de la glándula tiroidea procede del sistema simpático, derivando de los ganglios simpáticos cervicales superior, medio e inferior, alcanzando la glándula junto con las arterias tiroideas. Su función principal es vasomotora³³.

Existen dos **variantes anatómicas** frecuentes que se originan a partir de restos del conducto tirogloso:

- Lóbulo piramidal, que consiste en una prominencia glandular sobre la cara superior del istmo. Su frecuencia es del 50%³³.
- Glándula tiroides accesoria, que suele situarse sobre el cartílago tiroides. Es funcionante, aunque puede no ser suficiente para mantener la función tiroidea normal tras una tiroidectomía total³³.

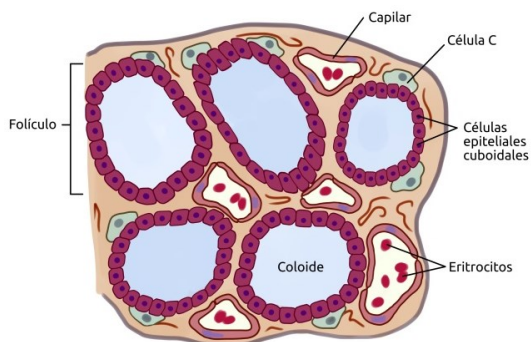
1.2.1.1.3. Histología.

La glándula está formada por folículos agrupados, cada uno de ellos con forma esférica, siendo la capa externa una monocapa de células epiteliales cuboides. En su interior alberga una cavidad central rellena de coloide, que es el almacén de tiroglobulina ³⁵.

Las células foliculares, cuboides, se encuentran unidas entre sí mediante desmosomas. En la cara celular externa existe una membrana basal gruesa que contacta con los capilares sanguíneos fenestrados y con las células C (productoras de calcitonina), mientras que la capa interna, en contacto con el coloide, presenta microvellosidades ³⁵.

Figura 5. Histología del folículo tiroideo.

Fuente: Guyton. Tratado de fisiología médica 13ª ed. 2016. Elsevier. Modificado por Fran Pérez.



1.2.1.2. Las hormonas tiroideas.

1.2.1.2.1. El yodo.

Es un oligoelemento necesario para sintetizar las hormonas tiroideas, y lo podemos ingerir a través de alimentos y agua. La cantidad necesaria para niños de hasta 6 años es de 90 microgramos diarios, siendo de 120 mcg/día para niños de 6 a 12 años y de 150 mcg/día para

niños mayores de 12 años y adultos, y su déficit crónico producirá una hipertrofia tiroidea (bocio) por déficit de función^{34,35}.

El yodo, una vez ingerido, se absorbe en el tracto gastrointestinal convertido en yoduro (I^-), siendo la concentración plasmática normal de 0,3 microgramos/dl. Posteriormente circula en el plasma, donde es captado por el tiroides para su utilización, mientras que el sobrante se excreta en la orina. Por su parte, una vez utilizado el yoduro en la formación de hormonas tiroideas, éstas son metabolizadas y liberan de nuevo el yoduro al torrente sanguíneo^{34,35}.

1.2.1.2.2. Biosíntesis de las hormonas tiroideas.

Se constituyen de dos anillos bencénicos (interno α y externo β o fenólico) unidos por un puente de oxígeno; en función de cuántos átomos de yodo estén unidos a dichos anillos, y en qué posiciones, la molécula será T4 (dos en cada anillo), T3 (dos en el anillo interno y uno en el externo) o los respectivos metabolitos^{34,35}.

La 3,5,3',5' tetrayodotironina, tiroxina o T4 es el producto mayoritario de la glándula tiroidea, mientras que la 3,5,3' triyodotironina o T3 se produce, además de en la glándula, en tejidos extratiroideos como consecuencia de la pérdida del átomo de yodo de la posición 5' en el anillo fenólico de la T4. Si, por el contrario, se pierde el átomo de yodo de la posición 5, se formará la T3 reversa (3,3',5' triyodotironina), de la que no se conocen acciones biológicas tiromiméticas^{34,35}.

1.2.1.2.2.1. Captación de yodo.

La entrada de yodo en la célula tiroidea se produce contra gradiente electroquímico debido a la presencia del cotransportador NIS ubicado en la membrana basolateral, que a través de un canal de sodio introduce el yodo en la célula, obteniéndose la energía mediante una bomba ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$. En el interior del tirocito se encuentran otros iones, con menor afinidad que el yoduro, pero que en concentraciones elevadas pueden inhibir la captación del mismo no sólo a nivel de la célula tiroidea, también en otras que concentran yoduro (glándulas salivares, mucosa gástrica, ovario...). En estas situaciones, o en aquellas personas en que los tirocitos no pueden concentrar yoduro, una ingesta mayor de yodo posibilitará que, al ser mayor la concentración, pueda entrar en la célula en cantidad suficiente para la normofunción tiroidea^{34,35}.

Posteriormente, el yoduro es transportado hacia el coloide gracias a la pendrina (PDS), cotransportador ubicado en la membrana apical.

1.2.1.2.2.2. Genes implicados en la síntesis de hormonas tiroideas.

Los genes codificadores para el NIS y la PDS se encuentran, respectivamente, en los cromosomas 19 y 7q33-31.

Por su parte, el gen que codifica para la tiroglobulina se sitúa en el cromosoma 8, y en su transcripción están involucrados los factores de transcripción *TTF1* (cr 14q13), *TTF2* (cr 9q22) y *PAX8* (cr 2q12-q14). Cabe señalar que estos mismos factores de transcripción están implicados también en la transcripción de otros genes específicos tiroideos, como el de la peroxidasa tiroidea (cr 2), el *NIS* (cr 19) y el del receptor de TSH (cr

14). Los genes que codifican para los receptores de las hormonas tiroideas α y β (*TR α* y *TR β*) están situados, respectivamente, en los cromosomas 17 y 3^{36,37}.

1.2.1.2.2.3. Síntesis de la tiroglobulina.

En condiciones eutiroideas, la tiroglobulina representa el 75% de las proteínas tiroideas, estando su síntesis regulada por la TSH. Una vez transcrito el gen que la codifica, el ARNm se traduce en el retículo endoplásmico rugoso, y el péptido resultante se glucosila en el aparato de Golgi para posteriormente ser empaquetado en vesículas exocíticas, que son expulsadas del mismo en dirección a la membrana apical para liberar su contenido al lumen folicular^{34,35}.

1.2.1.2.2.4. Yodación de la tiroglobulina (organificación del yodo).

Tras su síntesis, el yoduro captado por el tirocito se incorpora a radicales tirosilos para formar residuos de monoyodotirosina (MIT) y diyodotirosina (DIT). Para esta reacción resultan precisas tiroperoxidasa (TPO) y peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que catabolizan el yoduro a hipoyodito, produciendo agua y oxígeno libre. Una vez formado estos residuos de yodo oxidado, se incorporan a la molécula de tiroglobulina, en los radicales tirosilo. La tirosina se yoda primero a monoyodotirosina (MIT) y después a diyodotirosina (DIT). Posteriormente se produce el “acoplamiento”: se ensamblan dos residuos DIT, o uno DIT y otro MIT, formándose así 7 residuos de MIT, 5 de DIT y 2 de T4 en la misma molécula de tiroglobulina, y un residuo de T3 en una de cada tres moléculas de

tiroglobulina. Si la concentración de yoduro es baja, no se alcanza el grado de yodación de la tiroglobulina necesario para la formación de T4, ya que se forman menos residuos de DIT que de MIT, por tanto se favorece la formación de T3, que es más activa biológicamente (síntesis preferencial de T3)^{34,35}.

1.2.1.2.2.5. Liberación de las yodotironinas.

La tiroglobulina yodada, con sus residuos T3, T4, MIT y DIT, se almacena en el coloide. Cuando el tirocito es estimulado por la TSH se forman unos pseudópodos en la membrana apical que engloban porciones del coloide luminal, conteniendo tiroglobulina yodada. Estas vesículas son incluidas en el citoplasma del tirocito mediante macro y micropinocitosis y se fusionan con lisosomas, dando lugar a fagolisosomas^{34,35}.

Posteriormente migran hacia la zona basal, mientras que las proteasas hidrolizan la tiroglobulina yodada, de tal forma que la T3 y la T4 están listas para ser liberadas al torrente sanguíneo por difusión a través de la membrana

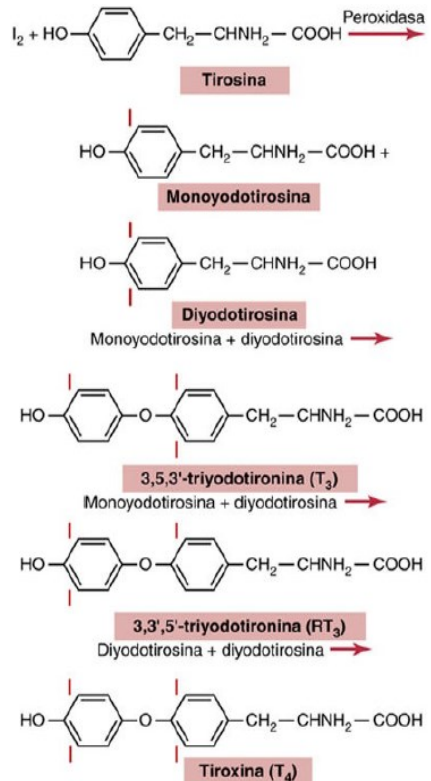


Figura 6. Química de la formación de tiroxina y triyodotironina.

Fuente: Guyton. Tratado de fisiología médica 13ª ed. 2016. Elsevier.

basolateral hacia los laterales, dada su liposolubilidad. No toda la T4 que se ha generado intracelularmente es liberada al torrente sanguíneo en forma de T4, ya que parte de la T4 se convierte en T3 gracias a la 5'-yodotironina desyodasa, que es estimulada por la TSH^{34,35}.

Por su parte, los residuos MIT y DIT no pasan al torrente sanguíneo, sino que son desyodados por la yodotirosina desyodasa para formar el aminoácido tirosina y yoduro, siendo este último reutilizado por el tirocito.

1.2.1.2.3. Transporte de las hormonas tiroideas en suero.

Una vez en el torrente sanguíneo, la T3 y la T4 son transportadas mediante proteínas específicas hasta los tejidos donde actuarán. La unión entre la hormona y su proteína transportadora obedece a las fuerzas de Van der Waals, de tal forma que entre la cantidad de hormona ligada y la libre hay un equilibrio según la ley de masas, por lo que, a mayor afinidad y concentración de la proteína transportadora, menor concentración de hormona tiroidea libre^{34,35}.

Las proteínas transportadoras son principalmente tres:

- Globulina de unión a la tiroxina (TBG): presenta gran afinidad por la T4, transportando el 70% del total. Se sintetiza en el hígado, y únicamente transporta hormonas tiroideas^{34,35}.
- Transtiretina (TTR): transporta el 10% de la T4 y además forma un complejo con la proteína transportadora de retinol. Su síntesis tiene lugar en el hígado, en las células de los islotes

pancreáticos y en las células epiteliales del plexo coroideo, la retina y el saco vitelino^{34,35}.

- **Albúmina:** transporta un 20% de T4 gracias a su extensa presencia en el organismo pese a que tiene una afinidad menor por la hormona. Además de T4, también transporta T3 y otras pequeñas moléculas hidrófobas^{34,35}.

Tabla 1: Proporción de T3 y T4 unidas a proteínas de transporte.
Fuente: Tresguerres. Fisiología humana 4ª ed. 2015. McGraw-Hill.

Proteína	% de Hna unida	
	T4	T3
TBG	68	46
TTR	20	1
Albúmina	12	53

Dada la afinidad de estas tres proteínas con la T4, la gran mayoría de esta hormona se transporta en forma ligada, siendo la proporción libre menor del 0,05% de la T4 total circulante. Por lo que respecta a la T3, todas las proteínas transportadoras tienen menor afinidad por ésta que por la T4, de tal forma que la proporción libre de T3 alcanza el 0,41% de la hormona total^{34,35}.

Tabla 2: Intervalo de normalidad de los niveles séricos de hormonas tiroideas T3 y T4 (total y libre).

Fuente: Tresguerres. Fisiología humana 4ª ed. 2015. McGraw-Hill.

	Total	Libre
T4	5-12 µg/dl	0,8-1,8 ng/dl
T3	65-170 µg/dl	0,35-0,65 ng/dl

Esta afinidad hace que, en condiciones de transporte patológicas (por hipo o hiperfunción de las proteínas transportadoras) la concentración libre de hormonas tiroideas no se vea afectada aunque la concentración de hormona total sí que esté alterada, de ahí que a nivel clínico sea más útil medir la fracción libre que la fracción total.

Debido a la gran afinidad que presentan las proteínas transportadoras por las hormonas tiroideas, la liberación de éstas a nivel tisular es lenta. Ocurre lo mismo cuando, una vez en las células diana, las hormonas se unen a proteínas intracelulares, por lo que se utilizan con lentitud^{34,35}.

1.2.1.2.4. Regulación de la función tiroidea.

Se lleva a cabo mediante mecanismos extrínsecos (principalmente, la acción de la hormona TSH) e intrínsecos (autorregulación).

1.2.1.2.4.1. TRH, TSH y sus receptores.

La TRH es una hormona peptídica de tres aminoácidos que se sintetiza en los núcleos paraventriculares del hipotálamo y se secreta en la eminencia media. Posteriormente es transportada por los vasos portales hipotalámicos hipofisarios hasta la adenohipófisis, donde se une a receptores de membrana (TRH-R) acoplados a proteínas G en las células tirotróficas, produciendo un aumento en la síntesis y secreción de TSH^{34,35}.

Por su parte, la TSH es una hormona glucoproteica que se libera por las células tirotrópicas de la adenohipófisis, siendo su liberación estimulada por la hormona liberadora de tirotrópica o TRH. Se compone de las cadenas α y β , que tienen que estar unidas para que la hormona pueda ser funcional. La cadena α es idéntica a la de las hormonas LH, FSH y hCG, mientras que la cadena β es reconocida por su receptor en la membrana del tirocito^{34,35}.

La función de la TSH es, en esencia, estimular la secreción de las hormonas yodadas. Actúa aumentando la captación de yodo, la síntesis de tiroglobulina, su yodación y la reacción de acoplamiento, así como la endocitosis de la tiroglobulina yodada y su proteólisis, con la consiguiente liberación de las hormonas.

La expresión de los genes que codifican las subunidades α y β de la TSH es regulada de manera negativa por la T3, que se produce localmente a partir de T4. Debemos recordar que ante una ingestión insuficiente de yodo ocurre una disminución más acusada de la producción de T4 que de T3, por la síntesis preferencial de T3. Por tanto, el mecanismo de retroalimentación negativo permite poner en marcha una respuesta compensadora de la glándula tiroides antes de que la disminución hormonal afecte a los tejidos^{34,35}.

Así, en situaciones de hipotiroidismo se produce una elevación del nivel del ARNm de la pro-TRH en los núcleos paraventriculares del hipotálamo (aumentará la síntesis de TRH y, por tanto, la TSH, en un intento por formar más T3 y T4), mientras que en el hipertiroidismo se produce una disminución de la expresión de dichos genes, con la consecuente disminución de la TSH.

La gran sensibilidad del mecanismo de retroalimentación negativa entre tiroides e hipófisis es de enorme utilidad clínica, ya que en situaciones de insuficiencia de T4 se detecta un aumento considerable de los niveles séricos de TSH, incluso cuando la T3 está dentro de límites normales y aún no se padecen los síntomas de hipotiroidismo^{34,35}.

El receptor de TSH pertenece a la familia de receptores acoplados a proteínas G heterotriméricas y está constituido por dos subunidades, A y

B, unidas por puentes disulfuro. La subunidad A es extracelular, y reconoce la subunidad B de la TSH. El receptor interacciona con *Gs* para activar la vía del AMPc, o con *Gq* para estimular la vía de la fosfolipasa C. La activación de la vía del AMPc induce la fosforilación de proteínas nucleares que activan la transcripción de determinados genes diana, como el *NIS*, gracias a la unión a secuencias reguladoras de los mismos³⁴.

Los anticuerpos pueden interferir en esta regulación tanto aumentándola como inhibiéndola. En el primer caso se unen al receptor desplazando a la TSH, por lo que, dado que no están sometidos a la regulación hipofisis-tiroidea, el estímulo glandular es continuo pese a que el nivel de hormonas yodadas aumenta y la TSH se frena. En el lado opuesto, pueden producirse anticuerpos que bloquean la unión de la TSH a su receptor, pero éstos no son capaces de activar la vía del AMPc, por lo que disminuye la actividad tiroidea^{34,35}.

1.2.1.2.4.2. Regulación de la síntesis y secreción de TSH.

La regulación de la actividad secretora de la glándula por el sistema hipotálamo-hipofisis-tiroidea permite la respuesta de todo el organismo a estímulos que proceden del mundo exterior o a ciertos cambios metabólicos, al aumentar o disminuir las cantidades de T3 y T4 asequibles a todos los tejidos.

El principal control supresor de las células tirotropas adenohipofisarias corresponde a las hormonas tiroideas (servomecanismo negativo), cuyo aumento frena la secreción de TSH al inhibir la formación

de las subunidades α y β de la misma. Por el contrario, en caso de deficiencia de las mismas, esa supresión disminuye y, por tanto, se estimula la síntesis y secreción de TSH. En el efecto supresor está implicada la T3, ya que es ésta la encargada de interaccionar con el receptor nuclear de las células tirotropas, de tal forma que cuando disminuye la disponibilidad de T4 para ser convertida en T3, disminuye el efecto inhibitor y, por tanto, aumenta la disponibilidad de TSH^{34,35}.

Otros factores, desde neurotransmisores hasta hormonas hipotalámicas (dopamina, somatostatina...), pueden influir en la regulación de la función tiroidea, pero con menor eficacia. De igual forma, algunas hormonas, como los estrógenos y los glucocorticoides, afectan a la síntesis de TSH en la célula tiroidea.

1.2.1.2.4.3. Autorregulación tiroidea.

Con el objetivo de minimizar los efectos de un aumento brusco en la disponibilidad de yodo, el tiroides puede regular la cantidad del mismo que capta, y la cantidad de hormonas tiroideas que sintetiza, a través de la disminución de la síntesis de AMPc en respuesta a la TSH, con lo que disminuye la síntesis y yodación de la tiroglobulina (efecto Wolff-Chaikoff)^{34,35}.

Así, ante un aumento brusco de la disponibilidad de yodo, el tirocito puede reducir el transporte del yoduro, evitándose un hipertiroidismo inicial por un exceso de yodo, o un hipotiroidismo posterior por un bloqueo continuo de la respuesta a la TSH.

1.2.1.2.5. *Metabolismo y eliminación de las hormonas tiroideas.*

1.2.1.2.5.1. Vías de metabolización.

Las hormonas T3 y T4 de los tejidos pueden seguir diferentes vías de metabolización, siendo la principal, pero no la única, la desyodación. Pueden metabolizarse mediante la formación de glucurón- y sulfato-conjugados a partir del anillo fenólico (hígado y riñón), o bien a través de la desaminación o descarboxilación en la cadena de la alanina. En el caso de la glucuronización y la sulfatación, los metabolitos se excretan, respectivamente, a bilis y orina; en el primer caso pueden hidrolizarse para volver a formar T3 y T4 o excretarse en las heces. Esto tiene importancia en el caso de alteraciones de reabsorción o alteraciones del tracto gastrointestinal^{34,35}.

1.2.1.2.5.2. Desyodación en cascada.

Es la vía más importante de metabolización. De los procesos de desyodación se encargan las desyodasas, que tienen distinta predominancia según el tejido, de tal forma que la desyodasa I (DI) se encuentra en hígado, riñón y tiroides, la desyodasa II (DII) en el SNC y la desyodasa III (DIII) en SNC y placenta.

La pérdida de un átomo de yodo en el anillo fenólico externo (5') de la T4 da lugar a la T3 gracias a las desyodasas I y II, lo que supone un mecanismo de activación, ya que la T3 tiene de 10 a 20 veces más probabilidades de interactuar con el receptor. De esta forma se sintetiza el 80% de la T3 necesaria en el organismo, mientras que el otro 20% es

sintetizada y excretada como tal por el tirocito a partir de la tiroglobulina, como ya se ha explicado^{34,35}.

En cambio, la DIII produce la pérdida del átomo de yodo en el anillo interno (5), originando la rT3, que es una hormona inactiva. Tras esto, pueden producirse desyodaciones sucesivas que darán lugar a residuos de tironina libres de yodo.

Así pues, existe una regulación muy selectiva de la síntesis de T3 a partir de la desyodación de T4 en diversos tejidos, por las características de las enzimas desyodasas en determinados tipos celulares, lo que explica que responda de forma diferente ante un mismo estímulo. Por ejemplo, en el hipotiroidismo disminuye la actividad de la desyodasa DI del hígado y riñón, al reducirse los niveles de T3 circulantes, pero en el cerebro aumenta la actividad de la desyodasa DII, lo que incrementa la conversión de T4 en T3 y disminuye la actividad de la DIII, dando como resultado una concentración intracerebral de T3 mucho más alta de la que se podría suponer por los bajos niveles circulantes de T3^{34,35}.

1.2.1.2.5.2.1. Importancia de la desyodación en cascada.

Debido a la capacidad de regulación en ambas direcciones (activación e inhibición), cada tejido puede adecuar la cantidad de la forma hormonal activa (T3) en función de sus necesidades, y modificarla a lo largo de la vida (por ejemplo, en el cerebro en los períodos fetal y perinatal). Así, la regulación de la actividad secretora por el eje TRH-TSH

permite la respuesta de todo el organismo a estímulos (metabólicos o externos), aumentando o disminuyendo la cantidad de T3 y T4 disponibles en todos los tejidos, mientras que la regulación selectiva de la desyodación permite un sistema de regulación más preciso e individualizado, que responde a las necesidades de cada tipo celular^{34,35}.

1.2.1.2.6. Efectos y función de las hormonas tiroideas.

Resulta difícil resumir todos los efectos de las hormonas tiroideas, pero en términos generales su acción se produce en SNC, hígado, riñón, músculo esquelético y cardíaco, así como tejido adiposo y hueso. Tienen efectos morfogénicos, y juegan un importante papel en los procesos de crecimiento, diferenciación y desarrollo. Además, regulan procesos metabólicos (termogénesis, consumo de oxígeno (O₂), balance mineral y síntesis y metabolismo de principios nutricionales)³⁴.

1.2.1.2.6.1. Mecanismo de acción.

La mayor parte de las acciones de las hormonas tiroideas se ejerce a nivel genómico, mediante la activación o inhibición de la transcripción. Esto se debe a la interacción de T3 con receptores del núcleo celular, que son factores de transcripción. Estos receptores tiroideos son proteínas monoméricas codificados por los genes *TRα* y *TRβ*, que presentan varios dominios funcionales., siendo los más importantes el dominio de unión a ADN y el dominio de unión a ligando. En total se originan cuatro receptores, de tal forma que del *TRα* el único que une ADN y que, por

tanto, es efectivo es el $TR\alpha_1$, mientras que del $TR\beta$ se producen tres receptores efectivos: $TR\beta_1$, $TR\beta_2$ y $TR\beta_3$. La expresión de cada receptor depende de los distintos tejidos, siendo más frecuente en cerebro, cerebelo y hueso el $TR\alpha_1$. Por su parte, en el hígado y la cóclea predomina el $TR\beta_1$, en la hipófisis y la retina el $TR\beta_2$, y en el corazón, $TR\beta_1$ y $TR\alpha_1$ en proporción similar³⁴.

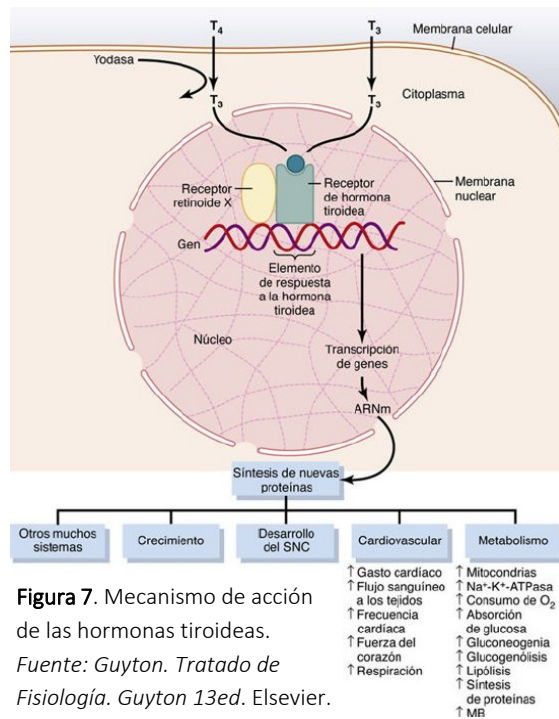


Figura 7. Mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

Fuente: Guyton. Tratado de Fisiología. Guyton 13ed. Elsevier.

Los receptores de T_3 interactúan de forma específica con secuencias del gen regulado, denominadas elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE), lo que produce una desrepresión y activación de la expresión génica, mientras que la unión entre los receptores y los genes en ausencia de T_3 produce represión³⁴.

Estas reacciones son dependientes de proteínas correguladoras, que pueden ser coactivadoras y correpresoras en función de si producen acetilación o desacetilación de la cromatina. En el segundo caso (ausencia de hormona tiroidea) se produce desacetilación, de tal forma que la cromatina permanece compacta y no se transcribe. Por el contrario, la unión de T3 induce un cambio que obliga a la disociación de los correpresores^{34,35}.

1.2.1.2.6.2. Funciones de las hormonas tiroideas.

1.2.1.2.6.2.1. Acciones metabólicas.

Aumentan la tasa metabólica basal ya que estimulan las reacciones anabólicas (ante niveles normales de hormonas tiroideas) y catabólicas (cuando éstas están aumentadas), actuando en las vías de metabolización de lípidos, carbohidratos y proteínas³⁴.

Metabolismo de lípidos.

En cantidades normales, las hormonas tiroideas favorecen la lipogénesis, concretamente de triglicéridos, por el hígado, mientras que cuando los niveles de T3 son elevados se aumenta la tasa de lipólisis³⁴.

Metabolismo de carbohidratos.

Se favorece la gluconeogénesis hepática por incrementar la disponibilidad de aminoácidos, glicerol y las enzimas implicadas (Fosfoenolpiruvato carboxiquinasa, Piruvato carboxilasa y Glucosa 6

fosfato deshidrogenasa). Asimismo, aumenta la absorción intestinal de carbohidratos; sin embargo, no se aprecia un ascenso de la glucemia, ya que el páncreas también aumenta la producción de insulina³⁴.

Metabolismo de proteínas.

Aunque se favorece la síntesis proteica, ante niveles elevados de T3 se incrementa en mayor medida la proteólisis del músculo esquelético, por lo que predomina una pérdida neta de proteínas musculares³⁴.

Metabolismo de colesterol.

Dado que aumenta la síntesis de receptores de LDL, disminuye la concentración de LDL circulante³⁴.

Termogénesis.

La T3 estimula la transcripción de los genes para las subunidades α y β de las bombas de Na^+ y K^+ en la mayoría de los tejidos, con lo que aumenta su actividad y por tanto se utiliza mayor cantidad de ATP, se consume O_2 y se genera calor³⁴.

Por otro lado, se facilita la termogénesis en el tejido adiposo pardo por desacoplamiento de la fosforilación oxidativa mediante la proteína desacoplante mitocondrial termogenina (UCP), produciéndose calor sin generar ATP³⁴.

Por último, el exceso de hormonas tiroideas aumenta la sensibilidad de los tejidos a las catecolaminas, porque aumenta la expresión de los receptores β adrenérgicos. Esto produce una elevación de la actividad metabólica y, por tanto, se genera calor³⁴.

1.2.1.2.6.2.2. Acciones sobre el SNC.

Influyen en el desarrollo del cerebro a partir del segundo trimestre de gestación, momento en el que aparecen los receptores de T3. Concretamente, la T3 regula los procesos de mielinización actuando sobre la diferenciación de oligodendrocitos y la expresión de los genes de mielina. Asimismo, controlan el número y la distribución de espinas dendríticas, con importancia en transmisión sináptica. También regulan la formación del árbol dendrítico de las células de Purkinje, así como la morfogénesis de la cóclea.

Las hormonas tiroideas afectan también a la reacción de los reflejos de estiramiento, de tal forma que se aprecia una hiperreflexia en pacientes con hipertiroidismo, y una hiporreflexia en aquellos que presentan hipotiroidismo³⁴.

1.2.1.2.6.2.3. Efectos sobre el crecimiento.

Estimulan el crecimiento lineal, el desarrollo y la maduración ósea.

- La T3 aumenta la secreción adenohipofisaria de GH, aumentando la producción hepática de IGF-I, y se promueve

el incremento de la actividad de los condrocitos en la placa de crecimiento del hueso³⁴.

- Con niveles normales de hormonas tiroideas se promueve la actividad osteoblástica, así como la fusión de las placas óseas y la maduración del hueso. Ante niveles altos de hormonas tiroideas, en cambio, se favorece la reabsorción ósea³⁴.
- Facilitan la erupción dental.

1.2.1.2.6.2.4. Sistema reproductivo.

Actúan de forma indirecta a través de la acción adenohipofisaria que regula la secreción de gonadotrofinas, y de forma directa sobre el ovario y las células de Sertoli, con lo que participan en el ciclo ovárico. Además, en el varón fomenta la espermatogénesis³⁴.

1.2.1.2.6.2.5. Sistema cardiovascular.

Contribuyen a facilitar la contracción, la presión arterial sistólica y el gasto cardíaco gracias a la expresión de los genes que codifican para la cadena pesada de la miosina α .

En cambio, niveles elevados de hormonas tiroideas aumentan la termogénesis, que activa mecanismos de disipación de calor como la vasodilatación cutánea, disminuyendo así la resistencia periférica total y, por tanto, la presión arterial diastólica³⁴.

1.2.1.2.6.2.6. Otras funciones.

- Riñón: aumento de la diuresis de forma indirecta, debido al aumento del gasto cardíaco, el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular.
- Estimulación, de forma directa e indirecta, de la eritropoyesis.
- Aumento de la frecuencia respiratoria, producido por el incremento en el consumo de O₂ y la consiguiente formación de CO₂, que hace necesario el aumento de la frecuencia respiratoria para poder lavar el CO₂.
- Aumento de la motilidad digestiva, que explica las alteraciones del tránsito gastrointestinal producidas por el déficit de hormonas tiroideas (estreñimiento) o su exceso (diarrea)^{34,35}.

1.2.2. Fisiopatología del tiroides.

1.2.2.1. Bocio.

Es el aumento de volumen de la glándula tiroidea y la patología tiroidea más frecuente (3-6% de la población pediátrica³⁸). Puede ser difuso o nodular, y se produce por^{39,40}:

UIMS.	
Grado	Características
0	No palpable
1	Palpable pero no visible
2	Visible y palpable

- Estimulación: por aumento crónico de TSH, acción de otros factores de crecimiento como GH, β-hCG, insulina o IGF-1, o por la presencia de anticuerpos antirreceptor de la TSH (que producen asimismo estimulación funcional).

- Inflamación: tiroiditis autoinmune de Hashimoto.
- Infiltración: leucemias, histiocitosis y amiloidosis.

1.2.2.1.1. Diagnóstico.

Ante la sospecha de bocio debe iniciarse el estudio con la historia clínica y la exploración física para confirmar la presencia de bocio y del estado funcional (hipotiroidismo, hipertiroidismo o eutiroidismo).

Asimismo, puede utilizarse una serie de pruebas de imagen que nos ayudan a caracterizar al bocio³⁹:

- **Determinación de hormonas tiroideas**: T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos.
- **Ecografía tiroidea**: nos permite valorar la ecogenicidad, el tamaño y la presencia o no de nódulos tiroideos, así como su naturaleza (sólida o quística). En este aspecto, su limitación radica en que no permite distinguir entre nódulos benignos y malignos.
- **Gammagrafía**: informa sobre la situación, tamaño y morfología de la glándula pero también nos da datos sobre la funcionalidad de la misma gracias al patrón de distribución del isótopo radiactivo (Tc 99 preferiblemente).
- **PAAF o biopsia**: nos permite realizar un estudio anatomopatológico o citológico en caso de plantearse dudas diagnósticas.

1.2.2.1.2. Bocio difuso.

El bocio difuso suele ser benigno, y puede producir alteraciones funcionales o no. Puede apreciarse bocio benigno (eutiroideo), puberal (más frecuente en niñas durante el desarrollo puberal), endémico (relacionado con el déficit de yodo, se define como tal cuando lo presenta más del 10% de una población o del 20% de los niños o adolescentes), familiar (por trastornos de la hormonogénesis, normalmente tienen herencia autosómica recesiva), neonatal (puede ser hiper o hipotiroideo y suele detectarse en torno a la semana 32 de gestación), y secundario (a fármacos, alimentos, otras sustancias e incluso fenómenos autoinmunitarios)³⁹.

1.2.2.1.3. Bocio nodular.

Son masas tiroideas con distinta consistencia a la del resto de la glándula, pudiendo acompañarse o no de bocio difuso. Su frecuencia suele ser mayor en las niñas, y el contenido puede ser quístico o sólido: en este último caso los nódulos pueden ser benignos o malignos. Para determinar si un nódulo tiroideo es benigno, debemos utilizar pruebas complementarias, teniendo gran importancia la PAAF y la gammagrafía, ya que la primera nos permite el estudio citológico, mientras que la segunda los clasifica en nódulos calientes, con gran captación de isótopo radiactivo (funcionantes, predominantemente benignos) y fríos o hipofuncionantes, que captan poco isótopo y son malignos hasta en un 50%³⁹.

1.2.2.1.4. *Tratamiento.*

Debemos intentar que el tratamiento sea etiológico, pero no siempre es posible^{39,40}.

- Bocio simple hipotiroideo y, según determinados autores, también en el normofuncionante: tratamiento sustitutivo.
- Bocio endémico: debemos asegurar una alimentación con cantidad suficiente de yodo, que cubra las necesidades, a ser posible, de forma preventiva. Una vez instaurado el bocio, será necesario, además de replecionar el déficit, instaurar tratamiento sustitutivo con levotiroxina.
- Adenoma hiperfuncionante (nódulo caliente): tiroidectomía subtotal.
- Adenoma no funcionante (frío) o con dudas en el diagnóstico: biopsia e intervención quirúrgica.
- Bocio multinodular: tiroidectomía total.

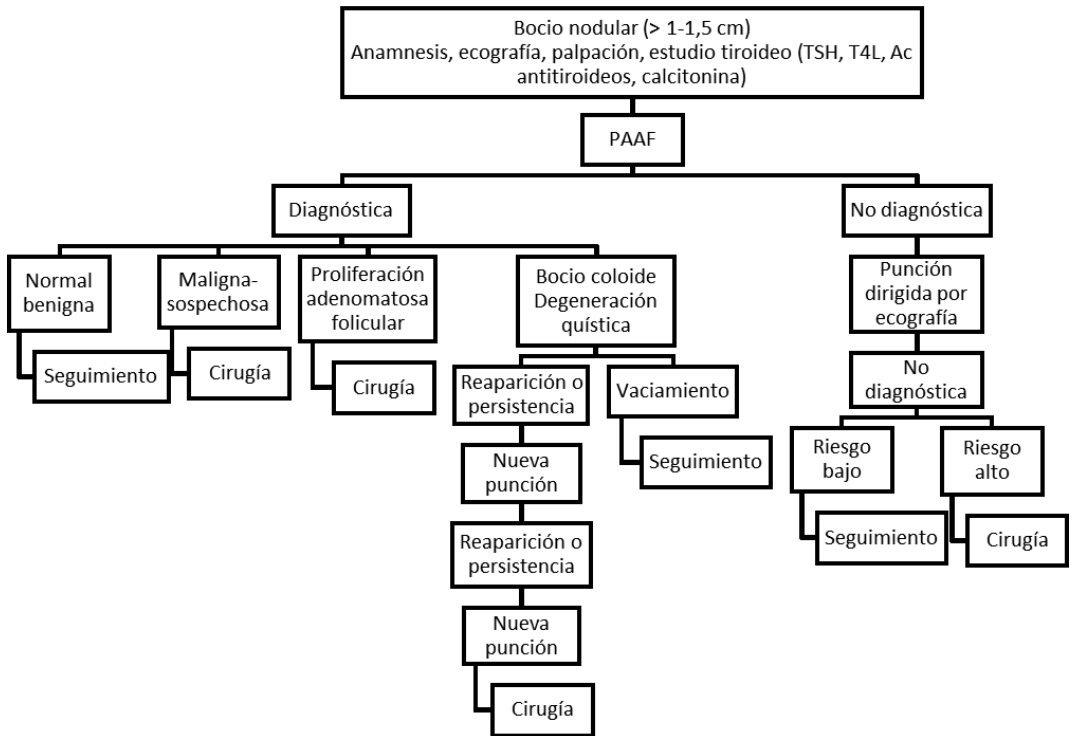


Figura 8. Algoritmo diagnóstico del bocio.

Fuente: Mayayo et al. Enfermedad Tiroidea. An Pediatr Contin. 2006.

1.2.2.2. Hipotiroidismo.

Disminución de la actividad de las hormonas tiroideas, que puede estar producida por alteraciones en su síntesis, metabolismo o transporte, por una resistencia a las mismas o por una anomalía en la regulación tiroidea⁴¹.

El hipotiroidismo se divide en congénito (transitorio o permanente) y adquirido. En función de su origen, el hipotiroidismo puede ser primario (origen en la glándula tiroidea), secundario (origen hipofisario), terciario (origen hipotalámico) o periférico (por disminución de la acción hormonal)^{40,41}.

1.2.2.2.1. Hipotiroidismo congénito.

Conjunto de alteraciones que producen hipofunción tiroidea y que se puede detectar en la primera etapa de la vida. Su impacto sobre la calidad de vida de los afectados ha disminuido mucho desde que se diagnostica de forma precoz en los programas de cribado neonatal, siendo su incidencia de 1/3.000-4.000 recién nacidos³⁹.

1.1.2.2.1.1. Tipos.

1.1.2.2.1.1.1. HTC primario permanente.

Disgenesias tiroideas: agenesias, ectopia, hipoplasia.

El hipotiroidismo congénito primario permanente se produce principalmente debido a disgenesias tiroideas^{41,42} tales como la agenesia, hipoplasia, disgenesia o ectopia, que impiden de forma total o parcial la adecuada función tiroidea. Su etiopatogenia depende de factores genéticos, ambientales e inmunitarios, presentándose habitualmente de forma esporádica, aunque en ocasiones pueden asociarse a mutaciones (más frecuentemente en los genes *NKX2.1*, *NKX2.5*, *FOXE1* y *PAX8*); en estos casos se suelen asociar a otras malformaciones³⁶.

Tabla 4: Disgenesias tiroideas. Defectos moleculares conocidos.

Fuente: *Mayayo et al. Enfermedad Tiroidea. An Pediatr Contin. 2006..*

	<i>TSH-R</i>	<i>Pax 8</i>	<i>TTF 2</i>	<i>NKX2.1</i>
Expresión	Tiroides ¿Hipófisis? ¿Hipotálamo? ¿Tejido adiposo?	Tiroides Cerebro medio y posterior Riñón	Tiroides Hipófisis anterior	Cerebro frontal Hipófisis
Fenotipo tiroideo	Hipoplasia Tiroides normal	Hipoplasia/ectopia Rudimentos quísticos Tiroides normal	Agenesia	Agenesia Hipoplasia Tiroides normal
Fenotipo tiroideo	HTC moderado o grave Hipertirotropinemia	HT leve o grave	HT grave	HT moderado o grave Hipertirotropinemia
Manifestación asociada		Defecto de desarrollo de los riñones	Paladar hendido Epiglotis bífida Atresia de coanas Pelo erizado	Coreoatetosis Distrés Inf. pulmonares Retraso mental
Herencia	AR	AD	AR	AD

Dishormonogénesis.

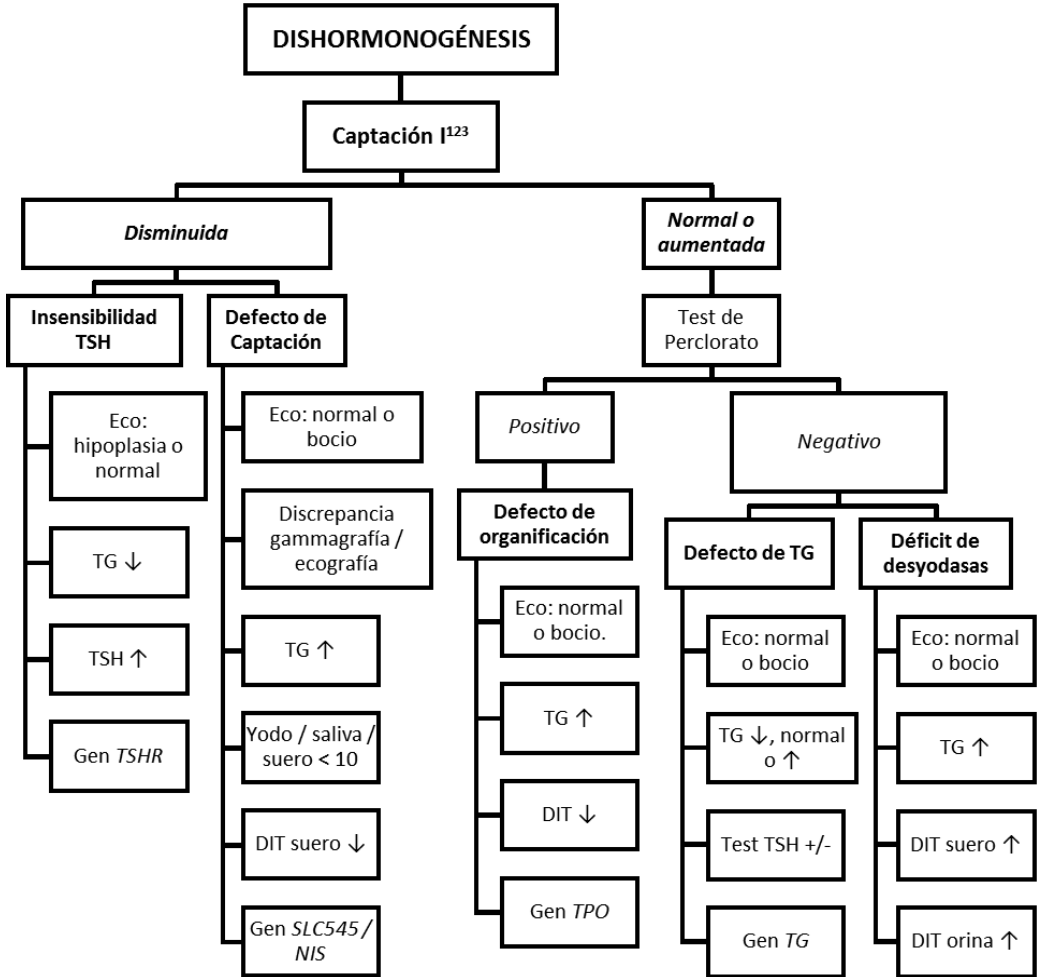


Figura 9. Algoritmo diagnóstico de la dishormonogénesis.
 Extraído de Mayayo et al. *Enfermedad Tiroidea. An Pediatr Contin.* 2006.

Aproximadamente el 20% de los hipotiroidismos congénitos se debe a la dishormonogénesis, con dificultades para sintetizar hormonas funcionantes, o sus precursores, por errores en alguno de los pasos, por lo que la clínica es heterogénea y el momento de aparición, variable³⁹.

1.1.2.2.1.1.2. Hipotiroidismo congénito hipotálamo-hipofisario.

Se debe a ausencia de estímulo hipotálamo-hipofisario sobre la glándula tiroidea, en ocasiones debido al déficit aislado de TSH, que a su vez puede ser esporádico o por mutaciones en los genes del receptor de TSH o de la subunidad β de la TSH^{40,41}.

1.1.2.2.1.1.3. Hipotiroidismo congénito periférico.

Síndrome de resistencia reducida a las hormonas tiroideas.

Se produce por anomalías en el lugar de acción hormonal o en el receptor β de T3 (THR-B), lo que implica una pérdida (total o parcial) de respuesta de los tejidos. No se detecta en el cribado neonatal. Se aprecian valores séricos elevados de T3 y T4, y TSH normal o elevada (en lugar de inhibida por retroalimentación negativa). Esto está compensado con la resistencia, con lo que el resultado no supone una alteración de la función en la mayoría de los casos, si bien algunos pueden presentar clínica, en cuyo caso las manifestaciones dependerán de la distinta expresión de los receptores TR α 1 y TR β en los diferentes tejidos, llegando a parecer contrarias. Así, la repercusión es distinta en el hígado (predomina TR β y, por tanto, las manifestaciones serán las típicas de hipotiroidismo) que en

el corazón (predomina TR α 1 y la sintomatología cardíaca será similar a la situación de hipertiroidismo)^{40,41}.

Alteraciones en el transportador de membrana.

Presenta herencia ligada a X, por lo que sólo aparece en varones, y afecta al transporte celular de las hormonas tiroideas. Se manifiesta con elevación de T3 pero valores normales o disminuidos de T4, y síntomas neurológicos graves y progresivos, con poca clínica hipotiroidea sistémica^{40,41}.

Defecto en el metabolismo de las hormonas tiroideas.

Se presenta con valores de T4 elevados, disminuidos de T3, altos de rT3 y TSH ligeramente elevada, por un defecto en las deydinasas^{40,41}.

1.1.2.2.1.1.4. Hipotiroidismo congénito transitorio.

- **Déficit de yodo:** sobre todo en recién nacidos prematuros. Es la más frecuente.
- **Iatrogénico:** por exceso de yodo o por fármacos antitiroideos.
- **Inmunológico:** por el paso transplacentario de anticuerpos antitiroideos (antitiroglobulina, antimicrosomales y bloqueantes del receptor de la TSH) desde la madre. En la gammagrafía puede parecer que se trata de una agenesia,

porque los anticuerpos bloquean todo el isótopo, hasta que los valores de éstos disminuyen.

- **Genético:** herencia en el gen *DUOXA2*.

1.1.2.2.1.2. Clínica.

1.1.2.2.1.2.1. Recién nacido.

Los síntomas más frecuentes son somnolencia, dificultades en la alimentación, estreñimiento, estridor, ictericia neonatal y llanto ronco, y como signos podemos encontrar hipotermia, bradicardia, hipotonía, fontanela posterior abierta y anterior amplia, xerosis cutánea, macroglosia, hernia umbilical y facies tosca. Puede además aparecer bocio, y a veces se asocian otras malformaciones, en especial cardíacas^{40,41}.

1.1.2.2.1.2.2. Lactante y niño.

Lo más llamativo es el retraso del crecimiento, así como la afectación neurológica. Las extremidades, manos y dedos son cortas (hipocrecimiento disarmónico) y las alteraciones neurológicas variables (hiperreflexia, paraparesia espástica, temblor, convulsiones, hipertonía). De igual forma que en el neonatal, encontramos una facies característica, con macroglosia, respiración

Tabla 5: Índice de Letarte para el cribado clínico de HTC. Fuente: *Argente. Manual de Endocrinología pediátrica 2ª ed. 2014. Ergón.*

Índice de Letarte	Puntos
Problemas de alimentación	1
Estreñimiento	1
Inactividad	1
Hernia umbilical	1
Macroglosia	1
Piel moteada	1
Piel seca	1,5
Fontanela posterior >5 cm ²	1,5

ruidosa y llanto ronco, cuello corto y xerosis cutánea, entre otras manifestaciones. En el cribado clínico del hipotiroidismo congénito se utiliza el índice de Letarte; si el recién nacido obtiene una puntuación superior a 4 se considera hipotiroidismo congénito probable^{40,41}.

1.1.2.2.1.3. Diagnóstico.

1.1.2.2.1.3.1. Cribado neonatal.

Se realiza tomando una muestra de sangre capilar con papel de filtro, en las primeras 48-72 horas de vida, y se mide la TSH y, en caso de alteración, la T4 libre, de ahí que los casos de hipotiroidismo central puedan no detectarse. Los falsos positivos ocurren, principalmente, cuando la muestra se toma antes de las 48 horas de vida, y los falsos negativos pueden observarse en grandes prematuros o en neonatos enfermos, en los que el ascenso de TSH se produce entre las 2 y las 6 semanas tras el nacimiento⁴².

1.1.2.2.1.3.2. Otras pruebas.

Por lo que respecta a las pruebas de imagen, podemos valernos de la ecografía, para valorar la morfología, y de la gammagrafía tiroidea, que determina la ausencia o no de glándula y la presencia de ectopias^{40,41}.

Además, debemos realizar estudio oftalmológico, potenciales auditivos periódicos y un seguimiento neuropsicológico estrecho en los casos en los que detectemos hipotiroidismo. En la medida de lo posible, en los casos de sospecha de dishormonogénesis hay que intentar establecer

en qué fase se encuentra el déficit, para lo que podemos medir los distintos metabolitos en plasma y orina^{40,41}.

1.1.2.2.1.4. Tratamiento.

Se debe instaurar de forma precoz, preferiblemente antes de los 7-15 días de vida, en forma de levotiroxina sódica, a dosis suficiente como para que los valores de T4 se encuentren en el límite alto y los de TSH en el bajo durante la época de lactante. Posteriormente se deben seguir controles estrechos, que se irán espaciando a los 3 años, momento en el que se puede plantear una retirada de cuatro semanas de duración para comprobar si la situación de eutiroidismo se mantiene o no, en cuyo caso se reinstauraría el tratamiento sustitutivo^{40,41}.

1.1.2.2.2. *Hipotiroidismo adquirido.*

1.1.2.2.2.1. Etiología.

Hipotiroidismo primario.

- Por déficit de yodo.
- Tiroiditis (aguda, subaguda, crónica o de Riedel, crónica autoinmune).
- Exposición a depresores de la función tiroidea (fármacos o alimentos).

- Enfermedades infiltrativas (histiocitosis, amiloidosis, leucemias).
- Iatrogenia por ablación (quirúrgica, radioterápica o por yodo radiactivo).
- Enfermedades mitocondriales.
- Hemangioma.

Hipotiroidismo hipotálamo hipofisario.

- Adenomas hipofisarios.
- Cirugía, traumatismos o radioterapia.
- Tumores cerebrales con afectación hipotálamo-hipofisaria.
- Enfermedades infecciosas del SNC.
- Enfermedades infiltrativas o granulomatosas.
- Hipofisitis autoinmune.
- Fármacos.

Hipotiroidismo subclínico.

Es un cuadro de insuficiencia tiroidea leve que se caracteriza por una TSH moderadamente aumentada con T4 libre dentro de la normalidad, y que no asocia manifestaciones clínicas⁴⁰⁻⁴².

1.1.2.2.2. Clínica.

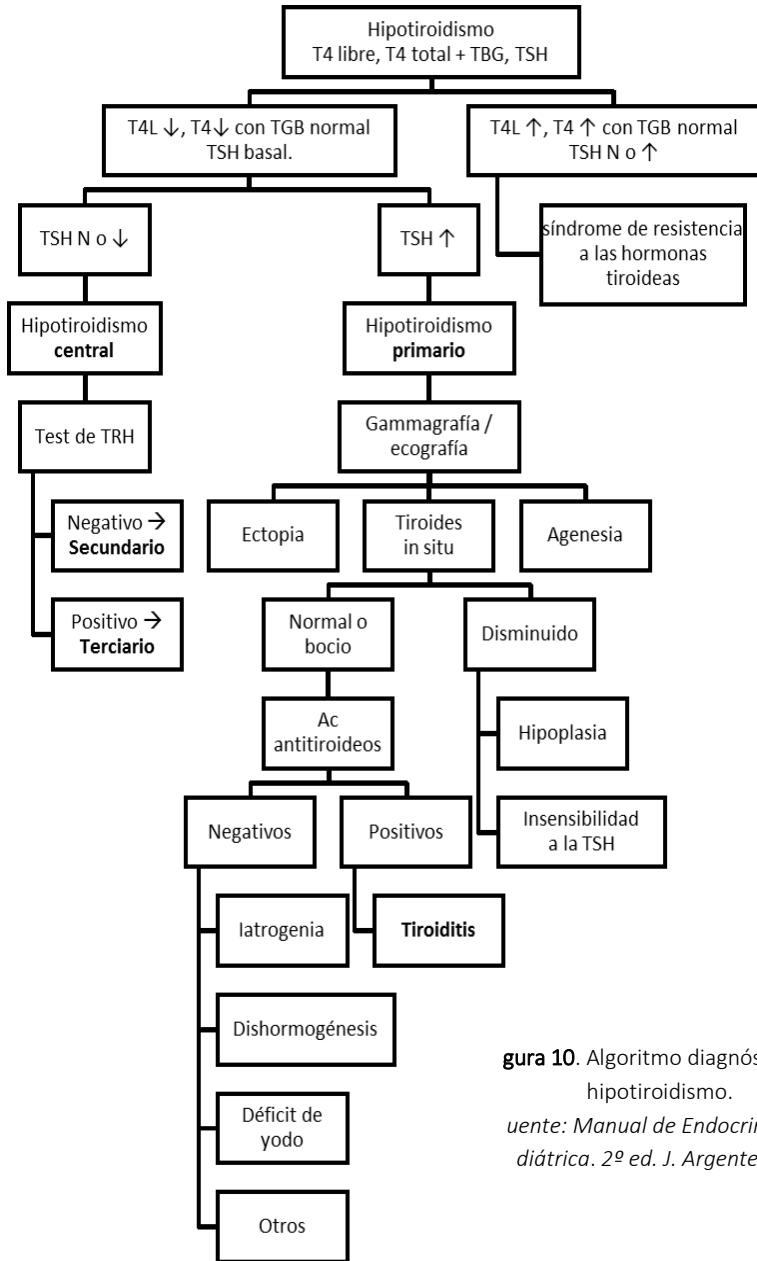
Las manifestaciones clínicas, al igual que la etiopatogenia, son similares a las descritas en el hipotiroidismo congénito: retraso del crecimiento, alteraciones mentales, bocio, alteraciones en el aspecto del paciente (facies abotargada, xerosis, etc.). Además, aparece aumento de peso secundario a mixedema, así como alteraciones en el desarrollo^{40,41}.

1.1.2.2.3. Diagnóstico.

Además de los métodos de estudio ya referidos, en estos casos se debe realizar una radiografía de carpo con el objetivo de valorar si existe un retraso en la maduración ósea⁴¹.

1.1.2.2.4. Tratamiento.

De igual forma que en el hipotiroidismo congénito, el adquirido se trata con levotiroxina sódica, con comprobaciones periódicas para el ajuste de dosis. El hipotiroidismo subclínico, según la mayoría de autores, no se trata salvo que la TSH aumente demasiado o se convierta en un hipotiroidismo verdadero (por presencia de clínica o de disminución de T4 libre)^{41,42}.



gura 10. Algoritmo diagnóstico del hipotiroidismo.
uente: Manual de Endocrinología diátrica. 2º ed. J. Argente. Ergón

1.1.2.2.3. Tiroiditis.

Su principal característica es la desestructuración del folículo tiroideo. Pueden ser secundarias a agentes infecciosos (víricos o bacterianos) o a fenómenos inmunológicos, que se detallarán a continuación.

1.1.2.2.3.1. Tiroiditis aguda.

Habitualmente es secundaria a infecciones bacterianas, siendo las más frecuentes *S. aureus*, *S. haemolyticus* y *E. Coli*, que alcanzan el folículo por vía hemática, linfática, directa o por continuidad. Se produce un bocio difuso, con signos de inflamación, afectación del aspecto general, fiebre, disfagia, disfonía y elevación de reactantes de fase aguda^{40,41}.

Se trata con medidas sintomáticas, además de antibioterapia parenteral y, en caso de abscesificación, drenaje quirúrgico. No suele requerir tratamiento sustitutivo, puesto que la función tiroidea no se encuentra alterada⁴¹.

1.1.2.2.3.2. Tiroiditis subaguda (granulomatosa o de De Quervain).

Su etiología suele ser vírica, siendo los más frecuentemente implicados los virus de la parotiditis, el sarampión, la gripe, los adenovirus, el Epstein Barr y la familia *Coxsackieviridae*. Inicialmente presenta una fase prodrómica inespecífica, con odinofagia y disfagia, para después aparecer dolor continuo en la zona de la glándula tiroidea, con irradiación a mandíbula y pabellón auricular. Se aprecia bocio nodular, doloroso, con

fiebre y afectación del aspecto general. En primer lugar se produce clínica de hipertiroidismo (nerviosismo, palpitaciones, ansiedad y pérdida de peso) de unos dos meses de duración. Posteriormente, aproximadamente la mitad pasa a una fase de hipotiroidismo (de la que se recupera el 95%) y la otra mitad normaliza su función tiroidea^{40,41}.

El tratamiento, también sintomático, dependerá en parte de la fase en la que se encuentre el paciente, pues pueden ser necesarios betabloqueantes como el propranolol en la fase de hipertiroidismo, y levotiroxina en la fase de hipotiroidismo⁴¹.

Tabla 6: Pruebas complementarias en la tiroiditis.
Fuente: Cruz. Tratado de pediatría 11ª ed. 2014. Panamericana.

	T4	TSH	Anticuerpos	Imagen
Tiroiditis aguda	Nr o aumentada	Normal	Negativos	RM y ecografía (abscesos)
T. subaguda	Elevada al inicio	Disminuida inicialmente	Pueden ser levemente positivos al inicio	PAAF, gammagrafía
T. crónica Hashimoto	Disminuida	Aumentada	Anti TPO y antitiroglobulina elevados	Ecografía con hiperplasia difusa. Gammagrafía

1.1.2.2.3.3. Tiroiditis crónica.

1.1.2.2.3.3.1. Tiroiditis autoinmune o de Hashimoto.

Es la afectación tiroidea más frecuente, y su incidencia está aumentada en pacientes con cromosopatías (síndrome de Down, Turner o Klinefelter), así como en aquellos que presentan otras

enfermedades autoinmunes como celiaquía, DMI o Addison. Es más frecuente en el sexo femenino, siendo factores predisponentes las infecciones, la ingesta de yodo y selenio y la administración de fármacos como el litio o la amiodarona.

La patogenia se debe a la apoptosis de las células tiroideas, debido a anticuerpos antitiroideos, y se observa una infiltración linfocitaria difusa de células B y T. El inicio de este proceso se debe a la activación de las células T mediante la liberación de citoquinas, que inducen la expresión de antígenos HLA II en células foliculares, y una respuesta humoral posterior mediada por linfocitos B, que produce los anticuerpos anti TPO y antitiroglobulina^{40,41}.

La sintomatología, muy variable, cursa desde el estado asintomático hasta los signos habituales de hipotiroidismo, siendo los más frecuentes el hipocrecimiento y la obesidad, aunque pueden aparecer incluso signos de hipertiroidismo en el caso de presentar fase hipertiroidea. Además, puede aparecer bocio (85% de los casos), así como adenopatías regionales^{40,41}.

El tratamiento dependerá del estado funcional, dado que la evolución es variable:

- Pacientes eutiroideos con anticuerpos positivos: control estrecho.
- Pacientes con sintomatología o alteraciones hormonales: inicio de tratamiento sustitutivo, con una duración que dependerá de la evolución, siendo la media considerada

aceptable unos 2 años, momento en el que deberemos retirar y valorar si dicha retirada puede ser mantenida⁴¹.

- Pacientes en fase hipertiroidea pueden precisar tratamiento transitorio con propanolol⁴¹.

1.1.2.2.3.3.2. Tiroiditis atrófica o de Riedel.

De etiología desconocida; aparece tejido fibroso en la glándula, que la engloba y disminuye su función. Contribuyen factores genéticos (HLA B27) e inmunológicos, siendo útil la corticoterapia^{40,41}.

1.1.2.2.4. Hipertiroidismo.

El hipertiroidismo se define por el exceso de síntesis de hormonas tiroideas, siendo la causa más frecuente la enfermedad de Graves, que se produce por un fenómeno autoinmune, seguido de la fase hipertiroidea de una tiroiditis autoinmune, adenoma secretor hipofisario y nódulo tiroideo funcionante. Por otro lado, la tirotoxicosis es el cuadro clínico que se desarrolla en situaciones de hipertiroidismo, cuando ese exceso de hormonas tiroideas produce una excesiva respuesta en los órganos diana^{39,40-42}.

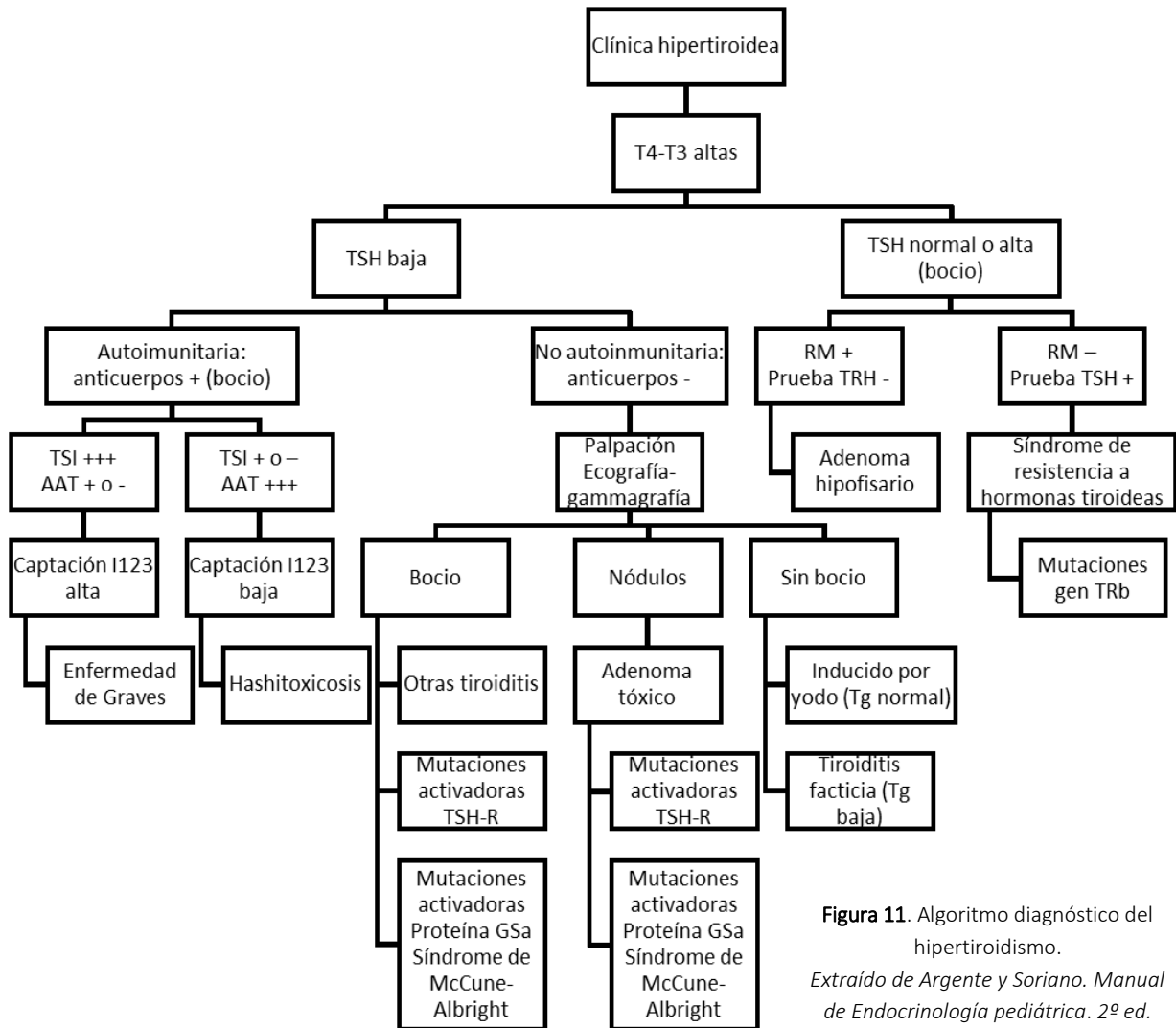


Figura 11. Algoritmo diagnóstico del hipertiroidismo.
 Extraído de Argente y Soriano. *Manual de Endocrinología pediátrica*. 2º ed.

1.1.2.2.4.1. Enfermedad de Graves infantil.

El hipertiroidismo representa el 10-15% de todos los trastornos tiroideos infantiles, siendo la enfermedad de Graves la causa en el 90% (1/5.000), siendo más frecuente en la adolescencia y en mujeres⁴².

1.1.2.2.4.1.1. Etiopatogenia.

De origen inmunitario, se produce por estímulo de anticuerpos contra el receptor tiroideo de tirotropina (TSH-R), llamados TSH-RAb o TSI, que se producen en los linfocitos intratiroideos con independencia de los niveles circulantes de T3 y T4. Existe predisposición familiar en el 60% de los pacientes, así como relación con el HLA (concretamente, DR-3 y DR-8) y con un gen de susceptibilidad cercano al gen que codifica para el TSH-R (14q31). Se han descrito algunos factores favorecedores como infecciones (tanto víricas como bacterianas), factores ambientales (tabaquismo, estrógenos), historia de trasplante de progenitores hematopoyéticos, celiacía y aumento en la ingesta de yodo (incluyendo ingesta innecesaria de hormonas tiroideas)^{40,41}.

Producen una secreción excesiva de hormonas tiroideas, así como estimulación del sistema nervioso simpático autónomo. Su medición suele estar elevada en el 90-95% de los casos, aunque no es necesario para el diagnóstico. A nivel histopatológico se produce hiperplasia e hipertrofia folicular con infiltración linfocitaria variable, similar a los hallazgos de la tiroiditis de Hashimoto.

En ocasiones, los anticuerpos contra el TSH-R pueden ser, además de estimulantes, bloqueantes, por lo que cuando predominan éstos últimos pueden aparecer períodos de hipotiroidismo⁴².

1.1.2.2.4.1.2. Manifestaciones clínicas.

La manifestación más frecuente, presente en casi todos los pacientes, es el bocio, seguido de taquicardia, nerviosismo y oftalmopatía. Otra clínica posible, que afecta en torno al 50% de los casos, es el aumento del consumo de oxígeno, del metabolismo basal y la termogénesis, así como pérdida de peso pese a hiperfagia, intolerancia al calor e insomnio^{40,41}.

La oftalmopatía en los niños suele ser transitoria, y se expresa en forma de exoftalmos bilateral (por aumento de la grasa orbitaria), quemosis conjuntival, edema periorbitario, retracción palpebral, mirada fija, diplopía y dolor ocular⁴¹.

Se puede producir además una situación de hipercrecimiento debido a la presencia de receptores de hormonas tiroideas en condrocitos y osteoblastos. Recordemos que la T3 tiene acción sobre el crecimiento a través de la metáfisis, actuando sobre los genes de la hormona de crecimiento, el IGF-I y las interleucinas 6 y 8, produciéndose una aceleración ósea y estatural, por lo que no se genera una talla más alta que la diana⁴¹.

1.1.2.2.4.1.3. Diagnóstico.

Los valores de T3 y T4 están habitualmente elevados, especialmente en su forma libre; los de TSH están disminuidos o son incluso indetectables (patognomónico). Los anticuerpos anti TSHR (anti TSI) suelen estar elevados, aunque no necesariamente.

No suele ser necesario realizar pruebas de imagen, pero en caso de duda diagnóstica (pruebas analíticas discordantes, bocio nodular) puede estar indicada la gammagrafía tiroidea^{40,41}.

Existe una entidad nosológica llamada Hashitoxicosis que combina enfermedad de Graves con tiroiditis, definida en los hallazgos analíticos por la presencia de anticuerpos antitiroideos en situación hormonal de hipertiroidismo⁴¹.

1.1.2.2.4.1.4. Tratamiento.

Las distintas terapias utilizadas hasta la fecha son únicamente sintomáticas, ya que influyen en el proceso tiroideo, no en el inmunológico. En general, se utilizan los fármacos antitiroideos, el yodo radiactivo y la cirugía⁴¹.

1.1.2.2.4.2. Enfermedad de Graves neonatal.

Es infrecuente, agrupando sólo el 1% de los hipertiroidismos infantiles, pero su mortalidad ronda el 16%. Suele ser transitoria, secundaria al paso transplacentario de anticuerpos TSH-RAb de la madre, que estimulan la función tiroidea y el crecimiento glandular; en caso de ser permanente la causa es la mutación activadora del gen del receptor de la TSH. La clínica más precoz y frecuente suele ser la taquicardia fetal y neonatal, que puede alcanzar los 160 latidos/minuto, acompañada de otros signos como bocio, temblor, rubor, hipertensión, escasa ganancia ponderal, irritabilidad y síntomas gastrointestinales, aunque la

sintomatología puede tardar en manifestarse tras el nacimiento si la madre ha recibido tratamiento⁴¹.

Se diagnostica a partir de los antecedentes maternos, la clínica y el estudio analítico, en el que se aprecian T3 y T4 libres elevadas, con TSH disminuida o nula y anticuerpos TSI positivos.

Su tratamiento debe ser precoz, asociando yodo oral y tiamidas.

1.1.2.2.4.3. Otras causas de hipertiroidismo en la infancia.

Aunque menos frecuentes, las mutaciones del gen que codifica para el receptor de la TSH (14q31) también pueden producir hipertiroidismo, así como los adenomas hipofisarios de TSH, la resistencia hipofisaria a hormonas tiroideas, los nódulos (adenoma tóxico, carcinoma tiroideo hiperfuncionante y síndrome de McCune-Albright) y las tiroiditis, la ingestión de hormonas tiroideas o el exceso de yodo⁴¹.

1.1.3. Técnicas de estudio tiroideo.

1.1.3.2. Exploración física.

Debe realizarse en reposo y durante la deglución, colocando al paciente con extensión leve del cuello. El bocio, consistente en aumento del tamaño del tiroides, puede apreciarse a simple vista o únicamente mediante la palpación, que caracterizará el tamaño y contornos de la glándula, así como su consistencia y la presencia de nódulos, adenopatías

o signos inflamatorios. Si se encuentra aumentado el flujo sanguíneo, podremos observar frémito o soplos audibles⁴¹.

1.1.3.3. Técnicas de imagen.

1.1.3.3.1. Ecografía.

Es la técnica más utilizada y la que debe plantearse en primer lugar ante cualquier anomalía en la exploración física o analítica, ya que permite evaluar el tamaño, localización y características de la glándula⁴¹.

1.1.3.3.2. Gammagrafía con yodo radiactivo (I^{131} o I^{123}).

Da información sobre el tamaño, la forma y la localización de la glándula, así como sobre su ausencia. Es útil para informar sobre la actividad glandular o de los nódulos que se encuentren en su interior, así como para detectar glándulas accesorias⁴¹.

Tabla 7: Diagnóstico diferencial de la agenesia tiroidea.

Fuente: Argente. *Manual de Endocrinología pediátrica 2ª ed. 2014. Ergón.*

Etiología	Gammagrafía	Ecografía	Tiroglobulina
Agenesia	Ausente	Ausente	No detectable
Defecto de captación	Ausente	Presente	Elevado
Insensibilidad a la TSH	Ausente	Hipoplasia	Normal o disminuido
Hipotiroidismo transitorio por anticuerpos bloqueantes	Ausente	Presente	Normal o disminuido
Hipotiroidismo transitorio por exceso de yodo	Ausente	Presente	Normal o elevado

1.1.3.4. PAAF.

Su principal indicación es el estudio de los nódulos tiroideos palpables, y aquellos descubiertos de forma incidental que tengan un tamaño mayor a 1,5 cm o que, teniendo menor tamaño, presenten otros signos de malignidad.

Sus limitaciones son: elevada tasa de falsos negativos, imposibilidad para diferenciar adenoma folicular benigno de carcinoma de tiroides bien diferenciado, y los casos de resultado indeterminado y con muestra insuficiente⁴¹.

1.1.3.5. Detección de las hormonas tiroideas en laboratorio.

En la evaluación inicial resulta suficiente la cuantificación de los valores séricos de TSH y T4 total y libre, mientras que la determinación de T3, anticuerpos (antiTPO y antitiroglobulina), tiroglobulina y TBG se utiliza cuando el estudio inicial resulta alterado. Asimismo, la determinación de anticuerpos específicos es útil cuando sospechemos patología autoinmune: antimicrosomales (TPO), o antitiroglobulina (TG) en situaciones de hipofunción y anticuerpos estimuladores del tiroides (TSI) en situaciones de hiperfunción⁴¹.

- **TSH:** es la hormona que detecta de forma más sensible alteraciones tiroideas.
- **T4:** se debe medir junto con su proteína transportadora mayoritaria (TBG) puesto que, de estar ésta alterada, se falsearán los resultados de T4 total.

- **T4 libre:** se relaciona con el estado tiroideo, ya que es una hormona funcionante, que no depende de proteínas transportadoras, que regula la secreción de TSH.
- **TBG:** sólo se solicitará cuando se sospechen alteraciones en su síntesis, o para poder evaluar la T4 total.
- **T3 total:** únicamente sirve para detectar alteraciones en la conversión periférica de T4 en T3.
- **T3 libre:** útil en la evaluación del hipertiroidismo.
- **T3 reversa:** no suele medirse, pues no es funcionante.
- **Test de TRH:** útil en el diagnóstico diferencial entre el hipotiroidismo secundario y el terciario. En el primero, la TSH no se eleva con el estímulo de TRH, mientras que en el segundo sí lo hace. De igual forma, permite diferenciar el adenoma hipofisario (respuesta plana) del síndrome de resistencia a las hormonas tiroideas (respuesta elevada)⁴¹.
- **Tiroglobulina sérica:** su concentración se relaciona con la cantidad de tejido tiroideo, por lo que sirve para identificar la presencia o ausencia del mismo con una sensibilidad incluso mayor a la de la gammagrafía⁴¹.

Tabla 8: Alteraciones analíticas en patología tiroidea.

Patología	TSH	T4	T3
HT verdadero	↑	↓	
HT SC	↑	Normal	
HT central	↓ o Normal	↓	
Deficiencia TBG	Normal	↓	
Prematuridad	↓ o Normal	↓	
Hipertiroidismo	↓	↑	↑
Resistencia a las hormonas tiroideas	Inadecuadamente normal	↑	↑

1.1.3.5.1. Métodos de determinación.

Para la determinación de TSH se utilizan métodos de radioinmunoanálisis, concretamente la técnica de ELISA, de tal forma que el antígeno, en este caso la TSH, interactúa con un anticuerpo específico y otro, que está unido a una enzima, se conjuga al antígeno⁴³.

Para la medición de T4 libre y T3, en cambio, se utiliza la ELISA competitiva⁴³.

Para el análisis de Ac antiTPO y antitiroglobulina se utiliza la quimioluminiscencia inmunométrica⁴⁴.

1.1.3.5.2. Intervalos de referencia.

Si bien la mayoría de autores determinan los valores superiores de referencia para la TSH entre 4,5 y 5,5 mU/ml, no existe un consenso acerca de qué valores de referencia debemos tener en cuenta a la hora de interpretar estos datos en niños.

Según un estudio publicado por Radicioni et al, realizado en 508 niños de entre 6 y 18 años, la TSH disminuyó progresivamente con la edad, y estableció unos intervalos de referencia en función del estado puberal del paciente⁴⁵. En esta misma línea, otros autores, como Kahapola-Arachchige et al, alertan de que los valores de TSH y T4 pueden variar con la edad y el sexo⁴⁶.

Algunos, por su parte, han comunicado la posibilidad de que otros factores, como haber recibido recientemente transfusiones o terapias con anticuerpos monoclonales o la presencia de animales en

el entorno del paciente, alteren los resultados y, por tanto, los valores de normalidad no sean válidos para estos sujetos⁴⁷.

Por todo ello, queda patente que estimar un intervalo de valores de referencia para la determinación de hormonas tiroideas no es algo claro, ni validado, a lo que cabe añadir el hecho de que cada laboratorio tiene sus propios valores de referencia, aunque todos ellos utilicen los mismos métodos de análisis. Este punto ha sido tenido en cuenta tanto durante la planificación del estudio como durante la interpretación de los resultados.

1.3. TIROIDES Y SÍNDROME DE DOWN

En torno a las diversas alteraciones tiroideas existe bastante discrepancia en los estudios realizados hasta la fecha, si bien todos coinciden en que su prevalencia está aumentada en las personas con síndrome de Down.

Debido al carácter autoinmune de la mayoría de los casos, muchas veces aparecen asociadas otras enfermedades autoinmunes tales como atopia, diabetes mellitus, celiaquía etc^{48,49}.

La literatura médica muestra variaciones en la prevalencia de las alteraciones tiroideas, que en general se encuentra en torno a un 20-40% y, del total, el hipotiroidismo verdadero aparece en un 10-15%, el subclínico en un 25-40%, el hipertiroidismo en un 0,65-3% y la tiroiditis autoinmune en un 5-30%^{49,50}.

Diversas hipótesis pueden explicar la mayor prevalencia de alteraciones tiroideas en personas con síndrome de Down, así como la especial elevación de TSH sin resultar en disminución de las hormonas tiroideas ni aparición de clínica. Algunos autores establecen como hipótesis para el hipotiroidismo subclínico la inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario, que implica una secreción disminuida o inapropiada de TSH o insensibilidad parcial a la misma⁴⁸.

Otros, en cambio, consideran que en el síndrome de Down aparece una atrofia de las células productoras de dopamina en la sustancia negra de los ganglios basales, lo que se refleja en una reducción del tono dopaminérgico en el hipotálamo y la hipófisis, y causa aumento de secreción de TSH. Esto, añadido a la disminución de la regulación de los

receptores de TSH, da un nivel normal de hormonas tiroideas con TSH elevada⁵¹.

Por todo lo anterior, en el hipotiroidismo subclínico, que cursa sin manifestaciones, con cifras de T4 normal y TSH elevada, cobra especial importancia la realización de análisis de sangre periódicos para valorar la progresión de la enfermedad. En cuanto a la periodicidad con que debe realizarse medición de TSH y hormonas tiroideas, la Asociación Americana de Pediatría y algunos estudios recomiendan que se haga a los 6 y 12 meses de edad y posteriormente de forma anual, debido a que en niños mayores de 8 años las alteraciones tiroideas son muy comunes y los síntomas pueden pasar desapercibidos o confundirse con otras enfermedades^{52,53}.

Sin embargo, otros autores consideran que no es necesario realizar análisis con tanta frecuencia, y que si no hay síntomas es suficiente una determinación cada 5 años en los primeros 20 años de vida^{54,55}.

Respecto del tratamiento del hipotiroidismo subclínico, es lo más controvertido. Todos los autores recomiendan tratar el hipotiroidismo verdadero, esto es, si hay clínica o si las hormonas tiroideas (T3 o T4) están disminuidas. Sin embargo, cuando los pacientes presentan hipotiroidismo subclínico (valores de TSH aumentados, valores de T4 normales y permanecen asintomáticos), el manejo no está tan consensuado. La mayoría de autores recomienda tratar a partir de determinado valor de TSH (según distintas series, a partir del percentil 95% o a partir de 10-11 mU/ml)^{49,53,56}, amparándose en que en un futuro desarrollarán

hipotiroidismo verdadero, así como ante un título elevado de anticuerpos antitiroideos o ante determinadas situaciones que impliquen un gran estrés para el paciente (cirugía cardíaca, por ejemplo)⁵⁶. Sin embargo, otros autores consideran que la hipertirotropinemia en el paciente con síndrome de Down no tiene significado clínico y que, por tanto, siempre que no aparezcan síntomas ni disminuya por debajo de los límites normales la T4, no hace falta instaurar tratamiento sustitutivo, aunque sí habrá que vigilar estrechamente a estos pacientes, con el fin de objetivar con la mayor rapidez posible la potencial evolución a hipotiroidismo verdadero^{55,51}. Este manejo es valorado por algunos autores también en pacientes sin síndrome de Down, a partir de datos de normalización de hormonas tiroideas en el 73% de los niños que tenía alguna alteración de las mismas, en contraste con el porcentaje que requirió tratamiento, que fue del 0,03%⁵⁷.

El hipotiroidismo verdadero suele diagnosticarse ante resultados anormales en cribado analítico realizado como parte de los controles de salud, o bien por la aparición de clínica característica, normalmente astenia, disminución del crecimiento en la infancia y aumento de peso, de ahí la importancia de medir y pesar anualmente a todos los niños y adolescentes con síndrome de Down⁵⁵.

Podría existir, además, un tipo especial de hipotiroidismo verdadero transitorio, que aparece en algunos preescolares, para luego resolverse^{56,58}.

En cuanto a las posibles secuelas derivadas del hipotiroidismo verdadero no tratado se encuentran el agravamiento de la discapacidad intelectual, ya de por sí observado en pacientes con síndrome de Down⁵¹.

El hipertiroidismo está presente en un 0,65-3% de las personas con síndrome de Down y, en líneas generales, todos los estudios coinciden en que es consecuencia de la enfermedad de Graves-Basedow y que se debe tratar lo más precozmente posible para evitar que progrese y para mejorar la respuesta terapéutica^{49,50,56}.

El tratamiento deberá ser definitivo, bien con antitiroideos o bien con cirugía o radioyodo⁴⁸. Por lo general, el diagnóstico de la enfermedad de Graves es clínico, por lo que para hacer un diagnóstico precoz, además de ser de utilidad el establecer periódicamente los valores de TSH y T4, servirá el hacer un seguimiento de peso, talla y aparición de síntomas característicos, tales como bocio, taquicardia, nerviosismo, aumento del apetito, hiperactividad e hipertensión, entre otros^{49,50}.

2. OBJETIVO DEL PRESENTE ESTUDIO.

La finalidad principal es determinar la prevalencia de alteraciones tiroideas y de cada afección tiroidea en nuestra población con síndrome de Down.

De forma secundaria, se pretende averiguar:

- Evolución de estas alteraciones
- Consecuencias clínicas que tiene la enfermedad
- Asociación con otros factores.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

3.1. CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

3.1.1. Diseño del estudio.

Presentamos un estudio observacional retrospectivo y prospectivo, descriptivo y longitudinal, que incluye a los pacientes valorados en el Programa de Salud para Personas con síndrome de Down durante 23 años (1 de febrero de 1993 al 30 de junio de 2016).

3.1.2. Ámbito del estudio.

El estudio se realizó en el marco del Programa de Salud para personas con Síndrome de Down.

Este Programa inició su actividad en febrero de 1993, y cuenta con médicos voluntarios en las áreas de pediatría, medicina de familia, neuropediatría y psiquiatría que valoran, con carácter anual, a los pacientes con síndrome de Down que de forma voluntaria acuden al mismo, siendo la agenda gestionada por la asociación Asindown.

Durante cada visita, mediante la aplicación del Programa de Salud de la Federación Española de Instituciones de Síndrome de Down (FEISD), se realiza una anamnesis dirigida, con el objetivo de conocer los aspectos médicos y sociológicos más importantes del paciente a través de las respuestas que éstos o sus cuidadores proporcionan, y así poder estimar si

alguna esfera de su vida se halla en riesgo. Por otro lado, se realiza una exploración clínica completa y se interpretan los valores analíticos, así como las pruebas complementarias que en la anterior visita se hubieran considerado oportunas realizar. Este programa no sustituye a los médicos de asistencia primaria encargados de los cuidados del paciente, sirviendo de complemento a la atención que ellos dispensan.

Anualmente son valorados en el Programa una media de 300 pacientes, y desde el inicio de la actividad hasta la fecha de finalización del estudio han acudido al mismo 988 pacientes entre niños y adultos.

En el Programa de Salud de la FEISD se recomienda realizar análisis de sangre anuales para monitorizar el hemograma y las hormonas tiroideas. Es en el contexto de las pruebas complementarias donde nos encontramos con un bloque de alteraciones analíticas muy relacionadas con el síndrome de Down: las alteraciones tiroideas.

3.2. POBLACIÓN Y PERÍODO DE ESTUDIO.

- Personas con síndrome de Down valoradas en el Programa de Salud entre el 1 de febrero de 1993 y el 30 de junio de 2016.

3.2.1. Criterios de inclusión.

- Personas afectas de Síndrome de Down.
- Valoración en el Programa de Salud para Personas con SD entre el 1 de febrero de 1993 y el 30 de junio de 2016.

- Realización de, al menos, un análisis de sangre con estudio de función tiroidea durante este período.
- Edad igual o inferior a 18 años en el momento de realización del primer análisis de sangre practicado.

3.2.2. Criterios de exclusión.

- Presencia de alteraciones tiroideas congénitas.
- Incumplimiento de alguno de los criterios de inclusión.

3.3. RECOGIDA DE DATOS.

Los diversos parámetros se recabaron de los formularios de entrevista clínica completados en cada visita por los médicos del Programa de Salud. Las determinaciones hormonales se tomaron de los análisis del paciente, que estaban incluidos en la historia clínica, bien solicitados por los médicos del programa, bien por cualquier otro facultativo (pediatra/médico de atención primaria, endocrinólogo...) con independencia del laboratorio en el que se hubiese analizado la muestra.

Los formularios utilizados pueden ser consultados en el anexo III, divididos por grupos de edad, si bien no todos los datos, ni en todos los pacientes, fueron recogidos en el presente estudio, tal y como se detalla más adelante.

3.4. VARIABLES ESTUDIADAS.

3.4.1. Variables principales.

- Valores de T4 total y libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos anti peroxidasa tiroidea (antiTPO) y antitiroglobulina (antiTG).
- Presencia o no de patología tiroidea y su tipo, y tratamiento si lo hubiera.

Definición de enfermedad tiroidea.

- Eutiroidismo: situación clínica de normalidad tiroidea y valores de hormonas tiroideas en suero dentro del intervalo normal.
- Hipertiroidismo verdadero: presencia de síntomas de hipertiroidismo, con aumento de T3 y/o T4L en suero y supresión de TSH.
- Hipertiroidismo subclínico: supresión de TSH sin aumento de T3 ni T4L y sin clínica de hipertiroidismo asociada.
- Hipotiroidismo subclínico transitorio: situación clínica de normofunción tiroidea, valores en suero de TSH elevados y de T3 y T4L dentro del intervalo normal, que revierte en un período variable de tiempo.
- Hipotiroidismo subclínico persistente: situación clínica de normofunción tiroidea, valores en suero de TSH elevados y de T3 y T4L dentro del intervalo normal, que no revierte con

el tiempo y que puede mantenerse como hipotiroidismo subclínico o progresar hacia hipotiroidismo verdadero.

- Hipotiroidismo verdadero: presencia de síntomas de hipotiroidismo, con valores de T3 y/o T4L disminuidos y de TSH elevados.

3.4.2. Variables secundarias recogidas en todos los pacientes incluidos en el estudio.

- Antecedentes personales: edad gestacional, somatometría al nacimiento, cariotipo, comorbilidades.
- Antecedentes familiares: antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, antecedentes obstétricos patológicos.

3.4.3. Variables secundarias recogidas en una parte de los pacientes estudiados.

- Parámetros antropométricos en cada visita: Edad, peso, talla, perímetro craneal y sus percentiles, IMC, estado del desarrollo puberal según Tanner.
- Aspectos nutricionales y estilo de vida: alimentación, ejercicio físico.
- Perfil celíaco: anticuerpos Ig A antitransglutaminasa y antiendomiso, IgA total.

- Otras pruebas, si las hubiere: ecografía tiroidea, etc.
- Escolarización y desarrollo del lenguaje: colegio integrado o de educación especial, curso, desarrollo del lenguaje expresivo y comprensivo.
- Situación clínica en cada visita (síntomas y signos de enfermedad).

Una de las limitaciones del estudio afecta principalmente a la recolección de datos, ya que no todos los pacientes disponían de toda la información en su historia clínica.

3.5. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.

Se registraron las determinaciones analíticas de cada paciente incluido en el estudio durante todas las visitas realizadas al Programa de Salud. Los parámetros recogidos fueron: T4 total, T4 libre, T3, TSH, anticuerpos anti peroxidasa tiroidea (TPO) y anticuerpos antitiroglobulina (TG).

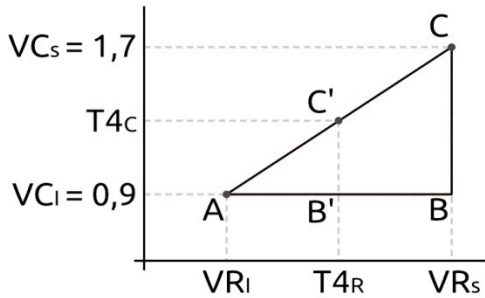
3.5.1. Valores de referencia.

Dado que no todos los análisis se realizaron en el mismo laboratorio y el período de tiempo fue amplio, el intervalo de referencia se estableció en aquel mayoritario para nuestra muestra, y más actual, tomado del laboratorio del Hospital Clínico Universitario, según la siguiente relación:

- T4 total: 4-12 mcg/dl.
- T4 libre: 0,93-1,7 ng/dl.
- T3: 0,8-2 nmol/l.
- TSH: 0,27-4,2 mU/ml.
- Anti TPO: 0-15 U/ml.
- Anti tiroglobulina: 0-100 U/ml.

3.5.2. Homogeneización de los valores de referencia.

Aunque la mayoría de las determinaciones se realizaron en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, algunos resultados se obtuvieron en distintos laboratorios, en función el área de salud de cada paciente. Por ello, aunque el método de análisis es el mismo en todos los laboratorios, el intervalo de referencia en cada análisis dependía del laboratorio. Con el fin de homogeneizar las muestras y poder hacer comparables los resultados, con ayuda del Departamento de Estadística de la Facultad de Matemáticas de la Universidad de Valencia (Prof. Dr. Bermúdez) se obtuvo una fórmula matemática que asimilaba al mismo intervalo cada uno de los valores, en función del intervalo de referencia establecido en cada laboratorio. Para obtener la fórmula nos basamos en el Teorema de Tales, que asevera que si en un triángulo se traza una línea paralela a cualquiera de sus lados, se obtiene un triángulo que es semejante al triángulo dado, es decir, que si la recta $B'C'$ es paralela a BC , entonces los segmentos que determinan en ellas (AB y AB' , AC y AC' , CB y CB') son proporcionales.



$$\frac{AB'}{AB} = \frac{C'B'}{CB}$$

$$\frac{T4_R - VR_I}{VR_S - VR_I} = \frac{T4_C - VC_I}{VC_S - VC_I}$$

$$\frac{T4_R - VR_I}{VR_S - VR_I} = \frac{T4_C - 0,93}{1,7 - 0,93}$$

$$T4_C = \left[\left(\frac{T4_R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 0,77 \right] + 0,93$$

Figura 12. Obtención de la fórmula para homogeneizar los valores de laboratorio.

Por tanto, posicionando los valores de referencia reales para cada determinación (VR_I y VR_S) y los valores de referencia teóricos corregidos (VC_I y VC_S), junto con el valor real de cada hormona obtenido en cada determinación ($T4_R$, en el ejemplo) obtenemos un valor de hormona tiroidea corregida ($T4_C$) que corresponde exactamente, dentro de los valores de referencia corregidos, con la misma posición que ocupaba en los valores de referencia iniciales.

Así, se obtuvo la siguiente fórmula

$HT_C = \left[\left(\frac{HT_R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot (VC_S - VC_I) \right] + VC_I$, que se aplicó a cada valor registrado:

Fórmula para **T4 total**:

$$T4T_C = \left[\left(\frac{T4T_R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 8 \right] + 4$$

Fórmula para **T4 libre**:

$$T4L_C = \left[\left(\frac{T4LR - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 0,77 \right] + 0,93$$

Fórmula para **T3**:

$$T3_C = \left[\left(\frac{T3R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 1,2 \right] + 0,8$$

Fórmula para **TSH**:

$$TSH_C = \left[\left(\frac{TSHR - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 3,93 \right] + 0,27$$

Fórmula para **Ac antiTPO**:

$$AntiTPO_C = \left[\left(\frac{TPO_R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 15 \right]$$

Fórmula para **Ac antiTG**:

$$AntiTG_C = \left[\left(\frac{Tirogl_R - VR_I}{VR_S - VR_I} \right) \cdot 100 \right]$$

3.5.3. Interpretación de los resultados de laboratorio.

Tras la corrección de los valores de hormonas tiroideas en función de los valores de referencia, se clasificó cada determinación analítica según las siguientes alteraciones:

a) Cribado tiroideo negativo: eutiroidismo.

- TSH entre 0,27 y 4,2 mIU/ml y
- T4L entre 0,93 y 1,7 ng/dl tras la conversión de los valores.

b) Cribado tiroideo positivo:

- Hipertiroidismo verdadero: TSH $<0,27$ mcU/ml y T4L $> 1,7$ ng/dl.
- Hipertiroidismo subclínico: TSH $<0,27$ mcU/ml y T4L entre 0,93 y 1,7 ng/dl.
- Hipotiroidismo subclínico: TSH $> 4,2$ mcU/ml con T4 entre 0,93 y 1,7 ng/dl.
- Hipotiroidismo verdadero: TSH $> 4,2$ mcU/ml con T4 $< 0,93$ ng/dl.
- Hipotiroxinemia aislada: TSH entre 0,27 y 4,2 mcU/ml y T4L $<0,93$ ng/dl.

3.6. MUESTRA.

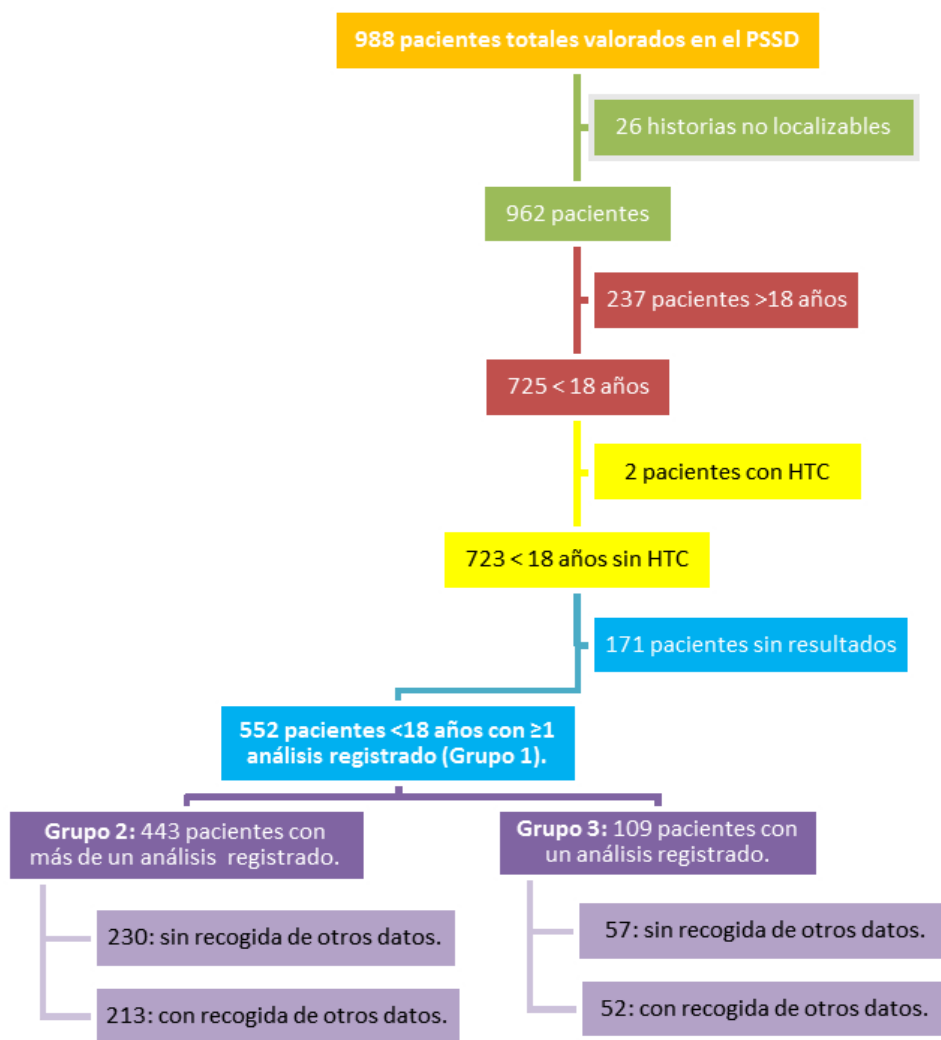


Figura 13. Obtención de la muestra.

De los 988 pacientes totales valorados en el Programa de Salud para personas con Síndrome de Down, pudieron revisarse 962 pacientes, de los que se retiraron 237 pacientes por ser mayores de 18 años en el momento del primer análisis. De los 725 pacientes restantes, se

excluyeron 2 por presentar hipotiroidismo congénito, y 171 por no disponer de ningún resultado, por lo que la muestra final incluyó 552 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (55,87% del número total de pacientes). De ellos, el 56,9% eran hombres y el 43,1% restante, mujeres.

Por tanto, todos los pacientes incluidos en el estudio tenían en el momento de realización menos de 18 años, pero dado que se trata de un estudio observacional evolutivo, 110 pacientes (19,93%) alcanzaron la edad adulta durante el mismo. En concreto, de los 3766 análisis registrados, un total de 500 análisis (13,28%), se realizaron en pacientes mayores de 18 años.

Por otro lado, en 265 de los 552 pacientes incluidos (48,01%) se recogieron otros datos, de tal forma que, además de los análisis y los antecedentes personales y familiares, se registraron cada una de las visitas con diversas variables (estudio somatométrico y estadio de Tanner, escolarización y desarrollo del lenguaje, alimentación...), aunque finalmente sólo se han utilizado para el presente estudio los datos relativos a celiaquía, diabetes mellitus tipo I, clínica tiroidea y realización de ecografía tiroidea.

3.7. GESTIÓN DE DATOS Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

La base de datos con la que se gestionó el registro de los pacientes se realizó en Microsoft Excel, edición 2007. Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS versión 24 (Armonk, NY, EEUU).

Dado que el número de datos es elevado, el **teorema central del límite** permite asumir que las distribuciones en el muestreo de las medias de los datos siguen, al menos aproximadamente, una campana de Gauss, por lo que para el análisis de resultados para T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos se han utilizado pruebas paramétricas.

Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante el test t-student para muestras independientes o relacionadas y el test ANOVA. Las tasas de frecuencia se compararon mediante el test de Chi-cuadrado. El nivel de significación se marcó en 0,05 para todos los análisis estadísticos.

El diseño del estudio fue aprobado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

4.RESULTADOS.

4.1. CLASIFICACIÓN DE LA MUESTRA.

De los 988 pacientes revisados, 552 fueron incluidos en el estudio: aquellos que tenían al menos un análisis de hormonas tiroideas registrado y en los que el primer análisis se hubiese realizado con menos de 18 años.

Para realizar la valoración estadística se clasificó la muestra en tres grupos: grupo 1 (el total de los pacientes incluidos en el estudio), grupo 2 (aquellos con dos o más análisis realizados, 443 pacientes [80,25%]) y grupo 3 (a los que sólo se había practicado un análisis durante el período de estudio, 109 pacientes [19,75%]).

Tabla 9: Descripción de los grupos muestrales.

Grupo muestral	Descripción	Nº
Grupo 1	Total de la muestra	552
Grupo 2	Pacientes con más de un análisis	443
Grupo 3	Pacientes con un análisis	109

Esta diferenciación se realizó teniendo en cuenta que en aquellos pacientes en los que sólo se había practicado un análisis no se puede establecer cuál ha sido la evolución de la función tiroidea.

4.2. GRUPOS MUESTRALES.

El análisis de las características generales de la muestra se ha realizado sobre los grupos 1, 2 y 3, con porcentajes similares en cada grupo de análisis.

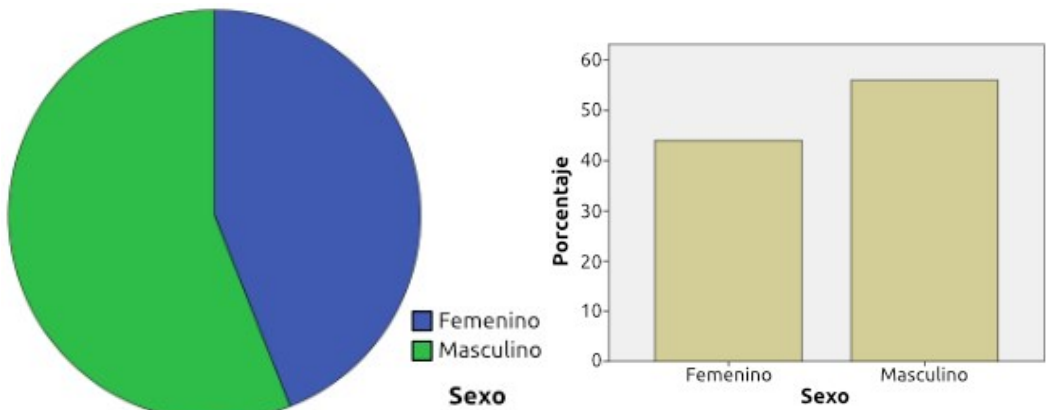
El análisis global de las alteraciones tiroideas se ha realizado sobre los grupos 2 y 3 para comparar las posibles diferencias entre haber valorado sólo un análisis o más de uno.

El análisis de alteraciones tiroideas dentro de cada subgrupo se ha realizado con el grupo 2 únicamente, es decir, aquel a cuyos integrantes se practicaron 2 o más determinaciones de hormonas tiroideas.

4.3. CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS DE LA MUESTRA.

4.3.1. Sexo.

El 56,9% de todos los pacientes estudiados fueron hombres, cifra similar a los pacientes del grupo 2 (N= 443) que fue del 56%, tal como se puede ver en los gráficos 14 y 15, y en la tabla 10.



Figuras 14 y 15. Proporción de sexo, representado en gráficos de sectores y de barras.

Tabla 10: Distribución por sexo y grupos muestrales							
Sexo		G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Grupo 1, N= 552	Femenino	238	43,1	195	44	43	39,4
	Masculino	314	56,9	248	56	66	60,6
	Total	552		443		109	
Chi-cuadrado sexo*grupos 2 y 3: 0,388							

Se recogieron y analizaron variables relativas a los antecedentes personales (antecedentes obstétricos patológicos, edad gestacional, presencia de cardiopatía congénita, lactancia materna por un tiempo superior a 3 meses y cariotipo) así como los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, siendo la distribución por grupos muestrales la que se detalla a continuación.

4.3.2. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea.

El 92,8% de todos los pacientes no presentaba antecedentes familiares.

Tabla 11: Distribución por antecedentes familiares de enfermedad tiroidea y grupos muestrales.							
	G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109		
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%	
No	512	92,8	413	93,2	99	90,8	
Sí	26	4,7	21	4,7	5	4,6	
Desconocido	14	2,5	9	2	5	4,6	
Total	552		443		109		
Chi-cuadrado antecedentes familiares*grupos 2 y 3: 0,989							

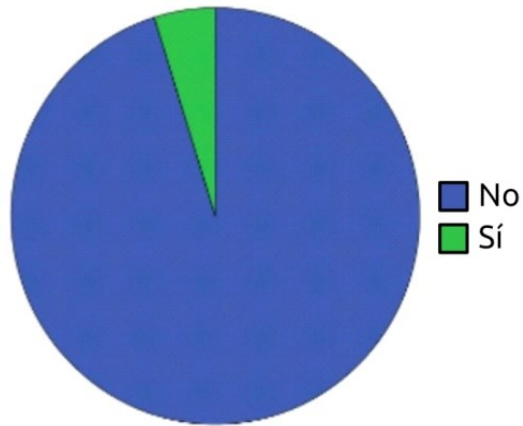


Figura 16. Proporción de pacientes con antecedentes de enfermedad tiroidea.

4.3.3. Antecedentes obstétricos patológicos.

Sólo el 17,8% de todos los pacientes presentó antecedentes obstétricos patológicos, definiendo éstos como embarazo gemelar, presencia de hipertensión gestacional, diabetes gestacional, parto prematuro o infecciones gestacionales.

		G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Válido	No	439	79,5	355	80,1	84	77,1
	Sí	98	17,8	78	17,6	20	18,3
	Desc.	15	2,7	10	2,3	5	4,6
Total		552		443		109	
Chi-cuadrado antecedentes obstétricos patológicos*grupos 2 y 3: 0,773							

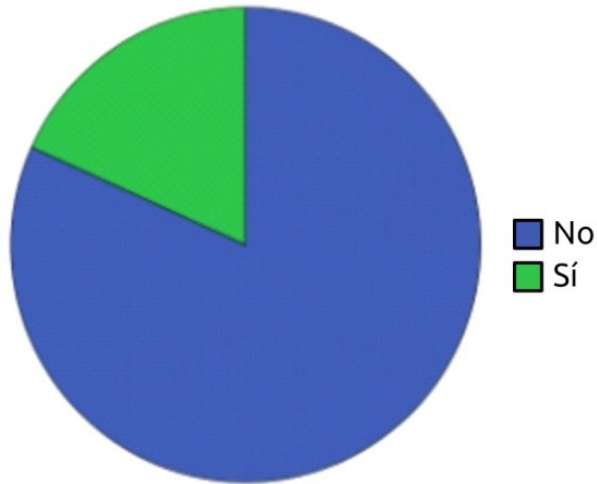


Figura 17. Proporción de pacientes con antecedentes obstétricos patológicos.

4.3.4. Edad gestacional.

La clasificación según la edad gestacional fue la siguiente, con una tasa de valores perdidos del 4,3%:

- **Gran prematuro:** menores de 31 semanas de gestación (1,1%).
- **Pretérmino precoz:** neonatos entre 32 y 34+6 semanas de gestación (2,9%).
- **Pretérmino tardío:** neonatos entre 35 y 37+6 semanas de gestación (27,2%).
- **A término:** neonatos nacidos entre 38 y 40+6 semanas de gestación (62,9%).
- **Postérmino:** neonatos con más de 41 semanas de gestación (1,6%).

Tabla 13: Distribución por edad gestacional y grupos muestrales.						
	G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
< 31 semanas	6	1,1	5	1,1	1	0,9
32 - 34+6 semanas	16	2,9	12	2,7	4	3,7
35 - 37+6 semanas	150	27,2	112	25,3	38	34,9
38 - 40+6 semanas	347	62,9	287	64,8	60	55
41 - 42+6 semanas	9	1,6	7	1,6	2	1,8
Desconocido	24	4,3	20	4,5	4	3,7
Total	552		443		109	
Chi-cuadrado edad gestacional*grupos 2 y 3: 0,332						

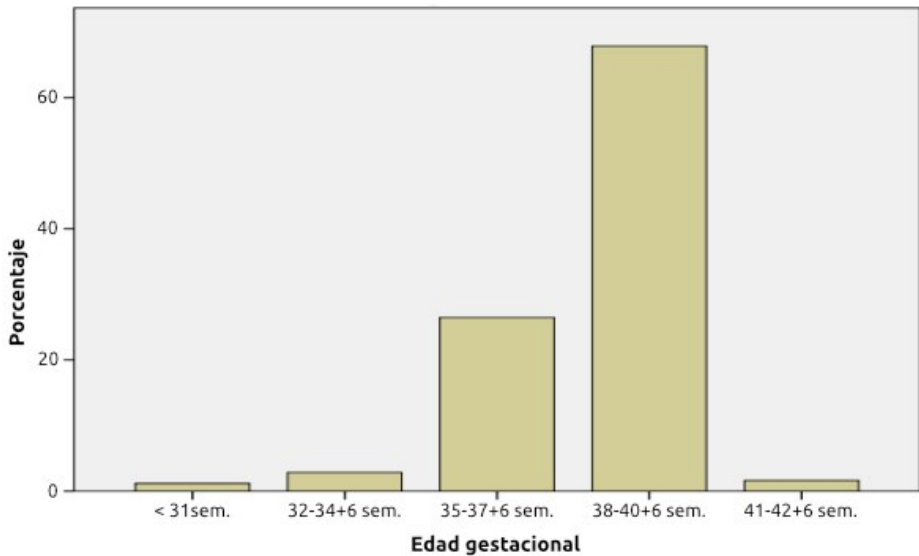


Figura 18. Distribución de los pacientes según la edad gestacional al nacimiento.

4.3.5. Cariotipo.

En el 81% de los pacientes el cariotipo figuraba recogido en la historia clínica, siendo el 19% restante desconocido debido, principalmente, a que muchos padres al ser preguntados en la primera entrevista clínica dijeron el resultado del cariotipo que recordaban, sin aportar informes, por lo que no se registró. Además, en pacientes cuya primera visita se produce más allá del año es más difícil recabar esta información, por el tiempo transcurrido desde su realización.

De ese 81%, la gran mayoría de los pacientes presentaba trisomía regular (91,27%). Las demás alteraciones genéticas estaban muy por debajo de las tasas de trisomía regular: 5,15% para el mosaicismo y 3,58% para la traslocación, siendo estos porcentajes ligeramente distintos a los descritos en la literatura, que refieren un 5-6% de traslocaciones y un 2-3% de mosaicismo^{1,2}.

Tabla 14: Distribución por cariotipo y grupos muestrales.						
	G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Mosaicismo	23	4,2	20	4,5	3	2,8
Traslocación	16	2,9	15	3,4	1	0,9
Trisomía regular	408	73,9	334	75,4	74	67,9
Desconocido	105	19	74	16,7	31	28,4
Total	552		443		109	
Chi-cuadrado cariotipo*grupos 2 y 3: 0,399						

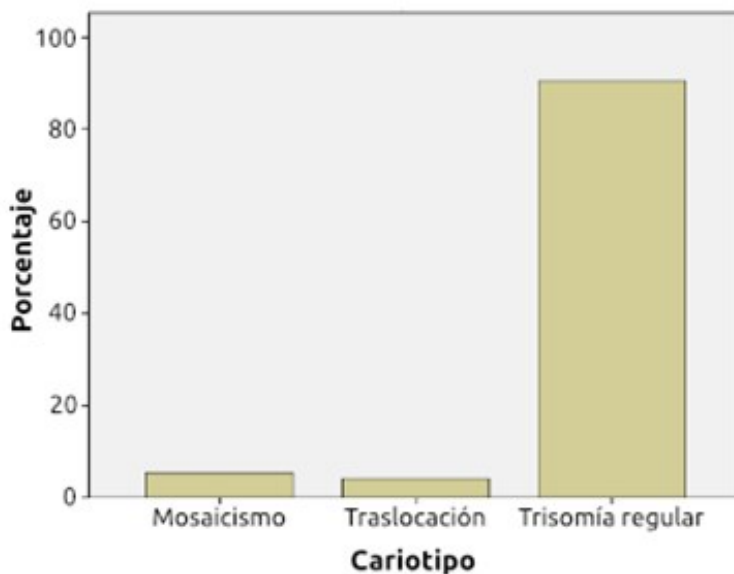


Figura 19. Distribución de los pacientes según su cariotipo.

Del total de pacientes con traslocación, el 56,25% eran mujeres. En 8 de los 12 niños cuyos padres se habían realizado el cariotipo la traslocación se produjo de novo, mientras que fue heredada de la madre en 4 pacientes y del padre en el restante. Las traslocaciones registradas, así como el cariotipo de los padres, aparecen registrados en la tabla 15. En la historia de los pacientes con traslocaciones desconocidas figuraba únicamente “traslocación balanceada” o “traslocación robertsoniana”, sin constar qué cromosoma estaban implicado, además del 21.

Tabla 15: Relación de traslocaciones encontradas en la muestra.		
Sexo	Traslocación	Cariotipo padres
Femenino	Desconocida	Ambos cariotipo normal
Masculino *	47XY,t(21,21)q(11,11)	Ambos cariotipo normal
Masculino	Desconocida	Desconocido
Masculino	47XY,t(14q;21q)	Traslocación padre
Masculino	Desconocida	Ambos cariotipo normal
Femenino	Desconocida	Ambos cariotipo normal
Masculino	Tr. robertsoniana desconocida	Ambos cariotipo normal
Femenino	Traslocación robertsoniana 13;21	Traslocación madre
Femenino	Desconocida	Ambos cariotipo normal
Masculino	47XY,der(21)(q10;q10)	Desconocido
Femenino	Desconocida	Ambos cariotipo normal
Femenino	47XX,der(13,21)(q10,q10)	Traslocación madre
Femenino	47XX,der(21;21)(q10;q10)	Desconocido
Femenino	47XX,der(21;21)(q10;q10)	Desconocido
Femenino **	47XX,der(13;14)(q10;q10)	Traslocación madre **
Masculino	47XY,der(14;21)(q10;q10), 9q12v patológico	Ambos cariotipo normal

El penúltimo caso (**) presentaba una trisomía regular además de la traslocación heredada de su madre 47XX,der(13;14)(q10;q10). Esta paciente era fruto de un embarazo gemelar espontáneo con el segundo feto fallecido intraútero en el tercer mes de gestación.

4.3.6. Lactancia materna.

En otros estudios se ha reflejado que la lactancia materna podía ser un factor protector para alteraciones inmunitarias y tiroideas, motivo por el que se introdujo este factor en la recogida de datos. Sin embargo,

sólo el 25,9% del total de pacientes fueron alimentados con lactancia materna durante más de 3 meses.

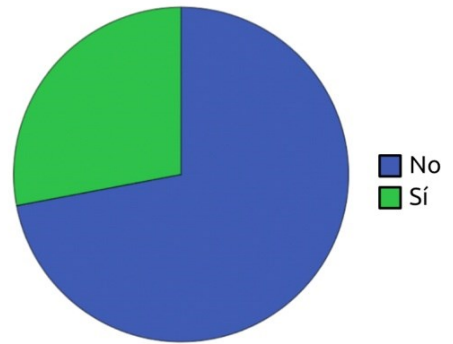


Figura 20. Proporción de pacientes alimentados durante más de 3 meses con lactancia materna.

Tabla 16: Distribución por alimentación con lactancia materna más de 3 meses y grupos muestrales.

	G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No	368	66,7	295	66,6	73	67
Sí	143	25,9	119	26,9	24	22
Desconocido	41	7,4	29	6,5	12	11
Total	552		443		109	

Chi-cuadrado lactancia materna > 3 meses*grupos 2 y 3: 0,429

4.3.7. Presencia de cardiopatía congénita.

Se estudió la presencia de cardiopatías congénitas, así como el tipo de alteración, dividiendo los pacientes de la siguiente forma: canal AV, comunicación, coartación, persistencia del ductus arterioso (DAP), tetralogía de Fallot (TF) y valvulopatías

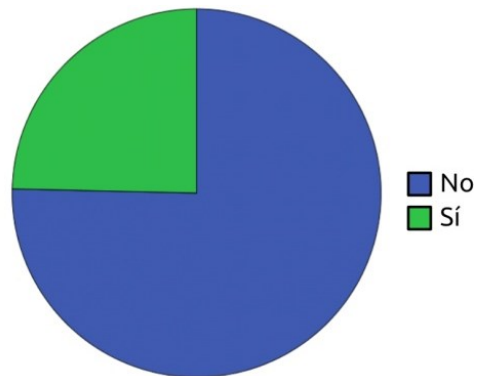


Figura 21. Proporción de pacientes con cardiopatía congénita.

El 75,4% de todos los pacientes no presentó cardiopatía congénita, siendo la más frecuente la comunicación simple [69,85%, en orden descendente: CIA (47,37%), CIV (22,11%) y CIA+CIV (16,84%)] seguida del canal AV completo (18,38%), concurriendo la suma de ambos grupos del 88,23%.

Tabla 17: Distribución por presencia de cardiopatía congénita y grupos muestrales.

	G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No	416	75,4	328	74	87	79,8
Sí	136	24,6	115	26	22	20,2
Total	552		443		109	
Chi-cuadrado c. congénita*grupos 2 y 3: 0,228.						

Tabla 18: Distribución por tipos de cardiopatía congénita y grupos muestrales.

		G1: Total N = 552		G2: >1an N = 443		G3: <1an N = 109	
		Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
Con cardiopatía	Canal AV	25	4,528	22	5	3	2,75
	Coartación	2	0,35	1	0,23	1	0,92
	Comunicación	95	17,21	83	18,74	13	11,92
	DAP	7	1,268	4	0,9	3	2,75
	T. Fallot	2	0,36	1	0,23	1	0,92
	Valvulopatía	5	0,91	4	0,9	1	0,92
	Total	136	24,64	115	26	22	20,18
Sin cardiopatía		416	75,36	328	74,1	87	79,82
Total		552		443		109	

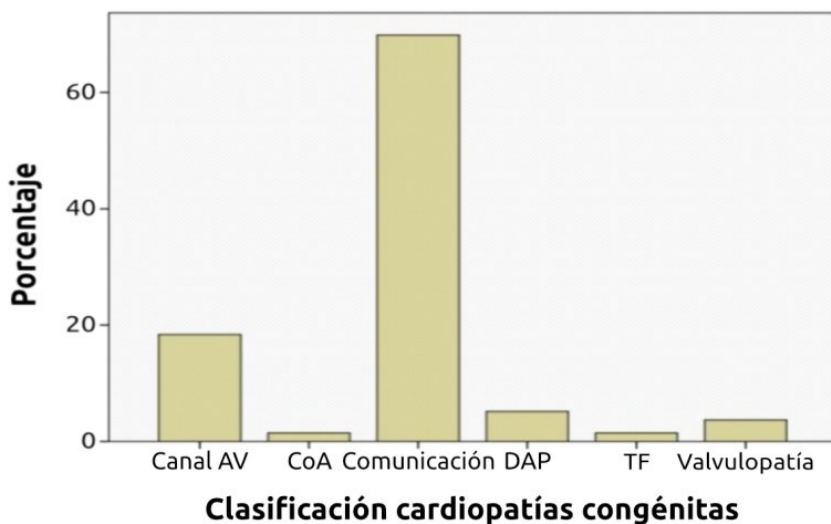


Figura 22. Distribución de los pacientes según la cardiopatía congénita presentada.

4.4. DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS.

En total se registraron 3766 análisis de función tiroidea, con una media de 6,82 análisis por paciente. Los pacientes se realizaron un mínimo de 1 análisis, y un máximo de 36.

De los 552 pacientes totales, el grupo 2 (más de un análisis) concentra 3657 registros, con una media de 8,26 análisis por paciente.

Los valores de T4 total y libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos (TPO y TG) se corrigieron para homogeneizar todos los resultados con independencia del laboratorio y los reactivos utilizados en los análisis, según la ecuación detallada en el apartado 3.5.2. Por tanto, en adelante todas las referencias a resultados de hormonas tiroideas son de valores corregidos, tras haber aplicado dicha ecuación en todos los resultados obtenidos.

4.4.1. Análisis descriptivo de los registros.

Se estudiaron los estadísticos descriptivos para cada variable recogida:

- **T4 total:** se recogieron un total de 321 resultados (8,52%), con una media de 7,94 mcg/dl, una mediana de 8 mcg/dl y un intervalo entre 0 y 17,57 mcg/dl.
- **T4 libre:** la media fue de 1,26 ng/dl para un total de 3110 muestras (82,58%), con una mediana de 1,25 ng/dl y un intervalo entre 0 y 4,95 ng/dl.
- **T3:** se registraron 358 resultados (9,51%), con una media de 1,66 nmol/l, una mediana de 1,5 nmol/l y un intervalo de 0,37 a 17,24 nmol/l.
- **TSH:** con un total de resultados recogidos de 3648 determinaciones (96,87%), la media fue de 5,72 mcU/ml y la mediana de 4,06 mcg/ml. El intervalo fue de 0-681,73 mcU/ml, con un P90 de 9,09, un P95 de 12,13 y un P99 de 24,82 mcU/ml.

Tabla 19: Estadísticos descriptivos de las variables estudiadas (todos los registros).						
	T4T (mcg/dl)	T4L (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mcU/ml)	Anti TPO (U/ml)	Anti TG (U/ml)
Número	321	3110	358	3648	298	218
Media	7,94	1,26	1,66	5,72	128,91	500,31
Mediana	8	1,25	1,5	4,06	8,51	48,69
DE	2,28	0,28	1,01	16,12	372,89	1845,02
Asimetría	-0,087	4,51	10,7	28,49	8,9	6,71
Curtosis	1,72	46,40	158,22	1015,26	105,46	56,57

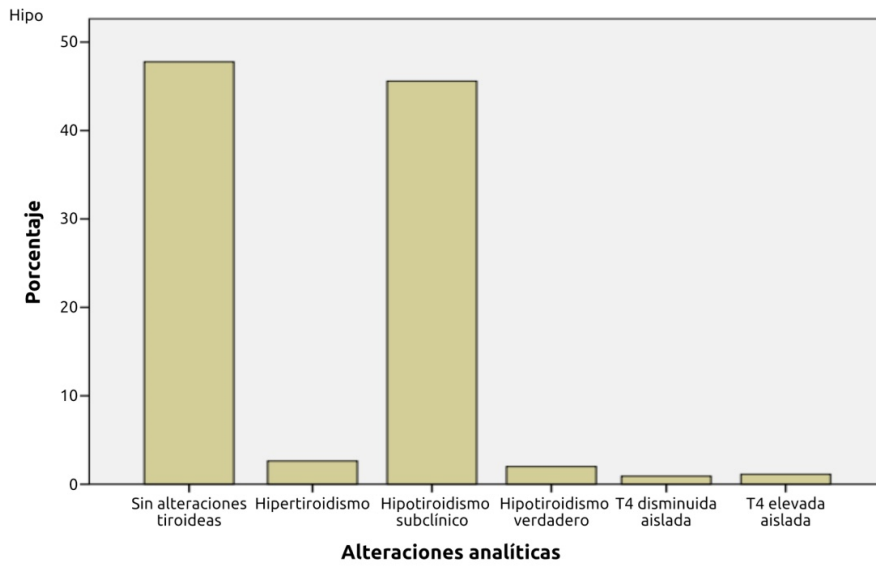
4.4.1.1. Clasificación de los análisis según su alteración.

Sin tener en cuenta a qué subgrupo pertenecía cada paciente ni, por tanto, su evolución, los 3766 análisis realizados en el total de pacientes se clasificaron según la alteración tiroidea que reflejaban:

- **Hipertiroidismo (subclínico y verdadero):** disminución de TSH, con o sin elevación de T4L. Agrupa el 2,5% de los análisis.
- **Sin alteraciones tiroideas:** sin elevación de TSH ni disminución de T4L. Grupo mayoritario, con un 48,3% del total de análisis recogidos.
- **Hipotiroidismo subclínico:** Elevación de TSH, sin disminución de T4L. 45,2% de los casos, grupo mayoritario dentro de la patología tiroidea.
- **Hipotiroidismo verdadero:** elevación de TSH con disminución de T4L. Supone el 2% de los análisis.
- **Otros:** se reflejaron asimismo las alteraciones aisladas de T4L sin repercusión evolutiva ni clínica, tanto su elevación (1,1%) como su disminución (0,9%).

Tabla 20: Distribución por patologías tiroideas (grupo muestral 2).

	Frec.	%
Hipertiroidismo	96	2,5
Sin alteraciones tiroideas	1819	48,3
Hipotiroidismo subclínico	1703	45,2
Hipotiroidismo verdadero	74	2
T4 disminuida aislada	33	0,9
T4 elevada aislada	41	1,1
Total	3766	



4.4.1.2. Distribución por sexo.

El 57% de los análisis correspondió a hombres (con una media de 6,95 análisis) mientras que el 42% correspondió a mujeres (con una media de 6,64 análisis por mujer).

Tabla 21: Distribución por sexo (todos los análisis).		
Sexo	Frec.	%
Femenino	1581	42
Masculino	2185	57
Total	3766	

Se observó que entre las mujeres el grupo predominante era el hipotiroidismo subclínico, mientras que en hombres lo era la ausencia de alteraciones tiroideas. Además, también las mujeres predominaban en el grupo de hipertiroidismo, mientras que los varones lo hacían en el grupo de hipotiroidismo verdadero.

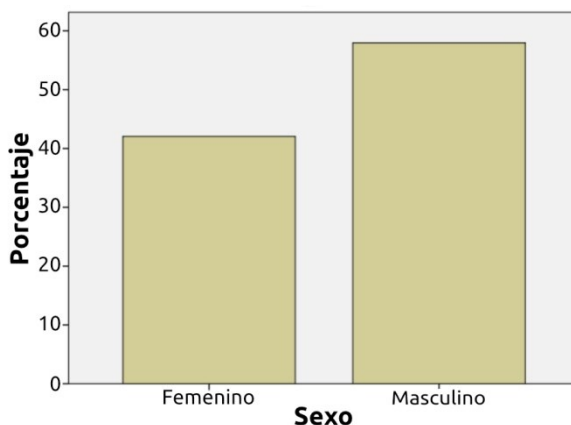


Figura 24. Distribución de los análisis según el sexo.

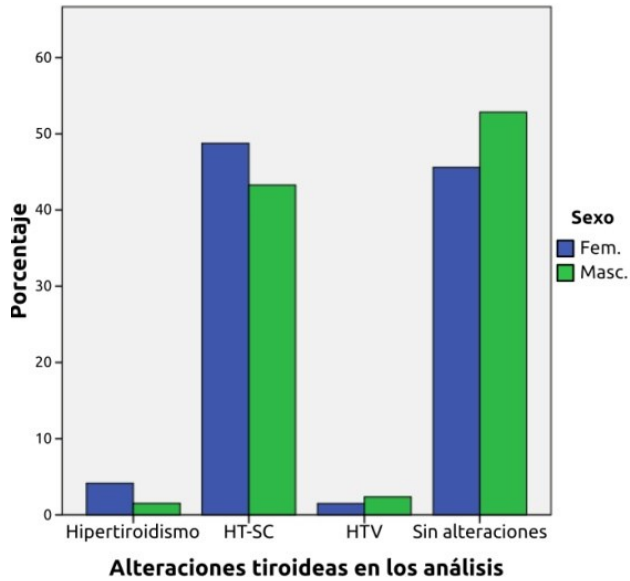


Figura 25. Distribución de los análisis por sexo en según la alteración tiroidea.

4.4.1.3. Distribución por edad.

El intervalo de edad de los diversos análisis fue de 36,76 años, con un mínimo de 0,09 años (1 mes de vida) y un máximo de 36,85 años.

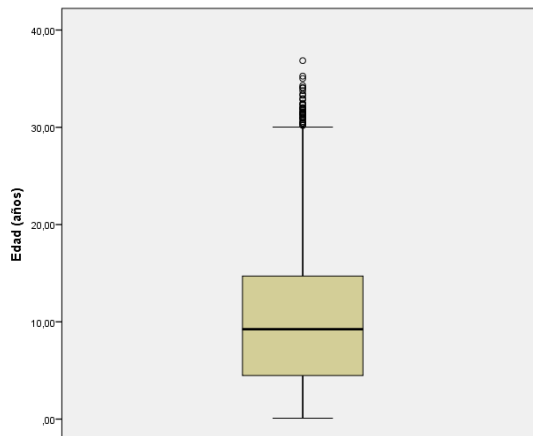


Figura 26. Distribución de la edad de realización de los análisis.

Para facilitar el análisis por edad se establecieron grupos según la etapa del desarrollo:

- **0 a 2 años:** mayores de 1 mes y menores de 23 meses y 29 días, con el 8,4% de la muestra.
- **Preescolar:** de 24 meses a 5 años, 11 meses y 29 días. Agrupa al 25% de la muestra.
- **Escolar:** de 6 años a 11 años, 11 meses y 29 días. Grupo mayoritario, con el 29,3% de la muestra.
- **Adolescente:** de 12 años a 17 años, 11 meses y 29 días. 23,5% de la muestra.
- **Adulto:** de 18 años a 36,85 años (edad máxima registrada). 13,7% de la muestra.

	Frec.	%	TSH mcU/ml
			Media
0-2 años	309	8,4	7,51
Preescolar	914	25,0	6,97
Escolar	1073	29,3	5,25
Adolescente	859	23,5	5,08
Adulto	502	13,7	4,44
Total	3657	100,0	

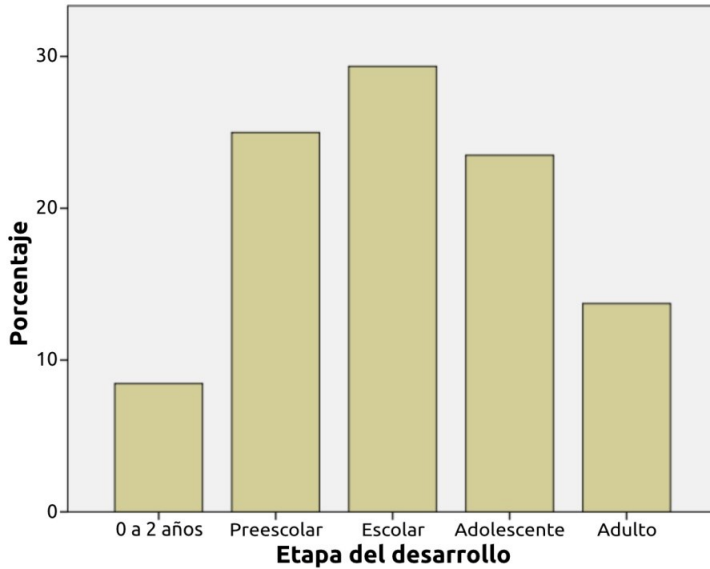


Figura 27. Distribución de los análisis según la etapa del desarrollo.

4.4.2. Análisis descriptivo por subgrupos de alteraciones tiroideas.

4.4.2.1. Clasificación de función tiroidea.

Se estudió la presencia de alteraciones tiroideas acaecidas durante algún momento del período estudiado en cada sujeto, con independencia de su persistencia al final del mismo, según los siguientes criterios:

- **Función tiroidea normal (grupo “No”):** ningún análisis alterado a lo largo del período estudiado.

- **Presencia de alteraciones tiroidea (grupo "Sí"):** presencia de algún análisis alterado, siendo por tanto subsidiario de ser reclasificado en los subgrupos de patología tiroidea.

La presencia o ausencia de alteraciones tiroideas se estudió de forma independiente en los tres grupos muestrales con el fin de establecer si había diferencias entre ellos:

- **Grupo 1:** todos los pacientes, N = 552.
- **Grupo 2:** pacientes con más de un análisis registrado, N = 443.
- **Grupo 3:** pacientes con sólo un análisis registrado, N = 109.

Tabla 23: Presencia de patologías tiroideas por grupos muestrales.						
	G1: Total N = 552		G2: >1 análisis N = 443		G3: <1 análisis N = 109	
	Frec.	%	Frec.	%	Frec.	%
No	167	30,3	95	21,4	72	66,1
Sí	385	69,7	348	78,6	37	33,9
Total	552		443		109	

Se observó que tanto en el grupo 1 como en el 2 la situación mayoritaria era la de disfunción tiroidea, mientras que en el grupo 3 (con sólo un análisis) predominaba la ausencia de alteraciones tiroideas.

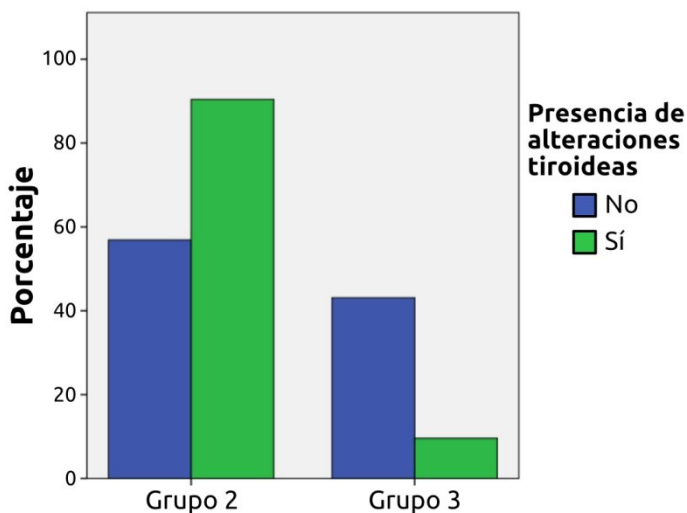


Figura 28. Distribución de los análisis según la presencia o ausencia de alteraciones tiroideas, en los dos grupos muestrales (Grupo 2: más de un análisis; grupo 3: un único análisis registrado).

Tabla 24: Tabla de contingencia presencia de alteraciones tiroideas vs grupo muestral.				
		Presencia de alteraciones tiroideas		
		No	Sí	Total
Grupo muestral	Gr. 2	148 78,6%	95 21,4%	443
	Gr. 3	37 33,9%	72 66,1%	109
Chi-cuadrado		0,000		
Riesgo relativo		2,31 (1,77-3,02)		

4.4.2.2. Clasificación de las alteraciones tiroideas en subgrupos.

Los pacientes fueron clasificados según la evolución de la función tiroidea, de tal forma que un paciente que inicialmente se incluía en el grupo de eutiroidismo, evolutivamente, podía progresar a uno de los demás grupos si su situación tiroidea cambiaba, y su presencia en un grupo era excluyente de pertenecer a cualquier otro.

El grupo muestral 3 (pacientes con un sólo análisis) se dividió en tres subgrupos:

- **0S:** Pacientes sin alteraciones tiroideas.
- **1S:** Pacientes con hipotiroidismo verdadero.
- **2S:** Pacientes con hipotiroidismo subclínico.
- No hubo ningún paciente hipertiroideo.

En el grupo muestral 2 (pacientes con más de un análisis) esta clasificación fue más compleja. Para ello, se estudió cada paciente por separado, clasificándolo en función de los resultados de las hormonas tiroideas.

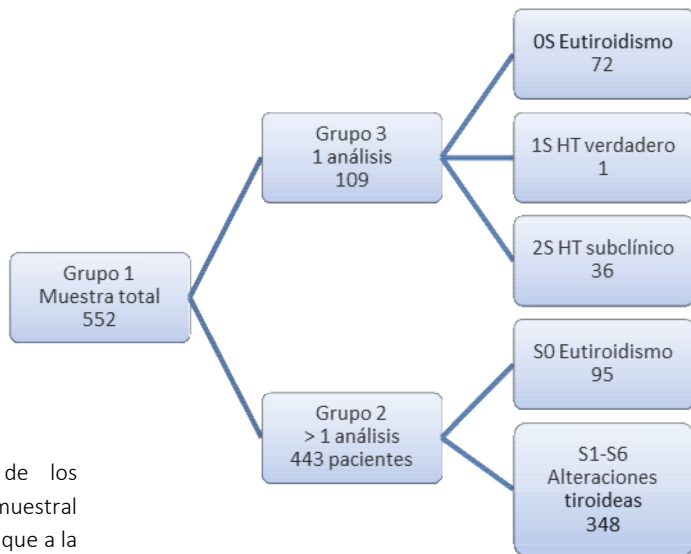


Figura 29. Distribución de los pacientes según el grupo muestral y la entidad nosológica a la que pertenecen.

En el grupo de los hipotiroideos, se valoró a continuación si la T4 estaba inicialmente disminuida (hipotiroidismo verdadero) o no (hipotiroidismo subclínico). A su vez, en este último grupo se estudió la evolución a hipotiroidismo verdadero, la persistencia de hipotiroidismo

subclínico o la normalización. Además, se valoró la instauración o no de tratamiento para cada uno de los subgrupos.

A continuación se detalla cada subgrupo, correspondiente al grupo muestral 2:

- **S0:** Sin alteraciones tiroideas: aquellos pacientes que, en ningún momento, han presentado elevación de TSH ni disminución de T4 libre.
- **S1:** Pacientes en los que la primera alteración analítica detectada fue el hipertiroidismo.
- **S2-S5:** Pacientes en los que la primera alteración analítica detectada fue el hipotiroidismo subclínico. A su vez, se divide en dos subgrupos:
 - o **S2 y S3:** Pacientes que únicamente han presentado HT SC durante su evolución. Respectivamente: no tratados (**S2**) y tratados (**S3**).
 - o **S4 y S5:** Pacientes con HT SC evolucionado a HTV. Respectivamente: no tratados (**S4**) y tratados (**S5**).
- **S6:** Pacientes en los que la primera alteración analítica detectada fue el hipotiroidismo verdadero (HTV).

4.4.2.3. Distribución por subgrupos.

A continuación se detallan las características de cada subgrupo.

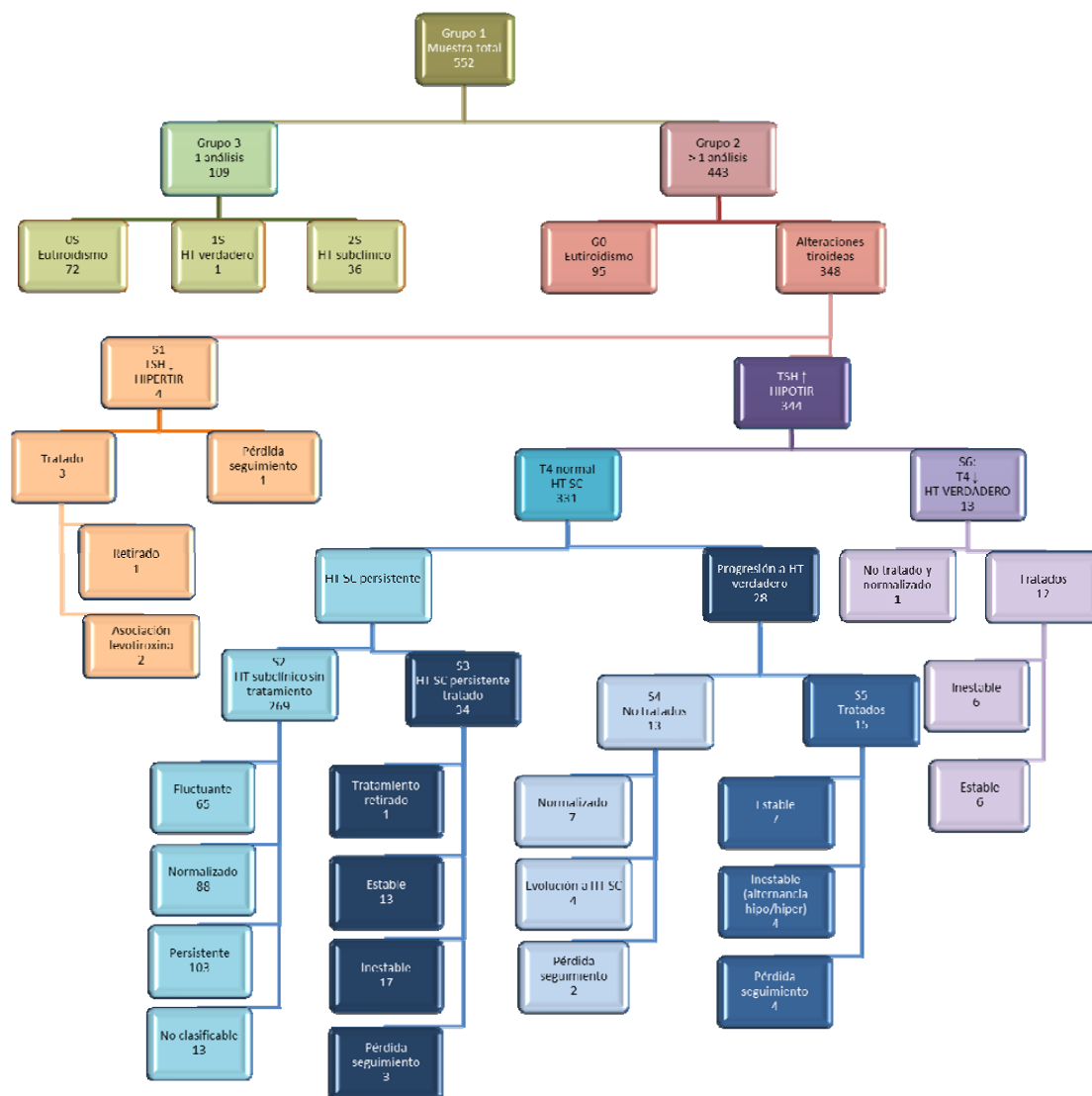


Figura 30. Distribución de los pacientes según su evolución.

Tabla 25: Distribución de los pacientes de los grupos muestrales 2 y 3 en los diversos subgrupos de patologías tiroideas.				
		Frec.	% del total (552)	% grupo (109)
Grupo muestral 3 N = 109	0S: Sin alteraciones	72	13	66,1
	1S: HTV	1	0,2	0,9
	2S: HT SC	36	6,5	33
		Frec.	% del total (552)	% grupo (443)
Grupo muestral 2 N = 443	S0: Sin alteraciones	95	17,2	21,44
	S1: Debut Hipertiroidismo	4	0,7	0,9
	S2: HT SC no tratado	269	48,7	60,75
	S3: HT SC tratado	34	6,2	7,67
	S4: HT SC evolución a HTV, no tratado	13	2,4	2,93
	S5: HT SC evolución a HTV, tratado	15	2,7	3,39
	S6: Debut HTV	13	2,4	2,93

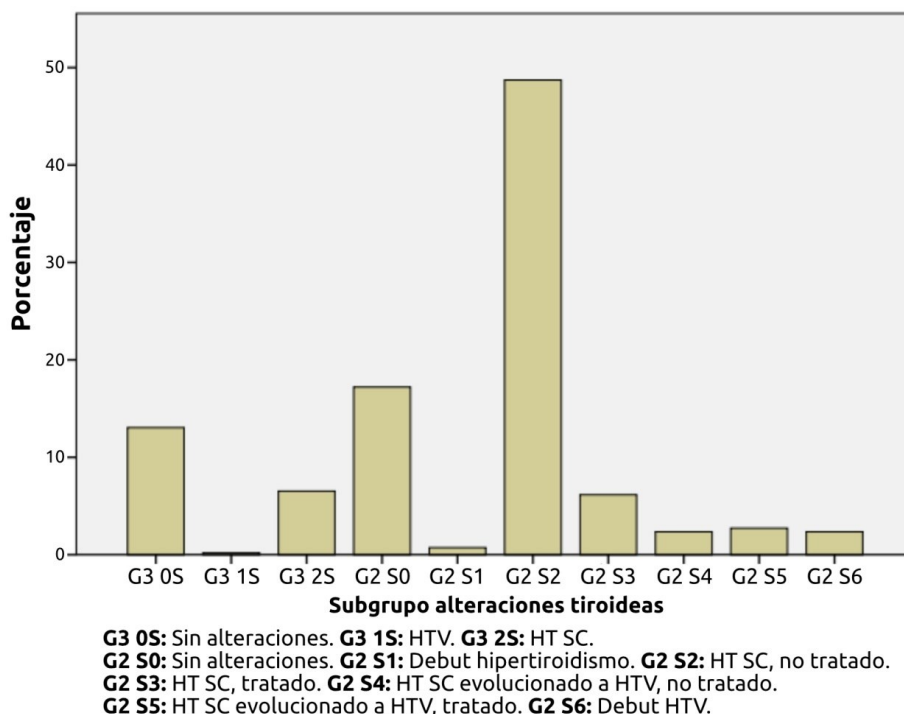


Figura 31. Distribución de los pacientes en los distintos subgrupos de alteraciones tiroideas.

4.4.2.3.1. Sin alteraciones tiroideas – S0.

Los 95 pacientes sin alteraciones del grupo 2 (S0), que aúnan un total de 486 análisis, presentan una media de TSH de 2,42 mcU/ml. En los 3 pacientes en los que se realizó estudio de AAT en este subgrupo, éste resultó negativo.

Tabla 26: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3 y TSH para el subgrupo S0.

		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mcU/ml)
S0: Sin alteraciones tiroideas	Media	8,27	1,27	1,72	2,42
	DE	1,59	0,22	2,14	0,84
	Mediana	8,25	1,27	1,4	2,32
	Curtosis	0,69	8,67	52,82	-0,73
	Asimetría	0,06	1,5	7,17	0,16
Percentil 95 de TSH para el subgrupo S0 (2,5-97,5%): 0,89-4 mcU/ml.					

La afectación tiroidea más frecuente entre los 348 pacientes que presentaban alteraciones fue el hipotiroidismo subclínico (S2, 331 pacientes), seguida del hipotiroidismo verdadero (S6, 13 pacientes), mientras que sólo 4 debutaron con hipertiroidismo (S1).

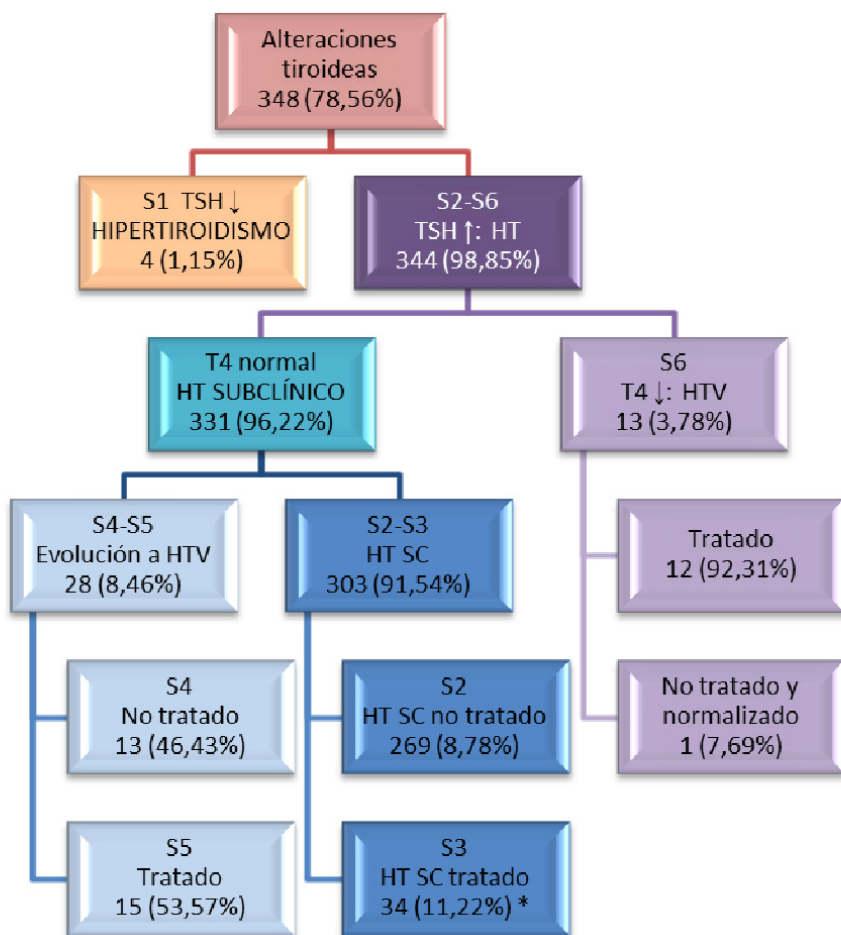


Figura 32. Distribución de los pacientes en los distintos subgrupos de alteraciones tiroideas.

* Evolución variable.

La afectación tiroidea más frecuente entre los 348 pacientes que presentaban alteraciones fue el hipotiroidismo subclínico (S2, 331 pacientes), seguida del hipotiroidismo verdadero (S6, 13 pacientes), mientras que sólo 4 debutaron con hipertiroidismo (S1).

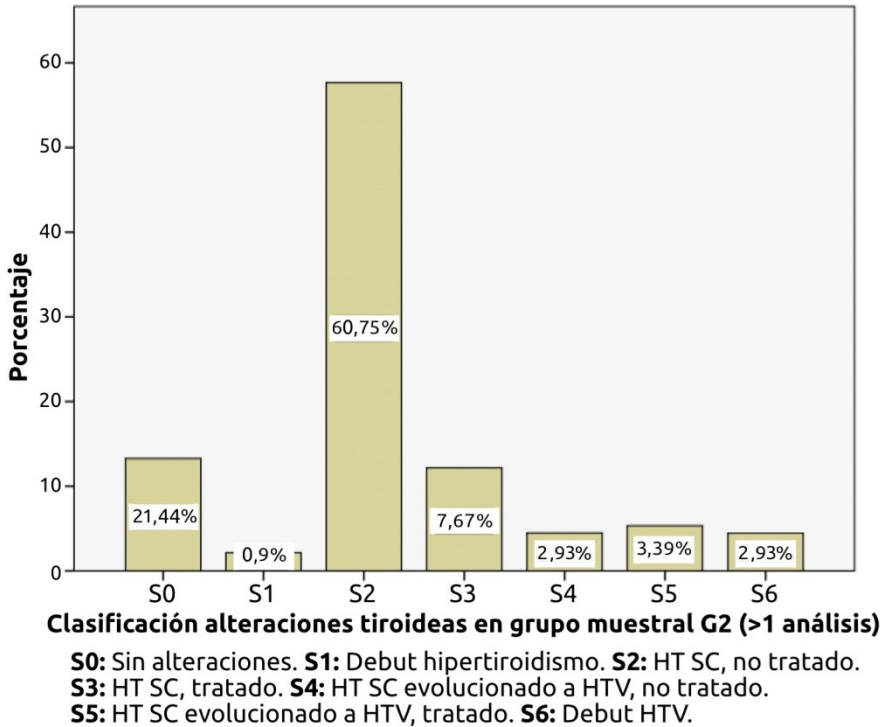


Figura 33. Distribución de los pacientes en los distintos subgrupos de alteraciones tiroideas en el grupo muestral 2.

Al respecto del tratamiento que recibieron los pacientes con alteraciones tiroideas, el 100% de los pacientes con hipertiroidismo fue tratado, así como el 92,3% de los pacientes con hipotiroidismo verdadero. En cambio, sólo el 15% de los pacientes con hipotiroidismo subclínico fue tratado, como se refleja más adelante.

4.4.2.3.2. Hipotiroidismo subclínico – S2 a S5.

4.4.2.3.2.1. Hipotiroidismo subclínico no tratado – S2

Se definió **hipotiroidismo subclínico persistente** a aquél presente en más del 50% de los análisis o en los dos últimos análisis; **hipotiroidismo subclínico normalizado** a la situación de eutiroidismo presente durante, al menos, los últimos dos años, y **fluctuación de la función tiroidea** a la presencia de altibajos en la función tiroidea que no cumpliese las características anteriores. El HT SC no clasificable hace referencia a los pacientes que presentaron HTSC sólo durante el último año de estudio, y por tanto no podemos saber su evolución.

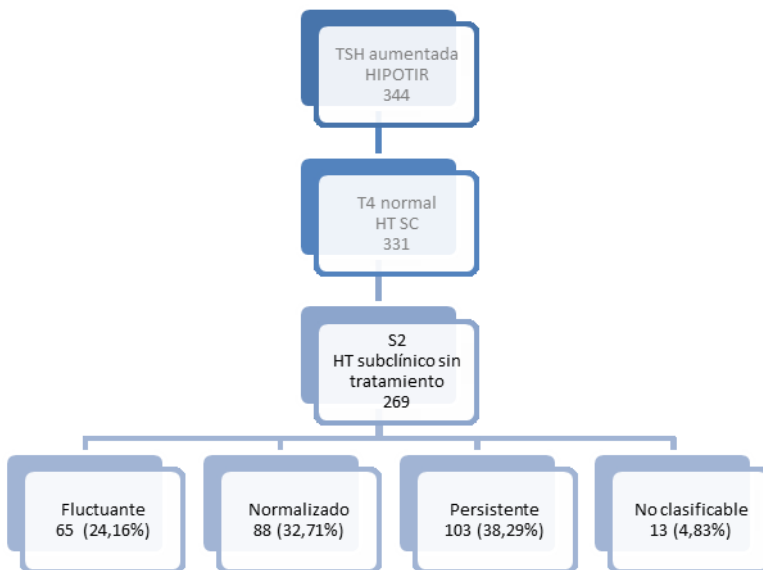


Figura 34. Subgrupo S2: HT SC no tratado.

De los 331 pacientes cuya primera alteración tiroidea fue el hipotiroidismo subclínico, 269 no fueron tratados en ningún momento, con una media de TSH de 5,21 mU/ml y de T4 libre de 1,25 ng/dl. De

ellos, 88 evolucionaron hacia la normalización de forma espontánea (tiempo medio 3,07 años), 103 permanecieron en situación de hipotiroidismo subclínico y 65 presentaron una fluctuación de la función tiroidea, con períodos de eutiroidismo y otros de hipotiroidismo subclínico. Los 13 restantes no pudieron ser clasificados según estos criterios debido a que el hipotiroidismo subclínico sólo se objetivó en el último análisis y por tanto no pudo saberse cuál fue su evolución.

Tabla 27: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos para el subgrupo S2.

		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mcU/ml)	Ac antiTPO (U/ml)	Ac antiTG (U/ml)
S2: HT SC, no tratado	Media	7,74	1,25	1,62	5,21	33,08	487,87
	DE	2,27	0,18	0,49	2,97	88,41	2353,68
	Mediana	7,73	1,24	1,57	4,57	3,73	29,05
	Curtosis	1,41	7,62	2,38	8,69	13,87	46,81
	Asimetría	-0,34	1,25	1,07	2,2	3,65	6,49
Percentil 95 de TSH para el subgrupo S2 (2,5-97,5%): 1,61-12,53 mcU/ml.							

De los 269 pacientes con hipotiroidismo subclínico, 54 presentaban cifras de TSH por encima de 10, y 33 por encima de 12,53 (percentil 95), persistiendo el hipotiroidismo en 36 casos, con normalización de 4 pacientes y fluctuación de la función tiroidea en los 14 restantes.

Tabla 28: Distribución de los pacientes con TSH entre 10 y 15, entre 15 y 20 y superior a 20 mcU/ml, y evolución global de los pacientes con TSH superior a 10 mcU/ml.

	TSH 10-15	TSH 15-20	TSH >20	TSH >10
N total	37	10	7	54
Normalizados	3 (8,1%)	0 (0%)	1 (14,29%)	4 (7,4%)
Persistentes	26	6	4	36
Fluctuantes	8	4	2	14
Intervalo TSH	0,27 -14,83	0,46-19,43	0,3 -28,94	0,27 -28,94
Media	7,28	7,38	10,79	7,7

4.4.2.3.2.2. HT subclínico persistente, tratado – S3.

De los 34 pacientes con debut de hipotiroidismo subclínico que iniciaron tratamiento con levotiroxina las medias *de inicio de tratamiento* fueron: T4 1,13 ng/dl y TSH 39,12 mcU/ml (mediana 12,54 mcU/ml).

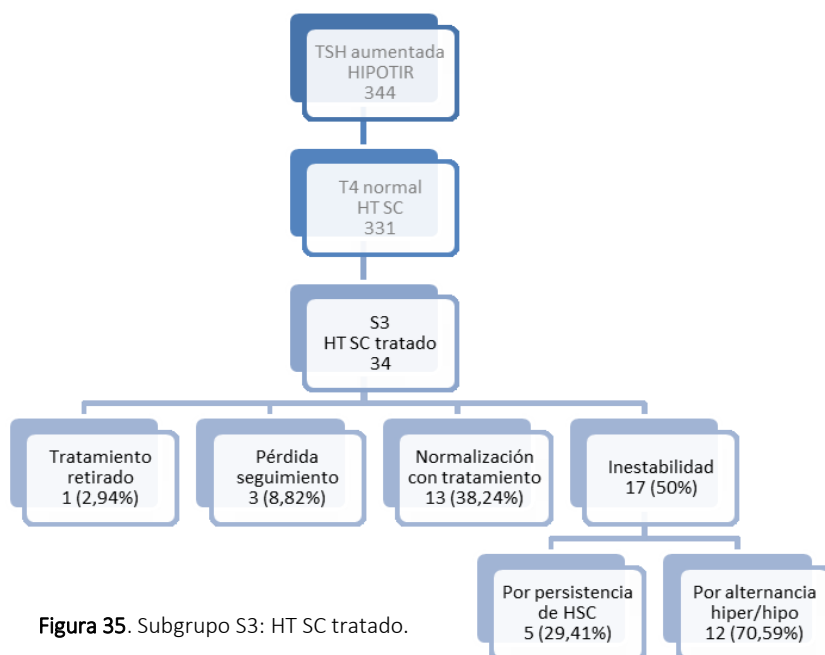


Figura 35. Subgrupo S3: HT SC tratado.

Del total de pacientes tratados, 13 permanecieron con función tiroidea estable y normal, mientras que en otros 17 la respuesta al tratamiento fue inestable, de tal forma que doce de ellos alternaron períodos de hipertiroidismo con otros de hipotiroidismo (incluyendo los dos pacientes que previamente recibieron tratamiento con fármacos antitiroideos y que están marcados con * en la tabla 30, que se han clasificado dentro de este apartado para facilitar la interpretación de resultados), mientras que cinco presentaron cifras de TSH elevadas de forma persistente pese al tratamiento.

Los tres pacientes restantes interrumpieron el seguimiento en el Programa de Salud antes de evaluar la efectividad del tratamiento.

Tabla 29: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos para el subgrupo S3.

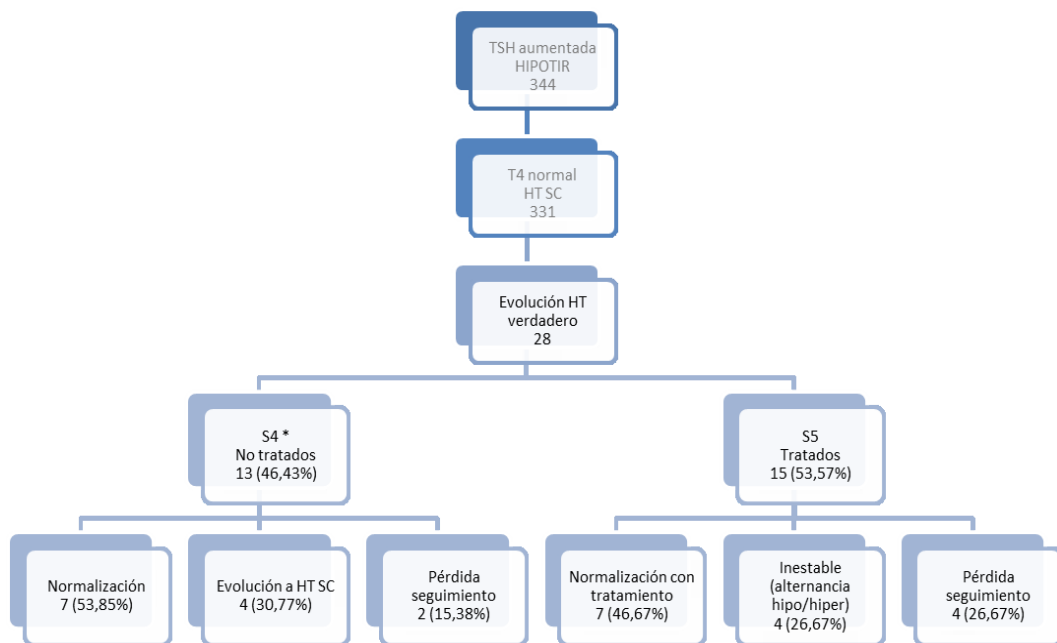
		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mU/ml)	Ac antiTPO (U/ml)	Ac antiTG (U/ml)
S3: HT SC, tratado	Media	8,65	1,36	1,7	9,14	71,87	530,29
	DE	2,21	0,46	0,82	39,29	145,66	1502,11
	Mediana	8,34	1,32	1,51	4,09	8,5	48,72
	Curtosis	5,23	31,39	19,91	216,69	8,97	20,1
	Asimetría	1,19	4,68	3,73	13,87	2,9	4,49

Percentil 95 TSH para el subgrupo S3 (2,5-97,5%): 0,01-27,54 mU/ml.

Tabla 30: Media de TSH y T4 libre al inicio del tratamiento, y de TSH previa, para cada paciente del subgrupo S3.

		T4 inicio tto (ng/dl)	TSH previa tto (mcU/ml)	TSH inicio tto (mcU/ml)
Evolución estable		1,3	3,54	9,41
		0,93	1,81	6,67
		1	3,58	15,37
		1,056	9,07	9,09
		1,315	7,51	7,53
		1	2,45	9,7
		1,37	4,33	13,17
		1,2	Desconocido	7,79
		1,1	Desconocido	8,31
		1,41	Desconocido	9,38
		1,152	4,57	9,29
		1,1	4,06	144
		Desconocido	Desconocido	Desconocido
	Retirado		Desconocido	Desconocido
Evolución inestable	Alternancia hiper/hipo	1,32	1,18	5,03
		1,075	3,39	27,57
		-	ND	15,84
		1,315	6,22	7,32
		1,19	9,03	5,28
		1,28	4,24	4,3
		1,4	8,2	13,58
	Persistencia de HT subclínico	1,225	ND	16,64
		1,187	3,75	8,45
		1,272	10,55	14,84
		0	0,01	117 *
		0,5	0,1	23,44 *
		-	ND	681,73
		1,45	2,4	27,32
1	12,39	16,24		
Pérdida de seguimiento	1,123	ND	11,23	
	1,45	5,05	13,21	
Pérdida de seguimiento	1,4	2,52	16,69	
	1,05	31,71	25,94	
	0,93	5,66	12,54	
Media	1,13	39,12		
Mediana		12,54		

4.4.2.3.2.3. Hipotiroidismo subclínico – evolución a hipotiroidismo verdadero – S4 + S5.



4.4.2.3.2.3.1. Hipotiroidismo subclínico – evolución a hipotiroidismo verdadero no tratado – S4.

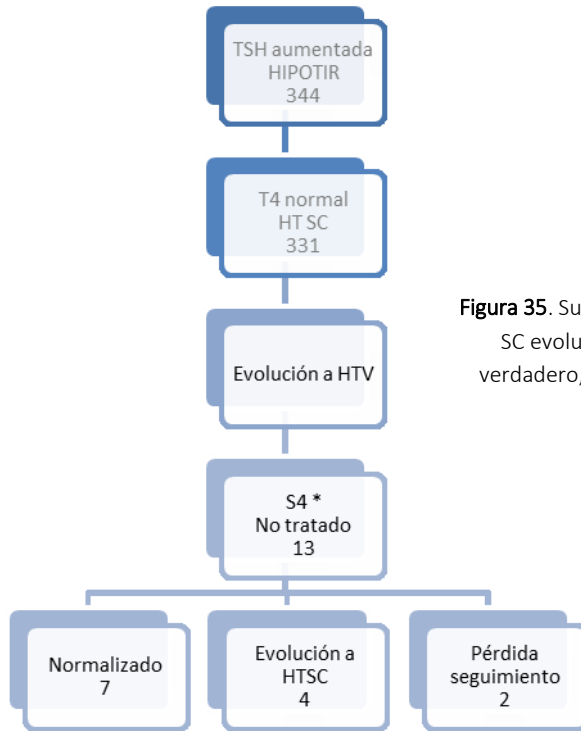


Figura 35. Subgrupo S4: HT SC evolucionado a verdadero, no tratado.

Hubo 28 pacientes a los que se diagnosticó de HT SC que presentaron hipotiroidismo verdadero con posterioridad. En la figura 32 está señalado este grupo (*) debido a que llama la atención que 13 pacientes con HTV no fueron tratados; de ellos, 7 se normalizaron (con un tiempo medio de 3 años), 4 evolucionaron de nuevo en posteriores análisis a hipotiroidismo subclínico (tiempo medio de 7,3 meses) y 2 no

Tabla 31: TSH máxima y T4 libre mínima para cada paciente del subgrupo S4.

	T4 mín (ng/ml)	TSH máx (mIU/ml)
Normalización	0,8	7,66
	0,9	7,3
	0,86	6,04
	0,59	5,92
	0,83	6,93
	0,9	9,89
Evolución a HTSC	0,87	14,86
	0,8	9,87
	0,88	18,94
	0,9	10,26
Pérdida de seguimiento	0,83	10,84
	0,8	12,67
	0,82	7,06

continuaron el seguimiento en el Programa de Salud tras el diagnóstico de hipotiroidismo verdadero, por lo que no sabemos si llegaron a llevar tratamiento ni su evolución.

Tabla 32: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos para el subgrupo S4.

		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mcU/ml)	Ac antiTPO (U/ml)	Ac antiTG (U/ml)
S4: HT SC evolucionado a HTV, no tratado	Media	9,68	1,13	1,54	6,02	33,25	127
	DE	3,17	0,29	0,21	2,95	35,07	219,1
	Mediana	8,3	1,1	1,53	5,46	28	1
	Curtosis	1,14	71,79	-1,35	1,76	-3,95	
	Asimetría	1,2	7,08	0,13	1,04	0,36	1,73

Percentil 95 de TSH para el subgrupo S4 (2,5-97,5%): 1,85-13,05mcU/ml.

3.11.2.3.2. Hipotiroidismo subclínico – evolución a Hipotiroidismo verdadero tratado – S5.

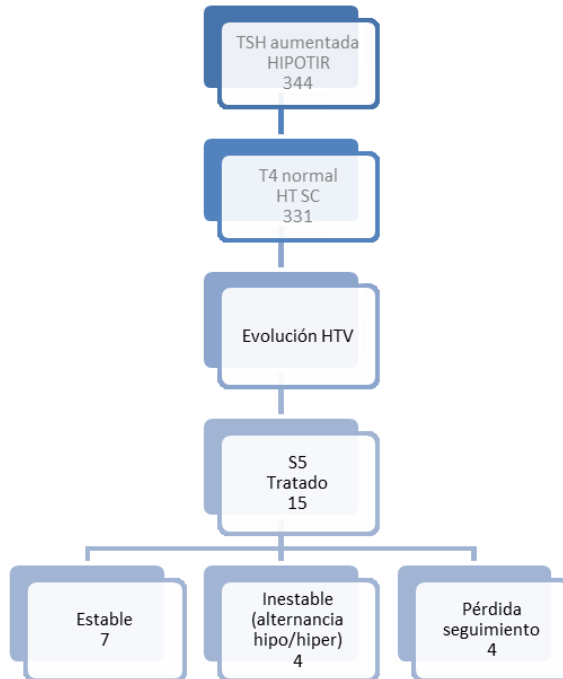


Figura 37. Subgrupo S5: HT SC evolucionado a verdadero, tratado.

Los 15 restantes fueron tratados con levotiroxina. De ellos, 7 presentaron una evolución estable de la función tiroidea, en otros 4 ésta fue inestable, y en 4 no se pudo evaluar la eficacia del tratamiento por interrumpir los pacientes su asistencia al Programa. Las medias *de inicio de tratamiento* fueron T4 0,81 ng/dl y TSH 31,11 mcU/ml.

Tabla 33: Media de TSH y T4 libre al inicio del tratamiento, para cada paciente del subgrupo S5.		
	T4 inicio tto (ng/dl)	TSH inicio tto (mcU/ml)
Evolución estable	0,64	93,88
	0,6	35,33
	1 (0,9)	12,04
	0,9	15,03 (17,74)
	0,93	56,9
	0,82	28,9
	0,93	15,3
Evolución inestable	0,8	14,1 (17,79)
	0,72	6,64 (18,38)
	0,9	31,99
	0,87	5,73
Pérdida de seguimiento	0,84	11,32
	0,81	27,89
	0,77	26,57
	0,77	85
Media	0,81	31,11
Mediana		26,57

*Entre paréntesis, TSH máxima.

Tabla 34: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos para el subgrupo S5.

		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mU/ml)	Ac antiTPO (U/ml)	Ac antiTG(U/ml)
S5: HT SC evolucionado a HTV, tratado	Media	7,93	1,23	1,72	8,74	163,7	162,15
	DE	3,08	0,31	0,92	11,01	283,08	131,2
	Mediana	8,2	1,22	1,5	6,04	75,74	136,09
	Curtosis	0,63	10,79	1,59	31,52	12,69	-0,64
	Asimetría	-0,84	2,14	1,36	4,86	3,3	0,67
Percentil 95 de TSH para el subgrupo S5 (2,5-97,5%): 0,19-32,4 mU/ml.							

**4.4.2.3.3. Hipotiroidismo
verdadero
desde el inicio
-S6**

Como se ha comentado, de los 13 pacientes con hipotiroidismo verdadero como debut fueron tratados 12, con una media de TSH en el momento del diagnóstico de 56,5 mU/ml (mediana 20,87 mU/ml) y de T4 de 0,85 ng/dl.

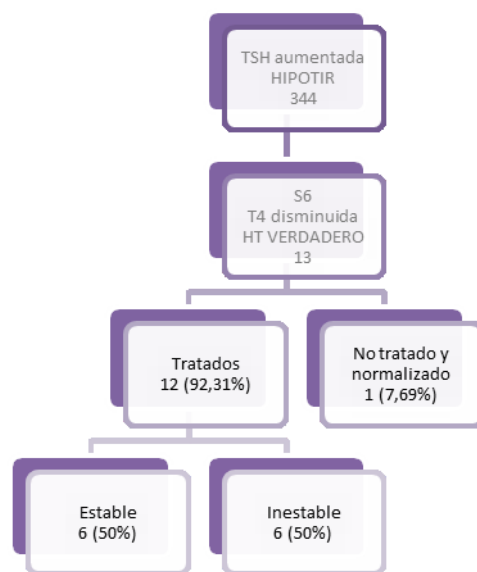


Figura 38. Subgrupo S6: HT verdadero.

De ellos, 6 se mantuvieron con una función tiroidea estable, mientras que en los otros 6, a pesar del tratamiento, la función tiroidea osciló, con TSH elevadas y disminuidas. El único paciente con hipotiroidismo central detectado perteneció a este último grupo (*).

El paciente que no se trató tras el debut normalizó su función tiroidea de forma espontánea en el siguiente análisis (a los 6 meses) manteniéndose en situación de eutiroidismo durante el resto del seguimiento en el programa (3 años).

Tabla 35: Media de TSH y T4 libre al inicio del tratamiento, para cada paciente del subgrupo S6.

Tratado						No tratado (normalizado)		
Estable con tratamiento			Inestable con tratamiento			T4	TSH	Ac
T4	TSH	Ac	T4	TSH	Ac			
0,62	86,55	+	0,93	6,9	+	0,9	5,05	-
0,62	28,62	+	1,1	13,53	+			
1,01	24,71	+	0,9	17,03	NR			
0,64	107,3	NR	1,1	5,035	+			
0,84	44,16	+	0,58	327	+			
1,16	13,82	-	0,71	3,61	NR			
					(4,45) *			

*Hipotiroidismo verdadero central, tratado. Entre paréntesis, cifra máxima de TSH. NR=No realizado.

Tabla 36: Estadísticos de las variables T4 total, T4 libre, T3, TSH y anticuerpos antitiroideos para el subgrupo S6.

		T4 total (mcg/dl)	T4 libre (ng/dl)	T3 (nmol/l)	TSH (mcU/ml)	Ac antiTPO (U/ml)	Ac antiTG(U/ml)
S6: HTV tratado	Media	7,37	1,25	1,21	9,45	468,1	1288,7
	DE	2,32	0,31	0,27	33,88	927,05	1792,65
	Mediana	8	1,22	1,27	2,84	133,5	154
	Curtosis	-0,45	0,36	-1	67,95	18,02	-0,16
	Asimetría	-0,64	0,43	0,03	7,96	4	1,19
Percentil 95 de TSH para el subgrupo S6 (2,5-97,5%): 0,01-66,42 mcU/ml.							
Refleja los estadísticos descriptivos de todos los análisis del subgrupo S6, antes y después de ser tratados.							

4.4.2.3.4. Hipertiroidismo – S1

Cuatro pacientes debutaron con hipertiroidismo, iniciando tratamiento antitiroideo tres de ellos, con una TSH media de 0,003 mcU/ml y T4L media de 2,44 ng/dl.

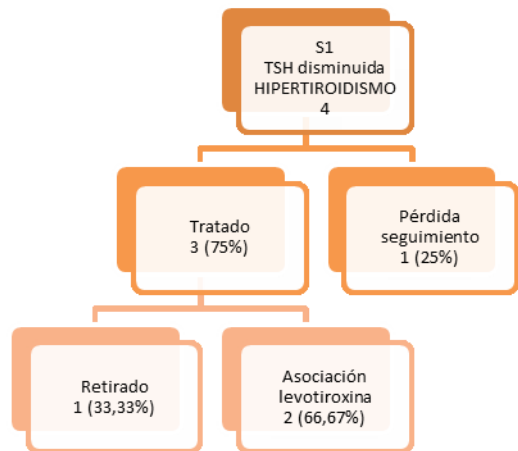


Figura 39. Subgrupo S1: Hipertiroidismo.

En uno los pacientes el tratamiento fue retirado tras desarrollar un hipotiroidismo secundario (a los 6 meses de iniciado) y posteriormente permaneció con función tiroidea normal sin tratamiento.

En los otros dos se asoció levotiroxina por hipotiroidismo secundario, con evolución fluctuante en uno de ellos y tendencia al hipotiroidismo en el otro paciente.

Por pérdida de seguimiento, se desconoce si el cuarto paciente inició o no tratamiento.

El percentil 95 de TSH para el subgrupo S1 (P2,5-97,5%) fue de 0-25,19 mcU/ml.

En el momento de la aparición de hipotiroidismo se produjo elevación de los anticuerpos antitiroideos. La media de antiTPO y antiTG fue, respectivamente, de 328,94 y 110,66 U/ml. No se calcularon los estadísticos descriptivos en el resto de variables debido al pequeño número de pacientes incluidos en este grupo.

4.4.2.4. Análisis inferencial por subgrupos de alteraciones tiroideas.

4.4.2.4.1. Comparación de medias de las variables de T4L y TSH por subgrupos de alteraciones tiroideas.

Las medias de T4 libre para cada grupo se mantuvieron entre 0,81 y 2,44 ng/dl, con cifras menores en los subgrupos S5 (HT SC evolucionado a HTV, con tratamiento) y S6 (HTV). La media más elevada se encontró en el subgrupo S1 (debut con hipertiroidismo).

La media de TSH osciló entre 0,003 mcU/ml (cifra más baja, en el subgrupo S1, hipertiroidismo) hasta un máximo de 56,5 mcU/ml, en el subgrupo S6 (debut HTV).

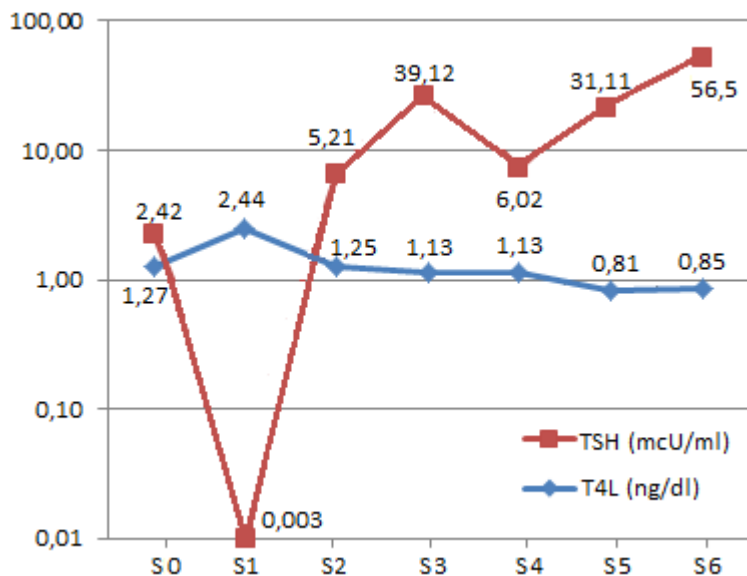
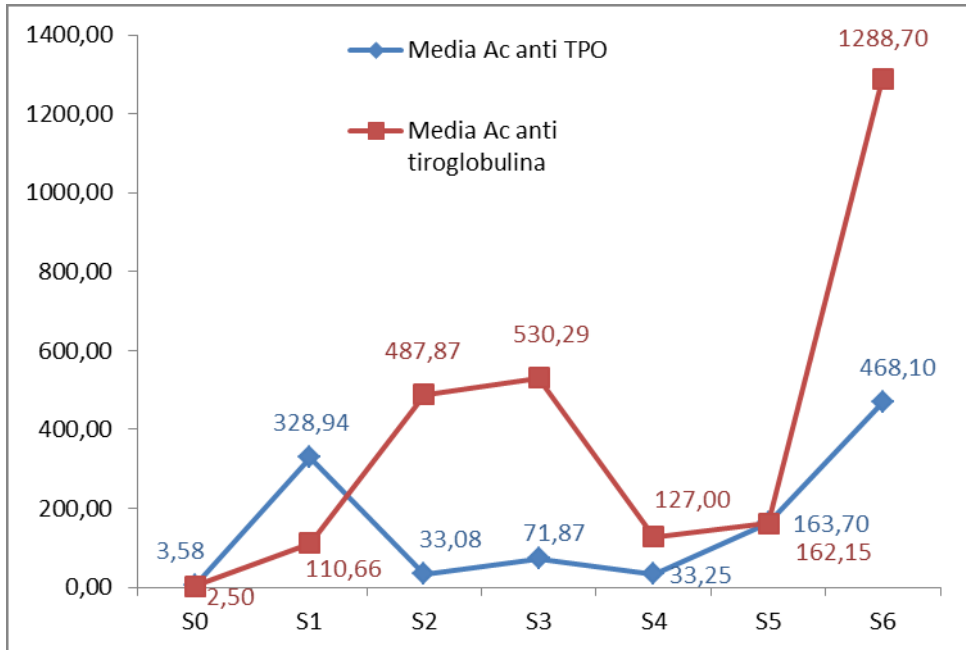


Figura 40. Representación gráfica de las medias de TSH y T4L. Subgrupos S0, S2 y S4 (no tratados): las medias han sido representadas a partir de todos los registros para dichos subgrupos. Subgrupos S1, S3, S5 y S6 (tratados): las medias han sido representadas a partir de los registros de inicio de tratamiento para cada variable y subgrupo.

4.4.2.4.2. *Medias de los anticuerpos antitiroideos por subgrupos de alteraciones tiroideas. Relación con la media de TSH para cada subgrupo.*

Los valores de anticuerpos (tanto antiTPO como antiTG) fueron positivos en todos los subgrupos salvo el S0 (sin alteraciones). debajo de 100 U/ml en todos los subgrupos salvo en el S1 (debut hipertiroidismo) y el S6 (debut hipotiroidismo verdadero).

Las medias más elevadas se produjeron en el subgrupo S6 para ambos tipos de AAT, con valores más bajos en los subgrupos S4 y S5 (debut hipertiroidismo y subgrupos de HT SC evolucionados a verdadero) y moderadamente elevados en el resto de subgrupos.



antiTPO y Ac antiTG, para cada subgrupo.

4.4.3. Relación entre la presencia de alteraciones tiroideas y otros factores.

Dentro de las variables que se recogieron para cada paciente se incluían el sexo, la edad gestacional, la presencia de antecedentes familiares de enfermedades tiroideas, la presencia de antecedentes obstétricos patológicos, el cariotipo, la alimentación con lactancia materna durante más de 3 meses y la presencia o no de cardiopatía congénita.

El análisis con las distintas variables se ha realizado con los datos de cada paciente (es decir, la muestra es, respectivamente, 552 para el grupo 1, 443 para el grupo 2 y 109 para el grupo 3).

4.4.3.1. Asociación con la variable "Sexo".

Tabla 37: Tabla de contingencia y test chi-cuadrado de Sexo vs alteraciones tiroideas en los grupos muestrales 2 y 3.

Sexo		Grupo 2			Grupo 3			Chi ²	RR
		Sí	No	Total	Sí	No	Total		
♀	♀	162 83,08%	33 16,92%	195	20 46,5%	23 53,5%	43	G2: 0,04	G2: 1,108 (1,01-1,22)
	♂	186 75%	62 25%	248	17 25,8%	49 74,2%	66		
								G3: 0,025	G3: 1,8 (1,07-3,04)

Encontramos mayor porcentaje de mujeres con patología tiroidea en todos los grupos muestrales estudiados tanto en el análisis global (presencia vs ausencia de alteraciones tiroideas) como por grupos de patologías, de tal forma que el sexo femenino es un factor de riesgo frente a alteraciones tiroideas con un $p < 0,05$.

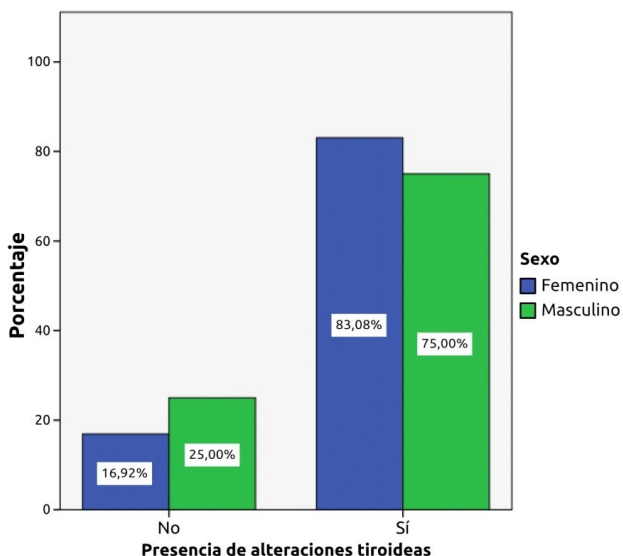
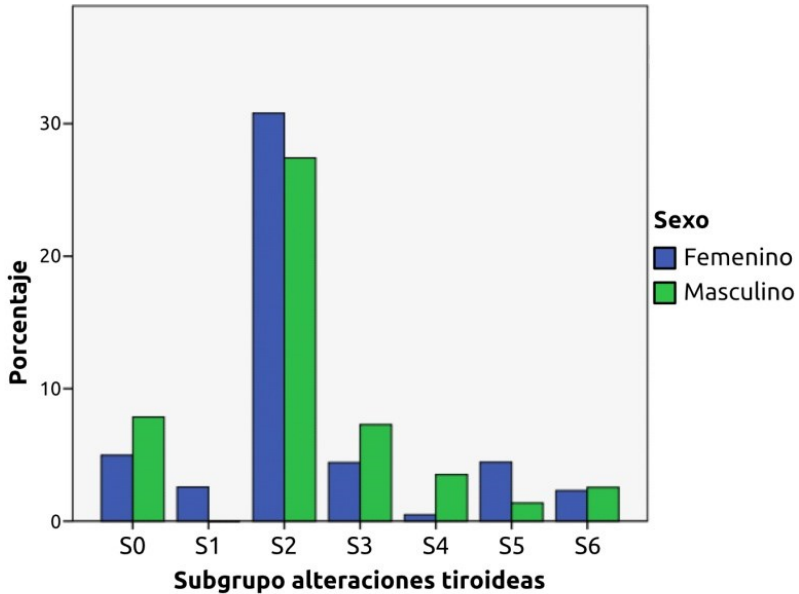


Figura 42. Distribución de las alteraciones tiroideas en función del sexo.



S0: Sin alteraciones. **S1:** Debut hipertiroidismo. **S2:** HT SC, no tratado. **S3:** HT SC, tratado. **S4:** HT SC evolucionado a HTV, no tratado. **S5:** HT SC evolucionado a HTV, tratado. **S6:** Debut HTV.

Figura 43. Distribución de las alteraciones tiroideas en función del sexo.

4.4.3.3. Asociación con la variable “Cardiopatía congénita”.

En el grupo 2 (más de un análisis) se encontró asimismo relación entre la presencia de cardiopatía congénita y de alteraciones tiroideas, con un p valor 0,043 y un RR 1,12 [1,01-1,23].

Tabla 38: Tabla de contingencia y test chi-cuadrado de cardiopatía congénita vs alteraciones tiroideas en el grupo muestral 2.

		Alteraciones tiroideas		
		No	Sí	Total
CC	No	78 23,8%	250 76,2%	328
	Sí	17 14,8%	98 85,2%	115
Total		95 21,4%	348 78,6%	443

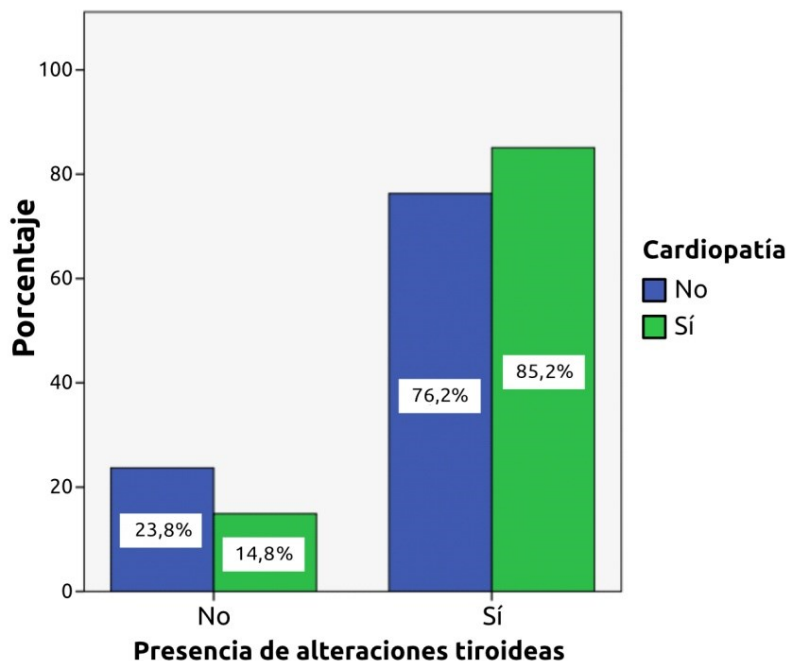


Figura 44. Porcentaje de pacientes con alteraciones tiroideas en función de la presencia o ausencia de cardiopatía congénita.

Sin embargo, esta relación sólo se demostró en relación con la presencia/ausencia de cardiopatía congénita vs presencia/ausencia de alteraciones tiroideas (tabla 2x2, Chi-cuadrado) y no se obtuvo relación ni entre los distintos grupos de alteraciones tiroideas, ni con las diversas entidades nosológicas de cardiopatía o sus grupos. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas al estudiar el grupo 3 (sólo un análisis).

4.4.3.2. Asociación con otras variables.

Al respecto del resto de variables estudiadas, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos mediante el análisis de Chi-cuadrado. Se corrigieron aquellos factores con múltiples categorías (edad gestacional y grupos de patologías tiroideas) dada la presencia de recuentos inferiores a 5 que podían disminuir la fiabilidad de la prueba Chi-cuadrado, sin objetivarse diferencias pese a ello.

4.4.3.2.1. Presencia o ausencia de alteraciones tiroideas en relación con otros factores.

Tabla 39: Test chi-cuadrado y riesgo relativo para presencia/ausencia alteraciones tiroideas vs las diversas variables estudiadas, en los grupos muestrales 2 y 3.

Presencia alteraciones tiroideas vs:	Grupo 2 (> 1 análisis, n = 443)		Grupo 3 (1 análisis, n = 109)	
	p-valor	Riesgo Relativo	p-valor	Riesgo Relativo
Sexo (F/M)	0,04	1,108 [1,01-1,22]	0,025	1,8 [1,07-3,04]
Edad gestacional	0,643 *	-	0,386	-
Cariotipo	0,697 *	-	0,653	-
Antecedentes personales enfermedad tiroidea	0,173	1,16 [1-1,35]	0,71	2,48 [1,48-4,17]
Antecedentes obstétricos patológicos	0,896	0,99 [0,87-1,13]	0,268	1,62 [0,94-2,68]
Lactancia materna > 3 meses	0,267	0,94 [0,83-1,06]	0,490	1,24 [0,67-2,29]
Cardiopatía congénita (No/Sí)	0,043	1,12 [1,01-1,23]	0,440	1,46 [0,56-3,82]

* Más del 20% de las casillas esperaron un recuento < 5.

4.4.3.2.2. Subgrupos de alteraciones tiroideas en relación con otros factores.

Tabla 40: Test chi-cuadrado y riesgo relativo para los subgrupos de alteraciones tiroideas vs las diversas variables estudiadas, en los grupos muestrales 2 y 3.

Subgrupos alteraciones tiroideas vs:	Grupo 2 (>1 análisis, n = 443)	Grupo 3 (1 análisis, n = 109)
	p-valor	p-valor
Sexo (F/M)	0,003	0,044
Edad gestacional	0,628 *	0,769
Cariotipo	0,951 *	0,000
Antecedentes personales enfermedad tiroidea	0,543 **	0,233
A. obstétricos patológicos	0,719	0,267
LM> 3 meses	0,790	0,794
Cardiopatía congénita (No/Sí)	0,543	0,615

* Más del 20% de las casillas esperaron un recuento < 5.
 ** Más del 20% de las casillas esperaron un recuento inferior a 5, por lo que se realizó la prueba de Fisher, con p-valor 0,879.

4.4.4. Pacientes tratados.

4.4.4.1. Instauración del tratamiento.

Teniendo en cuenta que ninguno de los pacientes pertenecientes al grupo 3 (un análisis) puede ser incluido en el análisis evolutivo, sólo se ha estudiado la incidencia de pacientes tratados en relación a aquellos con más de un análisis (grupo 2), de tal forma que 283 de los pacientes con hipotiroidismo no llevaron tratamiento, siendo tratados 61 pacientes (17,73%).

Tabla 41: Proporción con tratamiento hipotiroideo.

	Frec.	%
No	283	82,27
Sí	61	17,73
Total	344	

Grupo 2, pacientes hipotiroideos (N = 344)

Todos los pacientes que recibieron tratamiento pertenecen a los grupos de tratamiento, esto es, S1 (debut hipertiroidismo), S6 (debut HTV), S5 (HT SC evolucionado a HTV, tratado) y S3 (HT SC tratado).

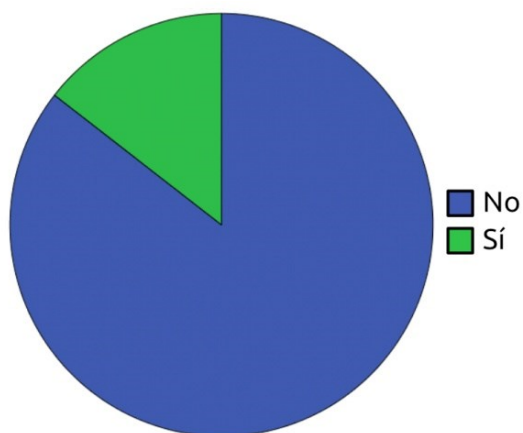


Figura 45. Porcentaje de pacientes tratados.

4.4.4.2. Descripción de los pacientes tratados por hipotiroidismo.

El tratamiento hipotiroideo se inició con TSH media de 40,64 mcU/ml, pero se debe tener en cuenta que esta media está sobreestimada por los extremos (TSH máxima al inicio del tratamiento 681,73 mcU/ml), por lo que sería más correcto tomar la mediana (14,1 mcU/ml) como valor promedio a partir del cual se ha instaurado el tratamiento. En 4 pacientes se desconoce con qué valor de TSH se inició el

Tabla 42: Estadísticos descriptivos de TSH al inicio del tratamiento, en los pacientes tratados.

TSH al inicio del tratamiento	
N total	57 (4 desc.)
Media	40,64
Error estándar de la media	12,81
Mediana	14,47
DE	97,53
Asimetría	5,692
Curtosis	35,316

tratamiento. En 4 pacientes se desconoce con qué valor de TSH se inició el tratamiento, dado que el mismo suele ser instaurado por endocrinología pediátrica o, minoritariamente, por su pediatra de atención primaria. Respecto de la dosis, en la mayoría de pacientes fue variando a lo largo de los diversos análisis, en función del crecimiento del paciente o de la propia evolución.

Se estudiaron posibles asociaciones entre las distintas variables y la presencia de tratamiento, no encontrándose relación alguna entre ellas.

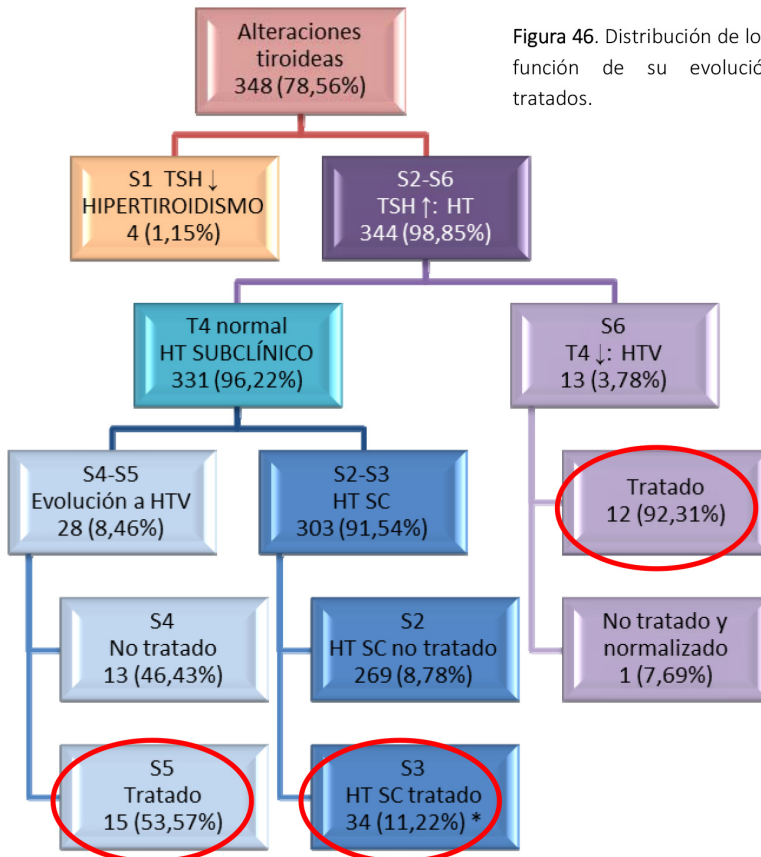


Figura 46. Distribución de los pacientes en función de su evolución. Pacientes tratados.

4.5. CLÍNICA TIROIDEA, ASOCIACIÓN CON OTRAS ALTERACIONES AUTOINMUNES Y OTRAS PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

En 265 del total de pacientes se recogieron, además, datos de cada visita al Programa de Salud. De todos los datos recabados se han analizado en el presente estudio las variables correspondientes a clínica tiroidea, ecografía tiroidea y presencia de otras enfermedades autoinmunes (celiaquía y diabetes mellitus tipo I).

4.5.1. Clínica tiroidea.

Siete de los 265 pacientes presentaron clínica relacionada con alteraciones tiroideas: lentitud, cambios en el peso, xerosis cutánea, alopecia, bruxismo, estreñimiento y astenia. Si bien es cierto que los pacientes pueden estar asintomáticos en el momento del diagnóstico, en el caso concreto de las personas con síndrome de Down es difícil valorar algunos síntomas, por ser comunes a las propias características del síndrome (estreñimiento, alopecia, bruxismo, lentitud...) ⁵⁹.

4.5.2. Pruebas complementarias.

De los 265, sólo de 9 tenemos constancia que se hiciesen ecografía tiroidea. En 6 de ellos la ecografía fue normal, mientras que en 3 resultó alterada, con signos de tiroiditis difusa. Probablemente no estén recogidos todos los casos en los que se realizó ecografía, ya que ésta, habitualmente, la solicita el endocrinólogo pediátrico que suele a su vez indicar el tratamiento, por lo que con cierta probabilidad haya más casos con ecografías realizadas pero no dispongamos de la información.

4.5.3. Asociación con otras enfermedades autoinmunes.

4.5.3.1. Diabetes mellitus tipo I.

Tres de los pacientes presentaron diabetes mellitus tipo I (prevalencia 1,13%). Los tres estaban recibiendo tratamiento sustitutivo con levotiroxina por hipotiroidismo verdadero: dos pertenecían al subgrupo S6 (debut con HTV) y el tercero al grupo S5 (HT SC evolucionado a HTV y tratado).

4.5.3.2. Celiaquía.

Un total de 10 pacientes presentaron celiaquía (prevalencia 3,77%). De ellos, 2 pertenecían al grupo S2 (HT SC sin tratamiento), 4 al S3 (HT SC con tratamiento), 2 al S5 (HT SC evolucionado a HTV con tratamiento), 1 al S1 (Hipertiroidismo) y 1 al grupo de pacientes que sólo se realizó un análisis (grupo 3, subgrupo 2, HT SC).

Tabla 43: Pertenencia a subgrupos de los pacientes tratados.			
Tratamiento	Grupo	Frec.	Total
Sin tratamiento	S2	2	2
	S3	4	
Con tratamiento	S5	2	7
	S1	1	
Pérdida de seguimiento	2S	1	1

5. DISCUSIÓN.

5.1. *CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.*

El Programa de Salud para personas con Síndrome de Down se creó en 1993 con el objetivo de poner a disposición de las personas con dicho síndrome un sistema protocolizado de salud, integral y basado en las necesidades específicas derivadas del síndrome, desde el nacimiento hasta la edad adulta, y con la colaboración de otras especialidades además de pediatría y medicina de familia.

Nuestro objetivo ha sido estudiar la prevalencia de las diversas alteraciones tiroideas y su evolución, dadas las dificultades para el manejo de las mismas en pacientes con síndrome de Down y las discrepancias al respecto entre los distintos grupos investigadores.

En el Programa Español de Salud para Personas con Síndrome de Down se recomienda la realización de una determinación anual de hormonas tiroideas²⁸. Utilizando dichos resultados, se extrajeron los datos de las historias clínicas de los pacientes, y se revisaron los antecedentes personales y familiares, los resultados de hormonas tiroideas y, en una parte de la muestra, las características clínicas de cada visita, desde la primera valoración.

- El carácter retrospectivo y prospectivo del estudio supone la primera dificultad con la que nos encontramos: la falta de información, debida a la heterogeneidad de la recogida de datos.

- La estructura del Programa de Salud implica que algunos pacientes acudieron por vez primera en épocas de su vida lejanas al nacimiento, con el sesgo de información que ello supone. Para tratar de minimizar la pérdida de información derivada de estas dos situaciones, se han extraído datos de valoraciones realizadas por otros servicios hospitalarios presentes en la historia clínica de los pacientes o, incluso, se ha contactado telefónicamente con las familias para completar la información.
- No todos los pacientes acudieron de forma estable al Programa: muchos fueron controlados durante unos años, para posteriormente dejar de asistir, reincorporándose o no tiempo después. Otros, pese a acudir de forma constante al programa, olvidaron realizar el análisis de sangre anual. Esto supone pérdidas del seguimiento e intervalos de tiempo variables entre visitas o entre análisis.
- Los análisis de hormonas tiroideas, han sido realizados en laboratorios distintos, tanto públicos como privados. Además, en estos 23 años se han producido cambios en las infraestructuras y los reactivos que analizaban las muestras en cada laboratorio. Ambas situaciones se traducen en muestras con distintos valores de referencia que no podían ser comparables entre sí. Para resolver esta cuestión se consultó con el Departamento de Estadística de la Universidad de Valencia y, con la ayuda del Prof. Dr. Bermúdez, se procedió a desarrollar una fórmula de

homogeneización de los valores de referencia reales, de tal forma que se obtuvieron los datos corregidos para cada determinación realizada, y posteriormente se aplicó a cada variable. Para la obtención de las fórmulas nos basamos en el principio del teorema de Tales, por el cual si en un triángulo se traza una línea paralela a cualquiera de sus lados (definido por los valores de referencia reales y el resultado hormonal real), se obtiene un triángulo que es semejante a ese triángulo (definido por los valores de referencia corregidos y el resultado hormonal calculado). Las fórmulas, y el desarrollo de las ecuaciones, se detallan en el apartado 3.5.2, logrando así unos valores corregidos para cada determinación, que pudieron ser clasificados como normales o no en base a los nuevos valores de referencia que habíamos utilizado para el ajuste, siendo por tanto todas las determinaciones comparables entre sí.

Se revisaron 962 pacientes con síndrome de Down, de los que finalmente se analizaron 552 pacientes que cumplían los criterios de inclusión (grupo muestral 1): se habían realizado estudios de hormonas tiroideas y presentaban entre 0 y 18 años en el momento de la primera determinación analítica. Se dividieron a su vez en dos grupos, en función del número de análisis practicados: grupo 2, con los 443 pacientes que se habían realizado dos o más análisis, y grupo 3, con los 109 pacientes que sólo tenían un análisis y en los que, por tanto, no se podía establecer la evolución de la función tiroidea.

Además, en 265 pacientes se recogieron también datos de cada visita al Programa de Salud, a saber: datos antropométricos, de escolarización y de vida saludable, así como comorbilidades. De todos los datos recogidos en estos 265 pacientes, sólo se han utilizado los relativos a comorbilidades autoinmunes (celiaquía y diabetes mellitus).

El primer caso de hipotiroidismo asociado a síndrome de Down fue publicado por Marañón en 1951, referido por Prasher⁶⁰. A partir de ahí, se comunicaron más de 40 estudios individuales, en épocas más recientes con la peculiaridad de asociar otras enfermedades como diabetes, pericarditis o pubertad precoz⁶¹⁻⁶³. De 1963 datan los primeros estudios en grupos de personas con síndrome de Down, con el objetivo de establecer la prevalencia de alteraciones tiroideas, entre otras. En la tabla 44 se pueden apreciar los estudios publicados hasta la fecha, la mayoría en adultos o en adultos y niños de forma indistinta. Sólo cuatro se han realizado en más de 500 pacientes (Reguera et al, N = 1105 niños y adolescentes⁶⁴; McGowan et al, N = 1329 niños y adolescentes⁴⁹; Claret et al, N = 1903 niños y adultos⁶⁵ y Fort et al, N = 1130 neonatos⁶⁶) y sólo los dos primeros abarcan toda la edad pediátrica de forma exclusiva, siendo por tanto el nuestro uno de los estudios con mayor número de niños y adolescentes estudiados, con el añadido de presentar múltiples valoraciones para cada paciente y un seguimiento medio aproximado de 6 años.

Tabla 44: Relación de estudios sobre alteraciones tiroideas en personas con síndrome de Down, publicados desde 1963 hasta 2016. Modificado de Prasher, 1999⁶⁰

Autores	Año	N	Intervalo de edad	♂/♀
Pearse et al ⁶⁰	1963	151	6-21	-
Hillman ⁶⁰	1969	35	12-39	24/11
Hollingsworth et al ⁶⁰	1974	60	9-65	39/21
Piffanelli et al ⁶⁰	1974	73	6-24	-
Baxter et al ⁶⁰	1975	11	44-65	6/5
Murdoch et al ⁶⁰	1977	82	19-65	44/38
Schmidt et al⁷⁹	1977	22	4-15	
Sare ⁶⁰	1978	121	13-48	81/40
Korsager et al ⁶⁰	1978	24	41-60	8/16
Quinn ⁶⁰	1980	49	8-59	-
Lobo et al ⁶⁰	1980	101	5-47	-
Samuel et al⁶⁰	1981	54	9-12 d	20/34
Hughes et al ⁶⁰	1982	38	16-65	27/11
Vladutiu et al ⁶⁰	1984	42	18-64	22/20
Fort et al⁶⁰	1984	1130	3-16 d	-
Ziai et al⁶⁰	1984	62	5-16	40/22
Coleman & Abbassi⁶⁰	1984	206	<18	-
Pueschel & Pezzullo ⁶⁰	1985	151	3-21	92/59
Loudon et al ⁶⁰	1985	116		
Cutler et al⁶⁰	1986	49	4/12-3	24/25
Kinnell et al ⁶⁰	1987	111	22-72	56/55
Mani ⁶⁰	1988	55	24-67	32/23
Sharav et al ⁶⁰	1988	147	4/12-27	-
Tirosh et al ⁶⁰	1989	44	2-51	31/14?
Friedman et al ⁶⁶	1989	138	2-59	66/72
Dinani & Carpenter ⁶⁰	1990	106	20-67	61/45
Zori et al ⁶⁰	1990	61	5/12-48	34/27
Pozzan et al ⁶⁰	1990	108	3/12-38	55/53
Pueschel et al ⁶⁰	1991	181	<30	104/77
Suresh & Robertson ⁶⁰	1993	69	22-69	42/25
Selikowitz⁶⁷	1993	101	Niños	-
Prasher ⁶⁰	1994	160	17-76	-
Mitchell et al⁶⁸	1995	3	0,5-2	1/2
Toledo et al ⁶⁰	1997	105	3/12-20	50/55
Rooney & Walsh ⁶⁰	1997	136	10-56	-
Ivarsson et al⁶⁹	1997	70	1-19	32/32
Jaruratansirikul et al⁶⁰	1998	112	<1	-
Karlsson et al ⁶¹	1998	85	-	-
Castro Lobera et al ⁷⁰	1999	-	-	-
Noble et al⁵⁴	2000	204	4-19	-

Jiménez-López et al ⁷¹	2001	48	1-6	-
Tüysüz et al ⁷²	2001	320	5-10	165/155
Gruñeiro de Papendieck et al ⁷³	2002	137	0,04-16	66/71
Ali et al ⁷⁴	2002	58	-	-
Shalitin et al ⁷⁵	2002	2	5 y 8 m	-
Soriano Guillén et al ⁷⁶	2003	3	8,33-13,2	2/1
Van trots et al ⁵⁸	2005	123	0-2	99/82
Gibson et al ⁵³	2005	121	6-14 / 10-20	-
Dias et al ⁷⁷	2005	169	1-16	86/83
Shaw et al ⁷⁸	2006	32	-	-
Prasher ⁷⁹	2007	200	17-76	112/88
Chen ⁸⁰	2007	50	Adultos	-
Unachak et al ⁸¹	2008	140	0-13,9	-
Murphy et al ⁵⁵	2008	394	0,5-18,9	217/177
Carroll et al ⁸²	2008	1257	1-18	691/566
Goday et al ⁸³	2009	1832 (*)	10,9-28,9	5/7
Mihçi et al ⁸⁴	2010	187	0-14,63	-
De Luca et al ⁸⁵	2010	28	1-9,6	14/14
McGowan et al ⁴⁹	2011	1.329	1-19	-
Meyerovitch et al ⁸⁶	2012	428	0,5-64	-
Regueras et al ⁶⁴	2010	1.105	0-18	-
Pellegrini et al ⁸⁷	2012	29	1,4-22,8	15/14
Sarici et al ⁸⁸	2012	80	1-28 d	-
Tenenbaum et al ⁸⁹	2012	157	1-16	103/54
Claret et al ⁶⁵	2013	1.903 (**)	0-5	28/25
Cebeci et al ⁹⁰	2013	62 con tto	0,4-17,4	30/32
Kowalczyk et al ⁹¹	2013	61	1-22	36/25
Dayal et al ⁹²	2014	82	-	-
Purdy et al ⁹³	2014	119	0-4 meses	69/60
Van Trotsenburg et al ⁹⁴	2014	112	10,7	59/64
Iughetti et al ⁹⁵	2014	145	0-10	86/59
Narayanna et al ²	2014	418	1-15	235/183
King ⁹⁶	2014	148	0-17	-
Aversa ⁹⁷	2015	146	1-18	80/66
Real de Asua ⁹⁸	2015	144	17-65	74/70
McGowan ⁹⁹	2015	99	0,9-18,1	50/49
Aversa ¹⁰⁰	2016	174	1-18	94/80
Quiles	2017	552	0-17,96***	314/238

*: 12 con hipertiroidismo. **: 54 menores de 5 aos. ***: Edad al inicio del estudio.

5.1.1. Distribución por sexo.

En la literatura encontramos distinta distribución por sexos en el síndrome de Down según los diversos autores, de tal forma que en algunos trabajos no encontraron diferencias entre sexos¹⁰¹ y en otros predominaba el sexo masculino¹⁰². En nuestro estudio hemos incluido un mayor porcentaje de varones que de mujeres con síndrome de Down (56,9% de hombres respecto del 43,1% de mujeres).

5.1.2. Antecedentes obstétricos patológicos.

Se definieron por la presencia de embarazo gemelar, hipertensión, diabetes, infecciones gestacionales y prematuridad. Sólo el 17,8% de los niños presentó antecedentes obstétricos patológicos, con un 2,7% de datos desconocidos, y no encontrándose relación con las alteraciones tiroideas.

5.1.3. Edad gestacional.

Tanto en la literatura como en nuestro estudio, encontramos que la mayor parte de los pacientes nacieron a término, aunque con una edad gestacional algo menor (38 semanas)¹⁰³. Sin embargo, nuestro estudio no ha determinado con exactitud a qué edad gestacional nacieron los pacientes, ya que al tratarse de un estudio retrospectivo, muchos padres no recordaban exactamente este dato y no aportaron informes. Por ello, se estableció para la recogida de datos y posterior análisis de los mismos una estratificación en función de la edad gestacional en semanas

completas y de su equivalencia en términos de maduración, según se ha detallado en los resultados (apartado 4.3.4.). Al analizar las diferencias entre la edad gestacional y la patología tiroidea, éstas no fueron estadísticamente significativas, de acuerdo con la literatura¹⁰⁴.

5.1.4. Cariotipo.

En la literatura está descrita una prevalencia de trisomía regular en torno al 90%, de mosaicismo del 2-3% y de traslocación del 5-8%^{1,2}. Nuestros datos, con un 20% de valores perdidos por falta de información (principalmente en los que habían acudido por primera vez a partir de la época escolar), muestran un porcentaje de trisomía regular similar (91,27%) con una incidencia de traslocación más bajo (3,58%) y de mosaicismo superior (5,15%) que el descrito en la literatura. No encontramos, además, relación entre los distintos grupos de cariotipo y la presencia de alteraciones tiroideas.

5.1.5. Alimentación con lactancia materna durante más de tres meses.

Algunos autores han estudiado el valor de la lactancia materna en las alteraciones tiroideas infantiles, sobre todo en el hipotiroidismo congénito. Rovet realizó un estudio en 107 niños con hipotiroidismo congénito tratado, encontrando diferencias durante los dos primeros meses de vida en los niveles de T4 en los niños alimentados con lactancia materna vs fórmula artificial, aunque no en el desarrollo psicomotor posterior, con

independencia de la dosis de levotiroxina administrada¹⁰⁵. Por su parte, Letarte et al no encontraron diferencias en el desarrollo psicomotor ni en la osificación en niños con HTC alimentados con lactancia materna vs artificial¹⁰⁶. Así y todo, decidimos incluir este dato, que se registra en nuestros formularios para cada niño, con el objetivo de ver si encontrábamos diferencias entre la alimentación durante los primeros meses y la aparición de alteraciones tiroideas. Sin embargo, sólo el 25,9% de los pacientes había sido alimentado con lactancia materna, no encontrándose además diferencias al analizar la prevalencia de alteraciones tiroideas.

5.2. ALTERACIONES TIROIDEAS.

5.2.1. Fisiopatología.

5.2.1.1. Patología autoinmunitaria.

Giménez-Barcons et al y Söderbergh et al, sugieren que en la trisomía 21 se produce una disminución de la expresión intratímica del gen regulador autoinmune (*AIRE*, cr21 q22.3) que produciría un fallo parcial (pues también se expresa en otros tejidos) de tolerancia central, generando la predisposición a enfermedades autoinmunes¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

5.2.1.2. Patología tiroidea.

Una deficiente regulación tiroidea es la responsable de las alteraciones que se producen en niños con síndrome de Down⁵⁰, debido principalmente al aumento de la patología autoinmune, mientras que la disgenesia tiroidea no es más frecuente en personas con síndrome de Down que en la población general^{97,110}.

Van Vliet señala que existe una inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario en las personas con síndrome de Down que se traduce en una secreción inapropiada de TSH, con insensibilidad parcial a la misma⁴⁸. En 1975, Schmidt et al ya estudiaron la función tiroidea, apreciando que el eje hipotálamo-hipofisario, o bien la respuesta tiroidea a la TSH, eran más lentas en personas con síndrome de Down, pero remarcaba que se autorregulaba de forma casi inmediata^{111,112}.

Konings et al sugirieron que el aumento de TSH en niños con síndrome de Down se debe a la elevada estimulación de TSH necesaria para producir hormonas tiroideas suficientes, más que a una disminución de la bioactividad de la TSH¹¹³.

Otras hipótesis defienden la atrofia de las células productoras de dopamina en la sustancia negra de los ganglios basales como etiología del HT, con disminución del tono dopaminérgico en hipotálamo e hipófisis y el consiguiente aumento de TSH junto con disminución de la regulación de sus receptores⁵¹.

Recientemente Hermanns et al comunicaron un caso de una niña con síndrome de Down e hipotiroidismo congénito, con valores de TSH superiores a 150 mcU/ml, en la que se detectó una mutación en heterocigosis en el gen *PAX8*¹¹⁴, mientras que Moreno et al sugieren que las mutaciones inactivadoras en el gen *THOX2* pueden tener relación en el hipotiroidismo congénito, bien de forma permanente (homocigosis) o leve y transitoria, al inicio de la vida (heterocigosis)³⁶. En cambio, Tonacchera et al descartan en un estudio de 2003 en 12 pacientes el papel de las mutaciones de los genes *TSHr* y *Gsα* en la patogénesis del hipotiroidismo subclínico no autoinmune¹¹⁵.

Por otro lado, en la literatura está descrito que, tanto en personas con síndrome de Down como sin él, en los pacientes que desarrollan una enfermedad de Graves, ésta se precede en un 25% por un hipotiroidismo verdadero, independientemente de la dosis de tratamiento sustitutivo¹¹⁶ e, incluso, que puede fluctuar la función tiroidea del hiper al hipotiroidismo¹¹⁷. Sin embargo, en nuestro estudio sólo nos hemos encontrado con dos pacientes que, presentando hipotiroidismo no tratado, han precisado iniciar tratamiento con fármacos antitiroideos debido al desarrollo de hipertiroidismo. El resto de determinaciones de TSH disminuidas en nuestros pacientes aparecieron a partir del tratamiento con levotiroxina, y mejoraron o desaparecieron al disminuir o retirar la dosis de la hormona sustitutiva, por lo que consideramos que se debía a un mal manejo del tratamiento hipotiroideo.

Otros autores han evaluado el aumento de tamaño y volumen en estudios ecográficos de la glándula tiroidea, con resultados dispares tanto de agenesia como de hipoplasia y bocio^{104,118,119}. Dado que en nuestra

muestra han sido los endocrinólogos pediátricos quienes han valorado a los niños los que le han solicitado la ecografía, no siempre hemos podido disponer del informe, por lo que sólo hemos podido registrar 9 resultados ecográficos, siendo seis de ellas normales⁹⁵.

5.2.2. Epidemiología.

5.2.2.1. Prevalencia.

Los primeros estudios sobre alteraciones tiroideas en niños con síndrome de Down datan de mediados del siglo XX, siendo comunicados inicialmente casos aislados, asociados o no a otras enfermedades autoinmunes¹¹⁸, como ya se ha detallado en la tabla 44. La prevalencia de hipotiroidismo en pacientes pediátricos oscila entre 1-2%^{39,42} mientras que en niños y niñas con síndrome de Down, así como en otros síndromes como el síndrome de Turner, es superior a la de la población general.

Si bien los datos obtenidos en distintos estudios son dispares, estiman que la prevalencia general de alteraciones tiroideas oscila en torno a un 20-40%^{64,81}, siendo mayor para el hipotiroidismo subclínico (7-40%) que para el resto de alteraciones^{64,81,104,107}.

La incidencia de hipotiroidismo congénito es 28 veces mayor en niños con síndrome de Down que en la población general, alcanzando aproximadamente el 1% de los niños con síndrome de Down⁶⁴.

5.2.2.2. Distribución de las alteraciones tiroideas.

Casi todos los autores coinciden en que la alteración tiroidea más frecuente en el síndrome de Down es el hipotiroidismo primario subclínico en su gran mayoría, mientras que el hipertiroidismo o enfermedad de Graves es menos frecuente^{64,92,104}.

La literatura médica muestra variaciones en la prevalencia de las diferentes alteraciones, que en general se encuentran en torno a un 10-15% de hipotiroidismo verdadero, 25-40% de hipotiroidismo subclínico^{61,81} y 0,65-3% de hipertiroidismo^{49,50,64,81,86}.

Estas afirmaciones no coinciden con nuestros resultados, ya que nosotros hemos encontrado una prevalencia de alteraciones tiroideas del 78,56%, distribuida de la siguiente forma: 87,07% de hipotiroidismo subclínico (S2 y S3), 11,78% de hipotiroidismo verdadero (S4-S6) y 1,15% de hipertiroidismo (S1), y con una tasa global de normalización posterior del 27,6%. En esta línea, un estudio en 82 niños con síndrome de Down y alteraciones tiroideas, realizado por Dayal et al, encontró una tasa de hipotiroidismo subclínico del 92,6%⁹².

Cabe destacar que estos índices de prevalencia los hemos calculado en base a los 443 pacientes del grupo muestral 2, excluyendo así los 109 pacientes en los que, por haberse realizado sólo un análisis, no podemos saber cuál fue su situación real.

En nuestra muestra hemos obtenido un total de 3766 análisis de sangre, siendo mayoritarios los grupos de normalidad de la función tiroidea (48,3%) y de hipotiroidismo subclínico (45,2%) mientras que el

resto de grupos (hipotiroidismo verdadero, hipertiroidismo y alteraciones aisladas de T4) agrupaban el 6,5% restante.

5.2.2.3. Distribución por edad.

Según Karlsson et al, un tercio de las personas con síndrome de Down desarrollan hipotiroidismo antes de los 25 años, aunque éstas no suelen afectar a la edad preescolar⁶¹. En nuestra muestra, las alteraciones tiroideas se desarrollaron antes de los 23 años.

Tanto los datos de sexo como los de edad, sin embargo, no tienen en cuenta la evolución de cada paciente, sólo los resultados brutos de todos los análisis. Por ello, estudiamos la evolución de cada paciente y lo clasificamos en función de la normalidad, elevación o disminución de TSH, para posteriormente disgregar cada conjunto según los valores de T4, la necesidad de tratamiento o la normalización, tal y como está reflejado en la figura 30.

5.2.3. Necesidad de controles analíticos evolutivos. Momento de aparición de las alteraciones.

En nuestros pacientes, la alteración tiroidea inicial apareció en más de la mitad de las veces (57,8%) en el primer análisis, mientras que en el 42,2% restante de los pacientes apareció en análisis posteriores. Apoyando esta situación, encontramos diferencias entre los pacientes en los que se registró un solo análisis (grupo 3) y en aquellos con dos o más de ellos (grupo 2), de tal forma que en el grupo 2 la frecuencia de alteraciones

tiroideas era mayor a dicha frecuencia en el grupo 3 (78,6% vs 33,9%), y muy superior al grupo 1 (muestra total, 69,7%), tal y como se ha reflejado en los resultados

De todo ello podemos deducir que es necesario estudiar la función tiroidea de forma evolutiva, ya que con sólo un análisis normal no podemos descartar el desarrollo de alteraciones tiroideas. Sin embargo, y en base al gran número de pacientes que tienen sólo un análisis, incluso habiendo acudido más veces al seguimiento de nuestro Programa de Salud, los familiares de los pacientes con síndrome de Down pueden no estar concienciados acerca de la importancia de este estudio anual, bien por considerarlo algo rutinario, bien por la poca información general que hay al respecto de las alteraciones tiroideas en la población general.

Por otro lado, y teniendo en cuenta que sólo hemos incluido en el estudio pacientes que en el primer análisis tenían menos de 18 años, la edad media de aparición de las alteraciones tiroideas fue de 5,31 años. Así y todo, dado que sólo en la mitad de los pacientes se detectó la alteración tiroidea en el primer análisis, y que muchos pacientes fueron controlados hasta mucho después de cumplir los 18 años (intervalo de edad de seguimiento: 0,09 a 36,85 años), encontramos que todos los pacientes que tenían alguna alteración tiroidea la habían presentado antes de los 23 años. Aunque esto probablemente cambiaría si realizásemos el estudio incluyendo a todos los grupos de edad, podemos remarcar la importancia de la infancia, adolescencia y primera etapa de la adultez en el desarrollo de alteraciones tiroideas.

5.2.4. Clasificación de los pacientes.

Para estudiarlos de forma evolutiva, se tuvo en cuenta en primer lugar la situación de la función tiroidea: eutiroidismo persistente vs elevación o disminución de la TSH (respectivamente: hipertiroidismo o hipotiroidismo).

El hipertiroidismo, por sólo presentarse en 4 pacientes, no se dividió en subclínico y verdadero.

Por su parte, los pacientes clasificados como hipotiroideos fueron divididos en función del valor de T4 en el momento del primer análisis alterado: hipotiroidismo verdadero (T4 disminuida) o hipotiroidismo subclínico (T4 normal).

A su vez, los pacientes con hipotiroidismo subclínico se repartieron en dos grupos (HT SC o HT SC con progresión a HTV) que se diferenciaron en tratados y no tratados. Esto se puede apreciar más fácilmente en la figura que recordamos a continuación.

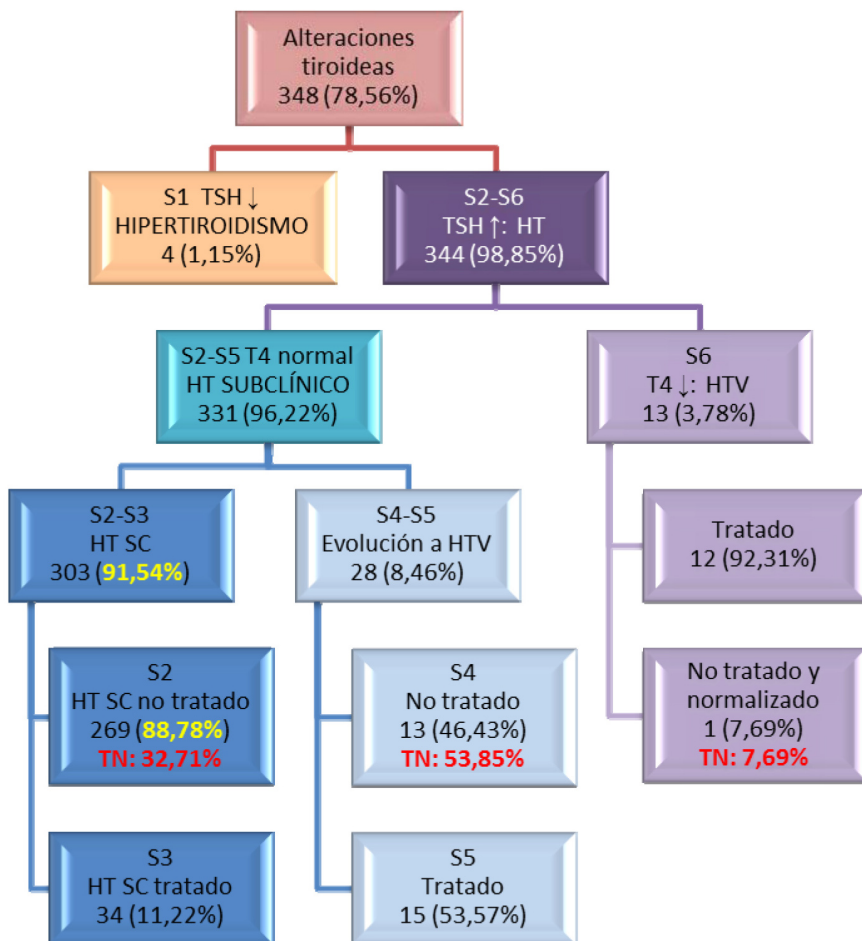


Figura 47. Distribución de los pacientes en función de su evolución. Prevalencia y tasa de normalización (TN).

Como se puede apreciar, el grupo predominante fue el S2 (hipotiroidismo subclínico no tratado) que, a su vez, presentó una tasa de normalización del 32,71% (tiempo medio 3,07 años) y de persistencia del 38,21%. La tasa de pacientes que habían iniciado tratamiento sustitutivo fue del 17,73% entre todos los subgrupos.

Resulta llamativo el elevado número de pacientes con hipotiroidismo verdadero que no fueron tratados, probablemente debido a que los análisis de confirmación no pudieron ratificar la alteración tiroidea.

5.2.5. Inicio del tratamiento, seguimiento y manejo de los pacientes con alteraciones tiroideas.

5.2.5.1. Inicio del tratamiento.

El manejo y, en concreto, el inicio del tratamiento, en particular en el hipotiroidismo subclínico, son temas muy controvertidos. No hay dudas al respecto de tratar el hipotiroidismo clínico ni el hipertiroidismo clínico. Sin embargo, la situación cambia cuando hablamos de hipotiroidismo subclínico, incluso, aunque haya discreta disminución de T4 en ausencia de clínica, dado que en nuestra muestra observamos 11 pacientes que evolucionaron de forma favorable sin llevar tratamiento, habiendo sido clasificados como hipertiroidismo verdadero (S4).

Meyerovich et al defienden que, dado que los niveles de TSH en niños con síndrome de Down son más elevados aun no presentando patología tiroidea, el tratamiento con levotiroxina no debe iniciarse al sobrepasar el mismo umbral que para niños sin síndrome de Down, si no cuando los valores de TSH estuvieran por encima de su propio percentil 95⁸⁶.

Varios autores defienden el inicio precoz del tratamiento sustitutivo, con el objetivo de minimizar posibles consecuencias de no tratar, tales como hipotonía, disminución de la ganancia ponderoestatural, empeoramiento del déficit intelectual, anemia o aterosclerosis, entre otros^{58,89,119-120}.

Van Trotsenburg et al realizaron un estudio en 2014 en 181 neonatos con síndrome de Down a los que administraron durante 2 años levotiroxina o placebo. En el primer análisis de datos, a los 2 años de vida de los niños, encontraron diferencias en el desarrollo psicomotor del grupo tratado vs el no tratado, así como de talla⁵⁸. Sin embargo, un análisis realizado a los 8,7 años de la finalización del primer estudio en 123 de los niños que habían participado, determinó que no existía tal diferencia en cuanto al desarrollo psicomotor, si bien permanecía una cierta mejoría en el crecimiento de los niños que habían llevado tratamiento⁹⁴. Kowalczyk et al realizaron un estudio similar en pacientes con síndrome de Down de entre 1 y 22 años de edad, relacionando el peso y la talla con el momento de inicio del tratamiento, encontrando que ambos aumentaban anualmente más en los pacientes que llevaban tratamiento desde el año de vida⁹¹. Nosotros no hemos valorado el aspecto del crecimiento, por lo que no podemos apoyar ni refutar estos datos; sin embargo, los citados autores no tuvieron en cuenta los posibles efectos secundarios del tratamiento ni la afectación de la calidad de vida que supone la probabilidad de, una vez iniciado, mantener el mismo de por vida.

Según un estudio de la AAP (Carroll et al, 2008) la tasa de enfermedad tiroidea tratada en pacientes con síndrome de Down y alteraciones tiroideas creció un 73% desde 1995 a 2005 con una incidencia del 10,8%, en comparación con el aumento del 26% (incidencia 0,21%) para pacientes sin síndrome de Down durante el mismo período⁸². Este aumento lo asocian a la publicación de la guía clínica para personas con síndrome de Down de la AAP, que con gran probabilidad ha influido en el cribado de patología tiroidea y su tratamiento.

En nuestro estudio, 61 pacientes llevaron tratamiento (17,73% del total de pacientes hipotiroideos del grupo muestral 2). Estos pacientes pertenecen a los subgrupos de alteraciones tiroideas S3 (hipotiroidismo subclínico tratado, 34 pacientes), S5 (hipotiroidismo subclínico evolucionado a verdadero, 15 pacientes) y S6 (debut hipotiroidismo verdadero, 12 pacientes). Además, a 3 pacientes del subgrupo S1 (debut hipertiroidismo) se les prescribió tratamiento antitiroideo, mientras que del paciente restante de ese mismo grupo se desconoce si inició o tratamiento. A continuación se detalla cada grupo de pacientes tratados por separado.

5.2.5.1.1. S1. Debut con hipertiroidismo (N = 4).

El 75% de los pacientes de este grupo iniciaron tratamiento con TSH disminuida y T4 elevada, todos ellos inicialmente con fármacos antitiroideos. Posteriormente, uno de ellos presentó hipotiroidismo subclínico, por lo que los fármacos antitiroideos fueron retirados y la función tiroidea se normalizó, y los dos restantes precisaron asociar

levotiroxina. Así y todo, y pese a los ajustes en el tratamiento, la evolución de estos pacientes fue inestable, alternando fases de hipotiroidismo e hipertiroidismo, en la línea del estudio publicado por Goday et al en 2009⁸⁶ y en contra de lo que comunicaron Bhat et al en 2010 y Soriano Guillen et al en 2003, cuyos pacientes presentaron buena respuesta al tratamiento antitiroideo^{76,121}.

De Luca et al publicaron ese mismo año que la evolución de los pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Graves era mejor que en los pacientes sin síndrome de Down y dicha afectación tiroidea⁸⁵. En este estudio tampoco encontraron predominancia por el sexo (sí en el grupo control), pero en nuestro estudio el 100% de pacientes incluidos en este subgrupo eran mujeres, si bien no encontramos significancia estadística por ser un número de casos tan pequeño^{85,86}.

5.2.5.1.2. S3. Hipotiroidismo subclínico tratado (N = 34).

En todos los pacientes se inició tratamiento con elevación de TSH y T4 normal, tal y como se explica en el apartado 4.4.2.3.2.2. de resultados (tabla 30). En 5 pacientes el inicio del mismo estaba claramente justificado (TSH superior a 20 mcU/ml). En cambio, llama la atención que en 14 de los pacientes la TSH máxima estuvo por debajo de 10 mcU/ml y, pese a ello, se inició tratamiento. En el resto, 11 pacientes con TSH entre 10 y 20 mcU/ml, es probable que no fuese necesario iniciar tratamiento, teniendo en cuenta que ninguno presentaba disminución de T4. Los dos pacientes restantes (marcados con * en la tabla 30) eran aquellos que habían desarrollado hipotiroidismo subclínico tras iniciar tratamiento antitiroideo.

5.2.5.1.3. S4. Hipotiroidismo subclínico evolucionado a verdadero, no tratado (N = 13).

Mención especial cabe hacer en el subgrupo de hipotiroidismo subclínico evolucionado a verdadero, no tratado (S4). Se ha clasificado como un subgrupo independiente para tratar de entender la evolución de las alteraciones tiroideas. Sin embargo, como se puede ver en la tabla 31, de los 13 pacientes que conforman este subgrupo, 7 de ellos se normalizaron sin recibir tratamiento y otros 4 evolucionaron de nuevo, y se mantuvieron, en el grupo del hipotiroidismo subclínico sin tratamiento (no están contabilizados en dos subgrupos, sólo en el S4). El hecho de que se normalizasen o estabilizasen sin tratamiento hace pensar que no eran, en efecto, hipotiroidismos verdaderos, sino más bien fluctuaciones de la función tiroidea.

A excepción de uno, todos los valores de T4 que estaban por debajo del límite inferior de normalidad estaban a su vez por encima de 0,8 ng/dl (oscilaban pues entre 0,8 y 0,93 ng/dl). El único que resultó inferior (0,59 ng/dl) había normalizado la T4 en el siguiente análisis. Además, la TSH máxima en este grupo fue de 18,94 mcU/ml y de los 13 pacientes 12 presentaban TSH <15 mcU/ml. Sólo uno de ellos presentaba anticuerpos antiTPO y antitiroglobulina positivos.

De haber seguido los criterios de tratamiento para la población general (T4 menor de 1 ng/dl, TSH mayor de 10 mcU/ml), habrían iniciado levotiroxina sustitutiva muchos pacientes que, al dejarlos progresar con una vigilancia más cuidadosa, tuvieron una evolución favorable.

5.2.5.1.4. S5. Hipotiroidismo subclínico evolucionado a verdadero, tratado (N = 15).

De los 15 pacientes incluidos en este grupo (tabla 33), 7 evolucionaron de forma estable bajo tratamiento, mientras que 4 alternaron hipo e hipertiroidismo y en 4 se desconoce la evolución tras el inicio del tratamiento.

5.2.5.1.5. S6. Debut hipotiroidismo verdadero (N = 13).

De los 13 pacientes incluidos en este subgrupo (tabla 35), 12 fueron tratados y el 50% de ellos evolucionó de manera inestable, alternando períodos de hipotiroidismo e hipertiroidismo. Si tomamos los valores con los que se instauró tratamiento en este subgrupo, cabe remarcar que 5 de los 6 que tenían una TSH superior a 20 mcU/ml evolucionaron bien. Por el contrario, 4 de los 5 pacientes con valores de TSH inferiores a 20 mcU/ml evolucionaron peor (excluyendo el paciente marcado con **, que fue el que presentó HT central).

Dado que el número de registros es pequeño, no podemos establecer con certeza si se pueden extrapolar estos datos a la población con síndrome de Down, pero es probable que no fuese necesario tratar a los pacientes en los que se instauró tratamiento con T4 y TSH límites, de igual modo que puede no ser necesario en algunos pacientes con HT SC evolucionado a HTV (S4). De hecho, el paciente en el que pese a presentar analíticamente un hipotiroidismo verdadero (TSH 5,05 mcU/ml y T4 0,9 ng/dl) no se inició tratamiento, evolucionó hacia la normalización tanto de la T4 como de la TSH al cabo de 6 meses, si bien es cierto que tres años

después volvió a desarrollar hipotiroidismo subclínico leve, que no se trató. Por ello, es posible que en estos pacientes con alteraciones leves de las hormonas tiroideas, incluso si la T4 es menor a 1 ng/dl, no sea necesario tratar, pero sí hacer un control analítico en pocos meses.

Por otro lado, una de las posibles causas de la evolución inestable que hemos encontrado en muchos pacientes podría ser la cumplimentación del tratamiento, cuestión difícil de analizar.

5.2.5.2. Seguimiento y manejo.

Es indiscutible la necesidad de realizar análisis periódicos de cribado de enfermedades tiroideas a las personas con síndrome de Down, sin esperar a que presenten clínica. Sin embargo, la frecuencia idónea de los análisis no es tan clara.

De acuerdo con la AAP y con el Programa de Salud para Personas con Síndrome de Down de Down España^{21,28}, así como con otros autores, la función tiroidea en niños con síndrome de Down debe ser evaluada dentro del cribado neonatal, a los 6 y a los 12 meses, y posteriormente con carácter anual en caso de normalidad^{21,53,64,72,95,122}.

En cambio, Purdy et al sugieren adelantar la edad de realización de la primera revaloración tras el nacimiento, por encontrar en un estudio realizado sobre 122 lactantes menores de 4 meses un porcentaje bastante importante (32,5%) de hipotiroidismo, del que casi la mitad precisó tratamiento^{74,93,123}. Por su parte, Prasher et al defienden realizar análisis anuales a los sujetos afectados de hipotiroidismo subclínico y, en los

pacientes eutiroideos, sólo hacer determinaciones quinquenales, salvo presencia de sintomatología sugestiva⁵³. Gibson et al van un paso más allá, recomendando los análisis cada 5 años incluso si la TSH está elevada pero de forma aislada y sin clínica asociada, hasta los 20 años de edad, y posteriormente anuales^{48,53}.

Por su parte, McGowan et al, Murphy et al y Noble et al han publicado trabajos en los que se estudia la TSH a partir de una muestra capilar en papel de filtro, de igual modo que en las pruebas metabólicas de los recién nacidos, con resultados bastante prometedores, valorando intervalos de realización de los controles de 6-12 meses^{49,54,55,124}. Otros autores, como Mancini et al, sugieren utilizar otros marcadores (coenzima Q 10, test funcionales) en la toma de decisiones cuando observamos elevaciones aisladas de las cifras de TSH⁹⁷.

Dado que la función tiroidea en pacientes con síndrome de Down es muy variable, con una evolución que no sigue un patrón claro, parece razonable mantener la frecuencia en los controles analíticos anuales tal y como proponen la AAP y el Programa de Salud español, como llevamos haciendo en el Programa de Salud valenciano desde el inicio, y aumentar la frecuencia cuando las cifras se alejan de la normalidad.

Al respecto de cuándo debe iniciarse tratamiento en los pacientes con síndrome de Down que presentan alteraciones tiroideas, nos encontramos con el importante problema de falta de consenso. En 2014, King et al realizaron una revisión bibliográfica de 89 artículos y 5

guías de consenso acerca del tratamiento de las alteraciones tiroideas en pacientes con síndrome de Down, concluyendo que no existía ninguna opinión predominante¹²⁵.

En primer lugar, existe una falta de protocolos y de estudios con evidencia científica elevada. Como consecuencia, muchos endocrinólogos pediátricos y pediatras de atención primaria manejan a los niños con síndrome de Down y alteraciones tiroideas del mismo modo que la población general, situación que, a su vez, dificulta la consecución de estudios bien diseñados.

Por otro lado, está en entredicho la idoneidad de los valores de referencia, tanto en la población general como en personas con síndrome de Down^{45,47,53,89}.

Varios autores han encontrado tasas de remisión de hipotiroidismo subclínico muy elevadas. Gibson et al encontró sólo un paciente, de los 122 estudiados, que evolucionó a HT verdadero⁵³, mientras que Claret et al encontraron una tasa de remisión del 73,6% (con un tiempo medio de 13,2 meses), aunque recomiendan iniciar el tratamiento con TSH > 10 mcU/ml y reevaluar su necesidad posteriormente⁶⁵, manejo con el que discrepamos (en ausencia de clínica o de disminución de T4L), pues de forma evolutiva hemos observado que muchos no evolucionan de forma desfavorable pese a no llevar tratamiento. Por su parte, aun no presentando tasas de remisión elevadas, Faria et al refieren una tasa de progresión de sólo el 6-10%¹²⁶.

Estos resultados, con altas tasas de remisión y discretas de progresión a patología tiroidea clínica, y junto con los observados en nuestro estudio (sólo el 8,46% evolucionó a HT verdadero y sólo el 10,27% precisó tratamiento, respecto del 38,29% que se normalizó y el 50,76 que persistió), nos hacen pensar que está justificado esperar a ver la evolución antes de empezar tratamiento, si se trata de hipotiroidismo subclínico.

El manejo conservador, con actitud expectante en lugar de inicio precoz del tratamiento, ha sido asimismo valorado en pacientes sin síndrome de Down, debido a que la tasa de normalización en estos niños también es elevada (73%, con una tasa de tratamiento del 0,03%)⁵⁷.

La mayoría de autores, a la hora de establecer a partir de qué valor de TSH deben ser tratados los niños con síndrome de Down e hipotiroidismo subclínico, abogan por 10-11 mcU/ml, mientras que unos pocos se refieren al percentil 95 para su población^{49,53,56}.

Sin embargo, en nuestra población hemos encontrado que el percentil 95 para pacientes que han presentado hipotiroidismo subclínico no tratado (S2) es de 12,53 mcU/ml pero que, por el contrario, 33 de nuestros pacientes presentan valores de TSH superiores a esta cifra, durante años, y sin embargo no se produce disminución de T4 ni aparición de clínica, permaneciendo con hipotiroidismo subclínico persistente (22 pacientes) o fluctuante (9), e incluso normalizado en dos de los pacientes (TSH máxima 14,07 y 24,93 mcU/ml). Así y todo, no nos ha resultado posible establecer un punto de corte de TSH razonable para establecer tratamiento.

En la tabla 30 se muestran los valores de TSH con los que se inició tratamiento en 32 de los 34 pacientes del subgrupo S3, y los del análisis inmediatamente anterior. En los 2 pacientes restantes, incluido aquél en el que se retiró el tratamiento, se desconoce con qué cifras iniciaron el mismo.

Si aplicamos las normas publicadas hasta ahora, teniendo en cuenta el inicio del tratamiento a partir de 10 mcU/ml de TSH, los 14 pacientes con TSH inferiores a esta cifra no debieron ser tratados.

Once pacientes iniciaron el tratamiento con TSH inferiores a 20 mcU/ml, encontrándose previamente algunos en situación de hipotiroidismo, incluso con reversión previa de cifras superiores a las presentes en el momento de iniciar el tratamiento; es probable que de haber mantenido la actitud expectante algunos no hubiesen precisado iniciarlo.

A nuestro juicio, sólo en los pacientes con elevaciones importantes de TSH o superiores a 30 mcU/ml, está plenamente justificado el inicio del tratamiento y, en el resto, es necesario repetir y completar el estudio en un breve período de tiempo, pues no podemos prever qué ocurrirá con la evolución y no se debe ni iniciar el tratamiento demasiado pronto ni, por el contrario, ser demasiado temerario y asumir el riesgo de no tratar, porque hemos observado que pacientes con similares cifras han tenido distintas progresiones.

Por ello, más que tratar de protocolizar el inicio de tratamiento sustitutivo, nos parece apropiado hacer un seguimiento individualizado y, ante un cambio en el patrón hormonal de un paciente, volver a valorar el perfil clínico y tiroideo (incluyendo anticuerpos antitiroideos) en 4-6

meses, o incluso antes si se considera apropiado o la diferencia entre los valores hormonales actuales y los previos es muy importante.

En nuestra opinión, encontramos importante valorar el riesgo-beneficio de la instauración del tratamiento, pues entre los argumentos a favor son destacables los posibles efectos sobre el crecimiento, el desarrollo psicomotor y el tono muscular en pacientes hipotiroideos, en oposición a la ausencia de evidencia científica y la dependencia que crea un tratamiento sustitutivo como la levotiroxina en pacientes que no tienen un hipotiroidismo comprobado. Es por ello que nuestra actitud se basa en la medición anual de TSH y T4 y, en caso de elevación de la TSH, si el incremento es importante derivamos al paciente al endocrinólogo, mientras que si es discreto repetimos el análisis tiroideo, con anticuerpos antitiroideos, en un corto período de tiempo, que varía en función de la clínica y los valores obtenidos.

5.3. ASOCIACIÓN CON OTROS FACTORES.

5.3.1. Historia de antecedentes familiares de enfermedades tiroideas.

Según Aversa et al, los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea en pacientes con síndrome de Down no suponen un incremento del riesgo de presentar alteraciones tiroideas⁹⁷. De igual modo, nosotros no hemos encontrado diferencias significativas entre los pacientes que tenían historia familiar de enfermedades tiroideas y los que no, lo que sugiere que la presencia de alteraciones tiroideas en personas con síndrome de Down está relacionada con la propia disregulación que

produce la trisomía, siendo independiente de la carga genética familiar¹²⁷. En cambio, Claret et al detectaron un índice de antecedentes familiares del 24,5%, pero su muestra en este subgrupo era de 54 pacientes, de los cuales 13 presentaban antecedentes familiares⁶⁵. Fialkow et al, el 1970 también encontraron mayor asociación con antecedentes familiares en hermanas y madres de pacientes con síndrome de Down en un estudio realizado a 71 familias y Loudon et al encontraron un 16% de antecedentes familiares tiroideos en un estudio sobre 116 pacientes¹²⁸.

5.3.2. Asociación con el sexo.

En un estudio realizado por Aversa et al en 2015 sobre un total de 146 pacientes con síndrome de Down afirman que el sexo femenino no presenta predisposición respecto del masculino⁹⁷. De igual forma, tampoco encontraron diferencias respecto del sexo Karlsson et al en 1998 (85 pacientes)⁶¹, Claret et al (N= 53 pacientes)⁶⁵, Regueras et al (N= 222 pacientes)⁶⁴ ni Chen et al (N = 50)⁸⁰.

En nuestro estudio, en cambio, sí detectamos una discreta predisposición en el sexo femenino, con niveles de significancia superiores al 95% y un riesgo relativo de 1,01-1,22.

5.3.3. Asociación con otras enfermedades.

5.3.3.1. Asociación con enfermedades autoinmunes.

Es bien conocido que las alteraciones autoinmunes son más frecuentes en pacientes con síndrome de Down^{97,108}. En un estudio publicado en 2016, se comunicó la relación observada entre alopecia y vitíligo y síndrome de Down, apreciando aumento de celiaquía respecto del grupo control sólo en niños mayores de 6 años¹⁰⁰. En general, además de las enfermedades tiroideas, podemos encontrar mayor prevalencia de alopecia, vitíligo, celiaquía, diabetes mellitus tipo I y artritis idiopática juvenil, por lo que la mayoría de autores coinciden al sugerir cautela cuando nos encontremos con un paciente con síndrome de Down que presente algunas de estas patologías y desarrolle algún grado de disfunción tiroidea^{100,118,129-136}.

La prevalencia de diabetes mellitus tipo I es, en nuestro estudio, de 1,13%, estando todos los pacientes afectados de HTV en tratamiento, mientras que la prevalencia de DMI en la población general es del 0,2-0,8%¹³⁷. Por su parte, la prevalencia de celiaquía es, en la población general, del 0,84%¹³⁸, siendo en nuestro estudio del 3,77% con un 70% de los pacientes tratados. Si bien el número de pacientes con estas características es pequeño, parece razonable ser cautelosos a la hora de valorar la necesidad de tratamiento en estos pacientes.

5.3.3.2. Asociación con cardiopatía congénita.

En sólo 136 pacientes (24,6%) de nuestra serie está reflejada la existencia de cardiopatía congénita, probablemente porque en los

pacientes que iniciaron el seguimiento con una edad mayor, la familia no ha referido la existencia de cardiopatías menores, o bien los pacientes subsidiarios de cuidados médico-quirúrgicos por su cardiopatía han seguido una vía asistencial distinta. Las alteraciones más frecuentes son las relacionadas con defectos de los cojinetes endocárdicos. En otras series, como la de Mihçi et al, la tasa de cardiopatía congénita era muy superior (72,73%)⁸⁴ Por su parte, Bas et al encontraron que la malformación más frecuente asociada a niños con hipotiroidismo congénito era la cardiopatía congénita, incluso por encima del síndrome de Down¹³⁹.

Hasta la fecha sólo tres trabajos (Narayana et al en 2014², Mihçi et al en 2010⁸⁴ y Unachaket al en 2008⁸¹) han estudiado la coexistencia de cardiopatía congénita y alteraciones tiroideas en niños con síndrome de Down, no habiendo encontrado asociación positiva entre ambas, si bien los dos primeros recomiendan la valoración cardiológica sistemática en niños con síndrome de Down, así como la evaluación periódica de su función tiroidea. En cambio, en nuestra muestra sí hemos encontrado relación estadísticamente significativa entre alteraciones tiroideas y cardiopatía congénita (pese a la escasa prevalencia en nuestra muestra), si bien el aumento de riesgo es modesto (RR 1,01-1,23).

Al estratificar los distintos tipos de cardiopatías congénitas, no encontramos diferencias significativas entre las diversas entidades nosológicas cardíacas y la presencia/ausencia de alteraciones tiroideas. Es decir, aunque la presencia o no de cardiopatía sí pueda guardar relación con las alteraciones tiroideas, no depende del tipo de cardiopatía en concreto ni podemos predecir qué evolución llevará la función tiroidea ni

si precisará tratamiento, aunque podemos, en pacientes con cardiopatía congénita, considerarlo un factor de riesgo más, y suponer que tendrán un riesgo mayor de desarrollar patología tiroidea.

5.4. ESTABLECIMIENTO DE UN PUNTO DE CORTE PARA TSH.

Otros autores (Claret et al⁶⁵) han estudiado valores medios de TSH o T4 libre a partir de las cuales pudiese considerarse aumento del riesgo de mala evolución del hipotiroidismo subclínico, sin embargo, la única relación que encontraron fue con la presencia o no de bocio y con la elevación asociada de anticuerpos antitiroideos.

Por ello, debe prevalecer la evolución sobre las cifras de TSH y T4L, incluso de anticuerpos antitiroideos, y por el momento parece poco razonable plantear un punto de corte a partir del cual pensar en iniciar tratamiento sustitutivo. La función tiroidea en las personas con síndrome de Down, así como sus fluctuaciones, son lo suficientemente imprevisibles como para no poder prever su evolución a priori, debiendo valorar de forma individualizada y con cautela cada caso no sólo en base a los valores analíticos, también al recorrido hormonal, a la presencia o no de clínica, y la forma más prudente de actuar, salvo casos de elevación de TSH o disminución de T4L desproporcionados, debe ser la reevaluación estrecha cuando encontremos situaciones que se alejen de la pauta habitual de cada paciente.

Es necesario, sin embargo, el desarrollo de nuevos estudios, pues del mismo modo que tenemos tablas de percentiles de talla, peso y perímetro craneal específicas para personas con Síndrome de Down¹⁴⁰,

puede ser interesante intentar establecer unos percentiles de valores de referencia globales para T4L y TSH, dado que, al menos en nuestra muestra, estamos supradiagnosticando hipotiroidismos subclínicos que, quizá, sean sólo una forma distinta de expresión de la función tiroidea de los pacientes con síndrome de Down.

6. CONCLUSIONES.

La prevalencia global de alteraciones tiroideas, permanentes o transitorias, en nuestra muestra fue del 69,75%, alcanzando el 78,56% en los pacientes para los que se había registrado más de una determinación. Un número importante de pacientes se normalizó sin necesidad de tratamiento, mostrando una evolución inestable de la función tiroidea.

La alteración tiroidea más frecuente fue el hipotiroidismo subclínico, seguido del verdadero y, finalmente, de hipertiroidismo.

La distribución por sexo fue discretamente superior para las mujeres, dato que resultó estadísticamente significativo, no encontrándose relación entre la presencia de alteraciones tiroideas y otros factores (antecedentes familiares de enfermedad tiroidea, antecedentes obstétricos patológicos, edad gestacional, cariotipo, lactancia materna > 3 meses).

La variabilidad de la función tiroidea en las personas con síndrome de Down es tan amplia que se debe mantener una actitud prudente cuando nos encontremos con pacientes con alteraciones tiroideas, y estrechar el seguimiento posterior para poder individualizar la toma de decisiones.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome--genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3):189-94.
2. Narayanan DL, Yesodharan D, Kappanayil M, Kuthirolly S, Thampi MV, Hamza Z, Anilkumar A, Nair KM, Sundaram KR, Kumar RK, Nampoothiri S. Cardiac spectrum, cytogenetic analysis and thyroid profile of 418 children with Down syndrome from South India: a cross-sectional study. *Indian J Pediatr.* 2014 Jun;81(6):547-51.
3. Campos C, Casado Á. Oxidative stress, thyroid dysfunction & Down syndrome. *Indian J Med Res.* 2015 Aug;142(2):113-9.
4. Kurabayashi N, Nguyen MD, Sanada K. DYRK1A overexpression enhances STAT activity and astroglialogenesis in a Down syndrome mouse model. *EMBO Rep.* 2015 Nov;16(11):1548-62.
5. Ruiz-Mejias M, Martinez de Lagran M, Mattia M, Castano-Prat P, Perez-Mendez L, Ciria-Suarez L, Gener T, Sancristobal B, García-Ojalvo J, Gruart A, Delgado-García JM, Sanchez-Vives MV, Dierssen M. Overexpression of Dyrk1A, a Down Syndrome Candidate, Decreases Excitability and Impairs Gamma Oscillations in the Prefrontal Cortex. *J Neurosci.* 2016 Mar 30;36(13):3648-59.
6. Muchová J, Žitňanová I, Ďuračková Z. Oxidative stress and Down syndrome. Do antioxidants play a role in therapy? *Physiol Res.* 2014;63(5):535-42.
7. Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol.* 1999;23(5):359.

8. Wald NJ, Hackshaw AK. Combining ultrasound and biochemistry in first-trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1997;17(9):821.
9. Wald NJ, Hackshaw AK, George LM. Assay precision of serum alpha fetoprotein in antenatal screening for neural tube defects and Down's syndrome. *J Med Screen.* 2000;7(2):74.
10. Benn P, Cuckle H, Pergament E. Non-invasive prenatal testing for aneuploidy: current status and future prospects. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013 Jul;42(1):15-33.
11. Canick JA, Palomaki GE, Kloza EM, Lambert-Messerlian GM, Haddow JE. The impact of maternal plasma DNA fetal fraction on next generation sequencing tests for common fetal aneuploidies. *Prenat Diagn.* 2013 Jul;33(7):667-74.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol.* 2007;110(6):1459.
13. Shaffer LG, Bui TH. Molecular cytogenetic and rapid aneuploidy detection methods in prenatal diagnosis. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2007 Feb;145C(1):87-98.
14. E. Moreno-Vivot. El recién nacido con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6):404-408.
15. Gu YH, Harada S, Kato T, Inomata H, Aoki K, Hirahara F. Increased incidence of extrathyroidal congenital malformations in Japanese patients with congenital hypothyroidism and their relationship with Down syndrome and other factors. *Thyroid.* 2009 Aug;19(8):869-79.

16. Núñez Gómez F, López-Prats Lucea JL. Cardiopatías congénitas en niños con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6):415-420.
17. Borrel Martínez JM. Cuidados de salud en el adulto con síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6):448-452.
18. Morales-Angulo C, Obeso Agüera S, González Aguado R. Manifestaciones otorrinolaringológicas del síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6):429-4
19. McDowell KM, Craven DI. Pulmonary complications of Down syndrome during childhood. *J Pediatr*. 2011;158(2):319.
20. Creavin AL, Brown RD. Ophthalmic abnormalities in children with Down syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2009;46(2):76.
21. Cunniff C, Frias JL, Kaye C, Moeschler JB, Panny SR, Trotter TL, de la Cruz F, Hanson JW, Lloyd-Puryear M, Moore CA, Williams J, Hoyme HE, Bull MJ, Cohen WI, Desposito F, Pletcher BA, Roizen N, Wappner R, Hall LA, American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001;107:442–450.
22. Malea Fernández I, García Ramos R, Corbí Caro P, Alemany Peñarrubia C, Fernández O'Donnell C, Castelló Pomares ML. Neurología y síndrome de Down. Desarrollo y atención temprana. *Rev Esp Pediatr* 2012; 68(6):409-414.
23. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361(9365):1281.

24. Alarcón Zamora, C. Salcedo Cánovas. Trastornos ortopédicos en niños con síndrome de Down Rev Esp Pediatr 2012; 68(6):424-428.
25. Ludvigsson JF, Lebwohl B, Green PH, Chung WK, Mårild K. Celiac disease and Down syndrome mortality: a nationwide cohort study. BMC Pediatr. 2017 Jan 31;17(1):41.
26. Villarroya J, Andrés M, Fernández B, Posadas V, Quiles A, Portolés M, Collado B, Guerrero A, Fernández-Delgado R. Programa de Salud para niños y adolescentes con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012; 68(6):445-447.
27. Culebras Atienza E, Silvestre-Rangil J, Silvestre Donat FJ. Alteraciones odonto-estomatológicas en el niño con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012; 68(6):434-439.
28. Programa Español de Salud para personas con Síndrome de Down. Federación Española Instituciones Síndrome de Down. 2011.
29. Andrés M, Fernández B, Fernández-Delgado R. Alteraciones hematológicas en las personas con síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012; 68(6):421-423.
30. Alpera R, Morata J, López MJ. Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. Rev Esp Pediatr 2012; 68(6):440-444.
31. American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics, 2001 American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. Pediatrics 107: 442-449.
32. Sadler TW. Embriología médica de Langman. 13ª ed. Barcelona. Wolters Kluwer. 2016.

33. Moore K, Agur A. Fundamentos de Anatomía con orientación clínica. 2ª ed. Madrid. Panamericana. 2003.
34. Tresguerres, JAF. Fisiología Humana. 4ª ed. México. McGraw-Hill 2015.
35. Guyton y Hall. Tratado de Fisiología Médica. 13ª ed. Barcelona. Elsevier. 2016.
36. Moreno, JC. Nuevos genes implicados en el hipotiroidismo congénito. An Pediatr 2001;54 Supl 1:20-7 - Vol. 54.
37. Rivolta CM, Moya CM, Esperante SA, Gutnisky VJ, Varela V, Targovnik HM. [The thyroid as a model for molecular mechanisms in genetic diseases]. Medicina (B Aires). 2005;65(3):257-67.
38. Mayayo DE. Hipotiroidismo y bocio. Protoc diagn ter pediatric.2011;1.1:150-65
39. Mayayo E, Labarta JI, Gil MM. Enfermedad tiroidea. An Pediatr Contin. 2006;4(6):361-74.
40. Cruz M. Tratado de pediatría. 11ª ed. Madrid. Panamericana. 2014.
41. Argente J, Soriano L. Manual de Endocrinología pediátrica. 2ª ed. Madrid. Ergón. 2014.
42. Hanley P, Lord K, Bauer A. Thyroid Disorders in Children and Adolescents. JAMA Pediatr. 2016;170(10):1008-1019.
43. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea: Parte II. Acta bioquím. clín. latinoam. 2006;40(4):525-551.

44. Guía de consenso para el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad tiroidea: Parte III. Acta bioquím. clín. latinoam. 2007;41(1):87-119.
45. Radicioni AF, Tahani N, Spaziani M, Anzuini A, Piccheri C, Semeraro A, Tarani L, Lenzi A. Reference ranges for thyroid hormones in normal Italian children and adolescents and overweight adolescents. J Endocrinol Invest. 2013 May;36(5):326-30.
46. Kahapola-Arachchige KM, Hadlow N, Wardrop R, Lim EM, Walsh JP. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Nov;77(5):773-9.
47. Hadlow NC, Rothacker KM, Wardrop R, Brown SJ, Lim EM, Walsh JP. The relationship between TSH and FreeT4 in a large population is complex and nonlinear and differs by age and sex. J Clin Endocrinol Metab 2013 Jul 13;98(7):2936-43.
48. Van Vliet G. How often should we screen children with Down's syndrome for hypothyroidism? Arch Dis Child, 2005, 90(6);557-558.
49. McGowan S, Jones J, Brown A, Reynolds L, Leyland K, Charleton P, Rahim M, Mansor M, Ritha S, Donaldson M; Scottish Down Syndrome Thyroid Screening Group. Capillary TSH screening programme for Down's syndrome in Scotland, 1997-2009. Arch Dis Child. 2011 Dec;96(12):1113-7.
50. van Trotsenburg AS, Vulsmá T, van Santen HM, Cheung W, de Vijlder JJ. Lower neonatal screening thyroxine concentrations

in down syndrome newborns. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Apr;88(4):1512-5.

51. Clinical features and diagnosis of Down syndrome. Kathryn K Ostermaier, MD, FAAP. UptoDate 2017.
52. Chillarón JJ, Goday A, Carrera MJ, Flores JA, Puig J, Cano JF. Trastornos tiroideos en el síndrome de Down. Síndrome de Down-DS. *Revista Médica Internacional sobre el Síndrome de Down.* 2005 93;34–39
53. Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child.* 2005 Jun;90(6):574-8.
54. Noble SE, Leyland K, Findlay CA, Clark CE, Redfern J, Mackenzie JM, Girdwood RW, Donaldson MD. School based screening for hypothyroidism in Down's syndrome by dried blood spot TSH measurement. *Arch Dis Child.* 2000 Jan;82(1):27-31.
55. Murphy J, Philip M, Macken S, Meehan J, Roche E, Mayne PD et al. Thyroid dysfunction in Down's syndrome and screening for hypothyroidism in children and adolescents using capillary TSH measurement. *J Pediatr Endocrinol Metab.*, 2008, 21;155–163.
56. Oliveira AT, Longui CA, Calliari EP, Ferone Ede A, Kawaguti FS, Monte O. Evaluation of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2002 Jul-Aug;78(4):295-300.

57. Lazar L, Frumkin RB, Battat E, Lebenthal Y, Phillip M, Meyerovitch J. Natural history of thyroid function tests over 5 years in a large pediatric cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1678-82.
58. van Trotsenburg AS, Vulsma T, van Rozenburg-Marres SL, van Baar AL, Ridder JC, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3304-11.
59. Lobo Ede H, Khan M, Tew J. Community study of hypothyroidism in Down's syndrome. *Br Med J.* 1980 May 24;280(6226):1253.
60. Prasher VP. Down syndrome and thyroid disorders: a review. *Downs Syndr Res Pract.* 1999 Aug;6(1):25-42.
61. Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Annerén G, 1998 Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child* 79: 242-245.
62. Ozgen T, Güven A, Aydin M. Precocious puberty in a girl with Down syndrome due to primary hypothyroidism. *Turk J Pediatr.* 2009 Jul-Aug;51(4):381-3.
63. Lim HH, Kil HR, Kim JY. Unusual presentations of a girl with Down syndrome: Van Wyk-Grumbach syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(11-12):1209-12.
64. Regueras L, Prieto P, Muñoz-Calvo MT, Pozo J, Arguinzoniz L, Argente J. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y

- adolescentes con SD. *Med Clin (Barc)*. 2011 Apr 9;136(9):376-81.
65. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, Corretger JM, Cano JF. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res*. 2013 May;73(5):674-8.
 66. Fort P, Lifshitz F, Bellisario R, Davis J, Lanes R, Pugliese M, Richman R, Post EM, David R. Abnormalities of thyroid function in infants with Down syndrome. *J Pediatr*. 1984 Apr;104(4):545-9.
 67. Selikowitz M. A five-year longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 1993 May;35(5):396-401.
 68. Mitchell C, Blachford J, Carlyle MJ, Clarson C. Hypothyroidism in patients with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994 Apr;148(4):441-2.
 69. Ivarsson SA, Ericsson UB, Gustafsson J, Forslund M, Vegfors P, Annerén G. The impact of thyroid autoimmunity in children and adolescents with Down syndrome. *Acta Paediatr*. 1997 Oct;86(10):1065-7.
 70. Castro Lobera A, Linares García-Valdecasas R. [A thyroid function study in subjects with Down's syndrome]. *Aten Primaria*. 1999 Feb 15;23(2):87-90.
 71. Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. [Concentration of thyrotropic hormone and free thyroxin in children with Down's syndrome]. *Invest Clin*. 2001 Jun;42(2):123-30.

72. Tüysüz B, Beker DB. Thyroid dysfunction in children with Down's syndrome. *Acta Paediatr.* 2001 Dec;90(12):1389-93.
73. Gruñeiro de Papendieck L, Chiesa A, Bastida MG, Alonso G, Finkielstain G, Heinrich JJ. Thyroid dysfunction and high thyroid stimulating hormone levels in children with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 Nov-Dec;15(9):1543-8.
74. Ali FE, Bayoumy HA, Mohammad AS, Al-Busairi WA, Al-Othman AN. Thyroid function in Kuwaiti subjects with Down's syndrome. *Med Princ Pract.* 2002 Oct-Dec;11(4):206-9.
75. Shalitin S, Phillip M. Autoimmune thyroiditis in infants with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May;15(5):649-52.
76. Soriano Guillén L, Muñoz Calvo MT, Pozo Román J, Martínez Pérez J, Baño Rodrigo A, Argente Oliver J. Enfermedad de Graves en pacientes con síndrome de Down. *An Pediatr (Barc).* 2003 Jan;58(1):63-6.
77. Dias VM, Nunes JC, Araújo SS, Goulart EM. [Etiological assessment of hyperthyrotropinemia in children with Down's syndrome]. *J Pediatr (Rio J).* 2005 Jan-Feb;81(1):79-84.
78. Shaw CK, Thapalial A, Nanda S, Shaw P. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2006 Apr-Jun;4(2):182-6.
79. Prasher V, Gomez G. Natural history of thyroid function in adults with Down syndrome--10-year follow-up study. *J Intellect Disabil Res.* 2007 Apr;51(Pt 4):312-7.

80. Chen MH, Chen SJ, Su LY, Yang W. Thyroid dysfunction in patients with Down syndrome. *Acta Paediatr Taiwan*. 2007 Jul-Aug;48(4):191-5.
81. Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkhamron P, Sudasna J. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2008 Jan;91(1):56-61.
82. Carroll KN, Arbogast PG, Dudley JA, Cooper WO. Increase in incidence of medically treated thyroid disease in children with Down Syndrome after rerelease of American Academy of Pediatrics Health Supervision guidelines. *Pediatrics*. 2008 Aug;122(2):e493-8.
83. Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillaron-Jordan JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009 Jul;71(1):110-4.
84. Mihçı E, Akçurin G, Eren E, Kardelen F, Akçurin S, Keser I, Ertuğ H. Evaluation of congenital heart diseases and thyroid abnormalities in children with Down syndrome. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2010 Oct;10(5):440-5.
85. De Luca F, Corrias A, Salerno M, Wasniewska M, Gastaldi R, Cassio A, Mussa A, Aversa T, Radetti G, Arrigo T. Peculiarities of Graves' disease in children and adolescents with Down's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010 Mar;162(3):591-5.
86. Meyerovitch J, Antebi F, Greenberg-Dotan S, Bar-Tal O, Hochberg Z, 2012 Hyperthyrotropinaemia in untreated subjects with Down's syndrome aged 6 months to 64 years: a comparative analysis. *Arch Dis Child* 97: 595-598.

87. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;169:238–43.
88. Sarici D, Akin MA, Kurtoglu S, Gunes T, Ozturk MA, Akcakus M. Thyroid functions of neonates with Down syndrome. *Ital J Pediatr*. 2012 Sep 17;38:44.
89. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr*. 2012;78(2):113-8.
90. Cebeci AN, Güven A, Yıldız M. Profile of hypothyroidism in Down's syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2013;5(2):116-20.
91. Kowalczyk K, Pukajło K, Malczewska A, Król-Chwastek A, Barg E. L-thyroxine therapy and growth processes in children with Down syndrome. *Adv Clin Exp Med*. 2013 Jan-Feb;22(1):85-92.
92. Dayal D, Jain P, Panigrahi I, Bhattacharya A, Sachdeva N. Thyroid dysfunction in Indian children with Down syndrome. *Indian Pediatr*. 2014 Sep;51(9):751-2.
93. Purdy IB, Singh N, Brown WL, Vangala S, Devaskar UP. Revisiting early hypothyroidism screening in infants with Down syndrome. *Journal of Perinatology* (2014), 936 – 940.
94. Marchal JP, Maurice-Stam H, Ikelaar NA, Klouwer FC, Verhorstert KW, Witteveen ME, Houtzager BA, Grootenhuys MA, van Trotsenburg AS. Effects of early thyroxine treatment on development and growth at age 10.7 years: follow-up of a

- randomized placebo-controlled trial in children with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Dec;99(12):E2722-9.
95. Iughetti L, Predieri B, Bruzzi P, Predieri F, Vellani G, Madeo SF, Garavelli L, Biagioni O, Bedogni G, Bozzola M. Ten-year longitudinal study of thyroid function in children with Down's syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2014;82(2):113-21.
96. King K, O'Gorman CS, Gallagher S. An audit of the management of thyroid disease in children with Down syndrome. *Ir Med J.* 2014 Apr;107(4):118-9.
97. Mancini A, Mariotti P, Conte G, Milardi D, Bianchi A, Fusco A, Fabrizi ML, Panichelli A, Littarru GP, De Marinis L. Hormonal and metabolic evaluation in Down's syndrome: preliminary evidence for TSH dysregulation in hyperthyrotropinemic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2006 Jan;114(1):39-40.
98. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015 Jul;26(6):385-91.
99. Loudon MM, Day RE, Duke EM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child.* 1985 Dec;60(12):1149-51.
100. Aversa T, Valenzise M, Corrias A, Salerno M, Iughetti L, Tessaris D, Capalbo D, Predieri B, De Luca F, Wasniewska M. In children with autoimmune thyroid diseases the association with Down syndrome can modify the clustering of extra-thyroidal autoimmune disorders. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2016 Sep 1;29(9):1041-6.

101. Caracterización del Síndrome de Down en la población pediátrica. Rev. Ciencias Médicas. Julio-agosto, 2013; 17(4):33-43.
102. Incidencia y prevalencia del síndrome de Down. Robles MA. Revista Síndrome de Down, 2007; Jun (93): 68-70.
103. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. J Pediatr. 2008 Jan;152(1):15-9.
104. Kariyawasam D, Carré A, Luton D, Polak M. Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. Horm Res Paediatr. 2015;83(2):126-31.
105. Rovet JF. Does breast-feeding protect the hypothyroid infant whose condition is diagnosed by newborn screening? Am J Dis Child. 1990 Mar;144(3):319-23.
106. Letarte J, Guyda H, Dussault JH, Glorieux J. Lack of protective effect of breast-feeding in congenital hypothyroidism: report of 12 cases. Pediatrics. 1980 Apr;65(4):703-5.
107. Aversa T, Lombardo F, Valenzise M, Messina MF, Sferlazzas C, Salzano G, De Luca F, Wasniewska M. Peculiarities of autoimmune thyroid diseases in children with Turner or Down syndrome: an overview Italian Journal of Pediatrics (2015) 41:39.
108. Giménez-Barcons M, Casteràs A, Armengol Mdel P, Porta E, Correa PA, Marín A. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance

- failure due to insufficient intrathyroidic expression of AIRE and peripheral antigens. *J Immunol*. 2014 Oct 15;193(8):3872-9
109. Cohen WI. Current dilemmas in Down syndrome clinical care: celiac disease, thyroid disorders, and atlanto-axial instability. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2006 Aug 15;142C(3):141-8.
110. Nebesio TD, Eugster EA. Unusual thyroid constellation in Down syndrome: congenital hypothyroidism, Graves' disease, and hemigenesis in the same child. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009 Mar;22(3):263-8.
111. Schmidt BJ, Carvalho N, Ortega CC, Liberman J, Biazzi JM, Tapajós PM, Krynski S. Studies of the thyroid function in children with Down's syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 1975 Mar;33(1):21-4.
112. Schmidt BJ, Carvalho N, Krynski S, Ortega C, Liberman J, Kamei ME. Studies on thyroid and hypophysary thyrotrophic hormone (TSH) in Down syndrome. *Arq Neuropsiquiatr*. 1977 Mar;35(1):1-5.
113. Konings CH, van Trotseburg ASP, Ris Stalpers C, Vulsma T, Wiedijk de Vijlder JJN. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 1-4.
114. Hermanns P, Shepherd S, Mansor M, Schulga J, Jones J, Donaldson M, Pohlenz J. A new mutation in the promoter region of the PAX8 gene causes true congenital hypothyroidism with thyroid hypoplasia in a girl with Down's syndrome. *Thyroid*. 2014 Jun;24(6):939-44.

115. Tonacchera M, Perri A, De Marco G, Agretti P, Montanelli L, Banco ME, Corrias A, Bellone J, Tosi MT, Vitti P, Martino E, Pinchera A, Chiovato L. TSH receptor and Gs(alpha) genetic analysis in children with Down's syndrome and subclinical hypothyroidism. *J Endocrinol Invest.* 2003 Oct;26(10):997-1000.
116. Aversa T1, Lombardo F, Corrias A, Salerno M, De Luca F, Wasniewska M. In young patients with Turner or Down syndrome, Graves' disease presentation is often preceded by Hashimoto's thyroiditis. *Thyroid.* 2014 Apr;24(4):744-7.
117. Aversa T, Valenzise M, Salerno M, Corrias A, Iughetti L, Radetti5 G, De Luca F, Wasniewska M. Metamorphic thyroid autoimmunity in Down Syndrome: from Hashimoto's thyroiditis to Graves's disease and beyond. *Italian Journal of Pediatrics.* 2015 41:87.
118. Aarskog D. Autoimmune thyroid disease in children with mongolism. *Arch Dis Child.* 1969 Aug;44(236):454-60.
119. Cebeci E, Oner FA, Usta M, Yurdakul S, Erguney M. Evaluation of oxidative stress, the activities of paraoxonase and arylesterase in patients with subclenic hypothyroidism. *Acta Biomed.* 2011 Dec;82(3):214-22..
120. Ömer Tarım. Thyroid Hormones and Growth in Health and Disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2011 Jun; 3(2): 51–55.
121. Bhat MH, Saba S, Ahmed I, Kamili MM, Khan SA. Graves' disease in a Down's syndrome patient. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010 Nov;23(11):1181-3.

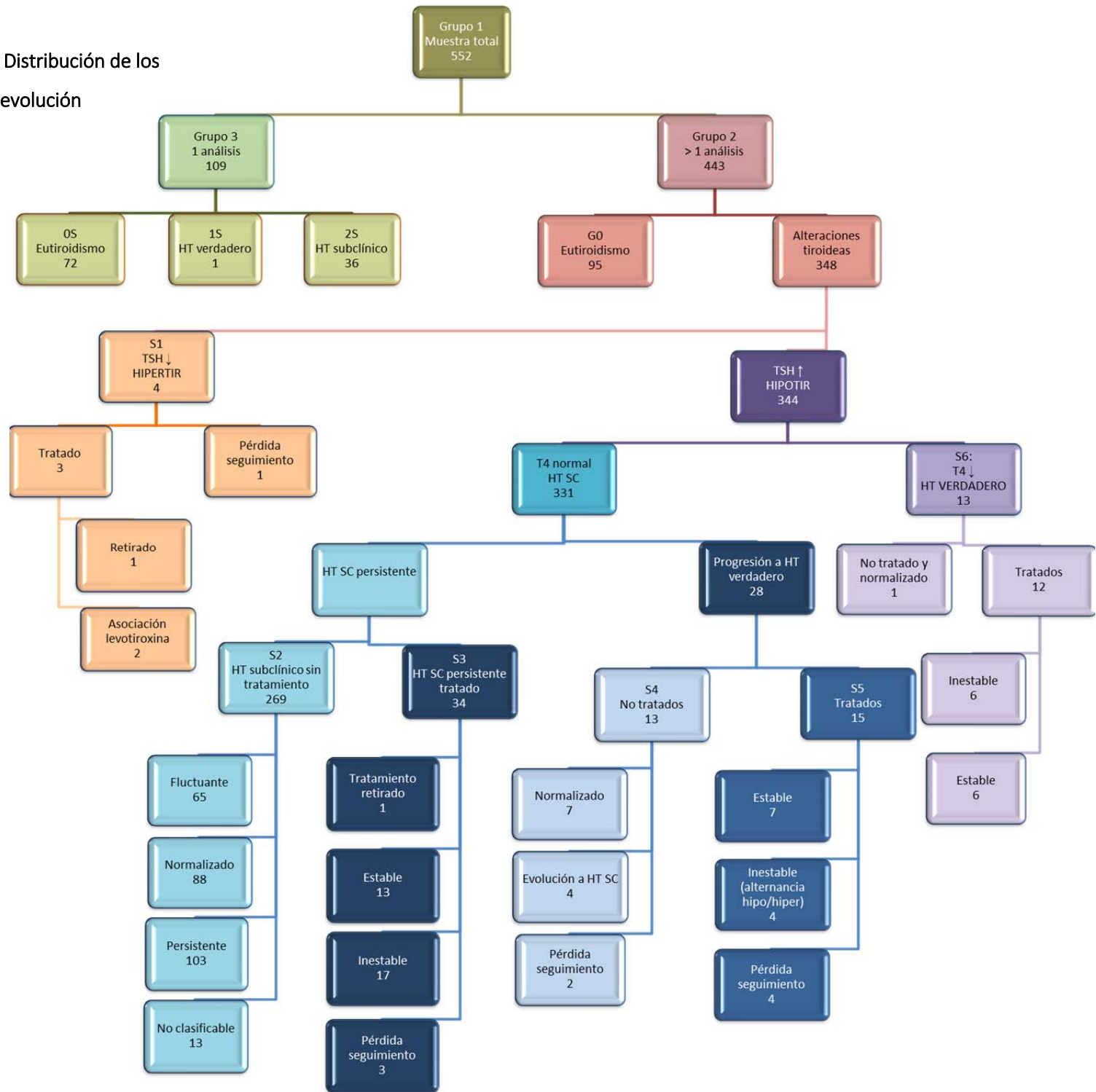
122. Friedman DL, Kastner T, Pond WS, O'Brien DR. Thyroid dysfunction in individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med.* 1989 Sep;149(9):1990-3.
123. Shalitin S, Phillip M. Autoimmune thyroiditis in infants with Down's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002 May;15(5):649-52.
124. McGowan S, Jones J, McMillan D, McLaughlin K, Smith S, Leyland K, Charleton P, Donaldson M; Scottish Down Syndrome Screening Group. Screening for hypothyroidism in Down syndrome using the capillary thyroid stimulating hormone method. *J Pediatr.* 2015 Apr;166(4):1013-1017.
125. King K, O'Gorman C, Gallagher S. Thyroid dysfunction in children with Down syndrome: a literature review. *Ir J Med Sci.* 2014 Mar;183(1):1-6.
126. Faria CD, Ribeiro S, Kochi C, Silva AP, Ribeiro BN, Marçal LT, Santos FH, Eduardo CP, Monte O, Longui CA. TSH neurosecretory dysfunction (TSH-nd) in Down syndrome (DS): low risk of progression to Hashimoto's thyroiditis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2011 Nov;55(8):628-31.
127. Prasher VP, Hall W. Short-term prognosis of depression in adults with Down's syndrome: association with thyroid status and effects on adaptive behaviour. *J Intellect Disabil Res.* 1996 Feb;40 (Pt 1):32-8.
128. Loudon MM, Day RE, Duke EM. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child.* 1985 Dec;60(12):1149-51.
129. Cuestas E, Gaido MI, Capra RH. Transient neonatal hyperthyrotropinemia is a risk factor for developing persistent

- hyperthyrotropinemia in childhood with repercussion on developmental status. *Eur J Endocrinol* 2015 Apr;172(4):483-90.
130. Marques I, Silva A, Castro S, Lopes L. Down syndrome, insulin-dependent diabetes mellitus and hyperthyroidism: a rare association. *BMJ Case Rep*. 2015 Jun 29;2015.
131. Pirgon O, Atabek ME, Sert A. Diabetic ketoacidosis, thyroiditis and alopecia areata in a child with Down syndrome. *Indian J Pediatr*. 2009 Dec;76(12):1263-4.
132. Chemli J, Braham N, Boughattas S, Harbi A. Maladie de basedow associée a une maladie coeliaque chez une adolescente trisomique 21. *Rev Med Interne*. 2006 Oct;27(10):791-3.
133. Shaheed WA, Rosenbloom L. Down's syndrome with diabetes mellitus and hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1973 Nov;48(11):917-8.
134. Farquhar JW. Correspondence: Down's syndrome with diabetes mellitus and hypothyroidism. *Arch Dis Child*. 1974 Sep;49(9):750.
135. Parkin JM. Letter: Down's Syndrome, Hypothyroidism, and Diabetes Mellitus. *Br Med J*. 1974 May 18;2(5915):384.
136. Harris F, Koutsoulieris E. Hypothyroidism due to auto-immune thyroiditis in a young child with Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1967 Aug;42(224):449-52.
137. Miguel Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sánchez E, Corral-San Laureano F, Fernández-Fernández F. La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia,

incidencia, costes económicos y desigualdades. Gac Sanit. 2006;20(Supl 1):15-24.

138. Coronel Rodríguez C, Espín Jaime B, Guisado Rasco MC. Enfermedad celíaca. *Pediatr Integral* 2015; XIX (2): 102-118.
139. Baş VN, Ozgelen S, Cetinkaya S, Aycan Z. Diseases accompanying congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2014 May;27(5-6):485-9.
140. Tablas de crecimiento actualizadas de los niños españoles con síndrome de Down. Pastor X, Quintó L, Corretger M, Gassió R, Hernández M, Serés A. *Rev Med Int Sindr Down*, 20048:34-46.

8.1. ANEXO I: Figura 30. Distribución de los pacientes según su evolución



8.2. ANEXO II: Diagrama de cajas e histogramas de frecuencia para T4 total y libre, T3 y TSH.

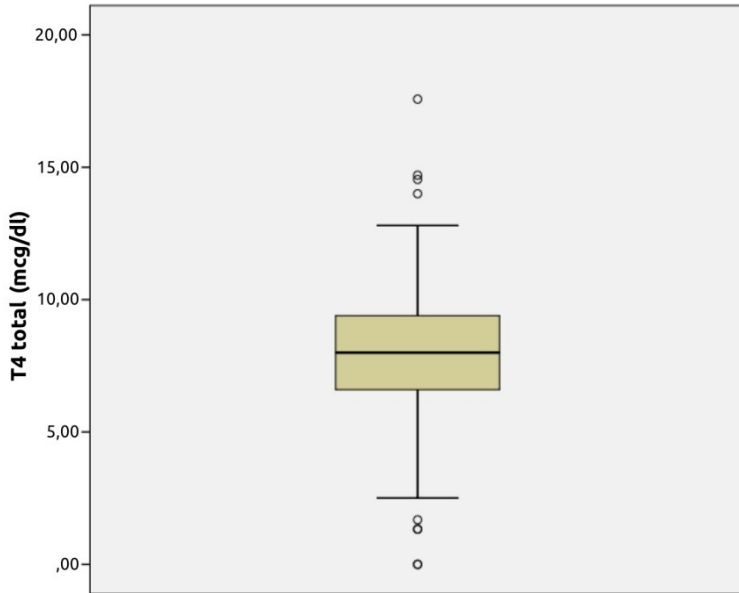


Figura 48. Diagrama de cajas: valores de T4 total.

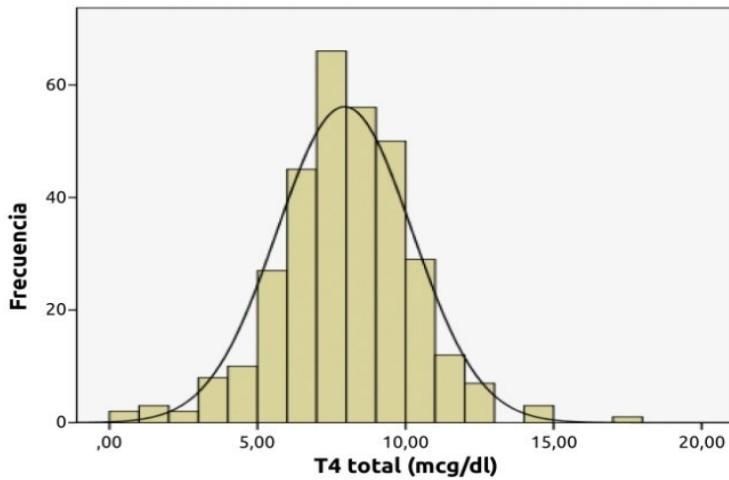


Figura 49. Histograma: valores de T4 total, sigue una curva de distribución normal.

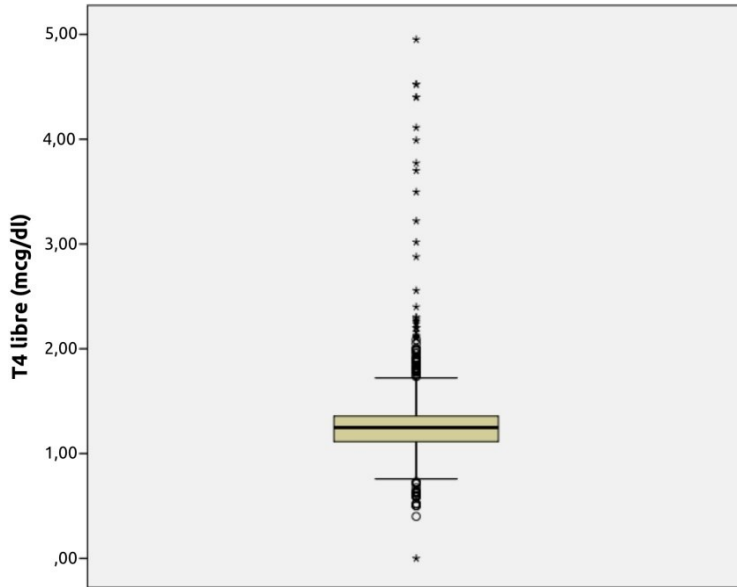


Figura 50. Diagrama de cajas: valores de T4 libre. Los bigotes representan los casos de hipotiroidismo e hipertiroidismo.

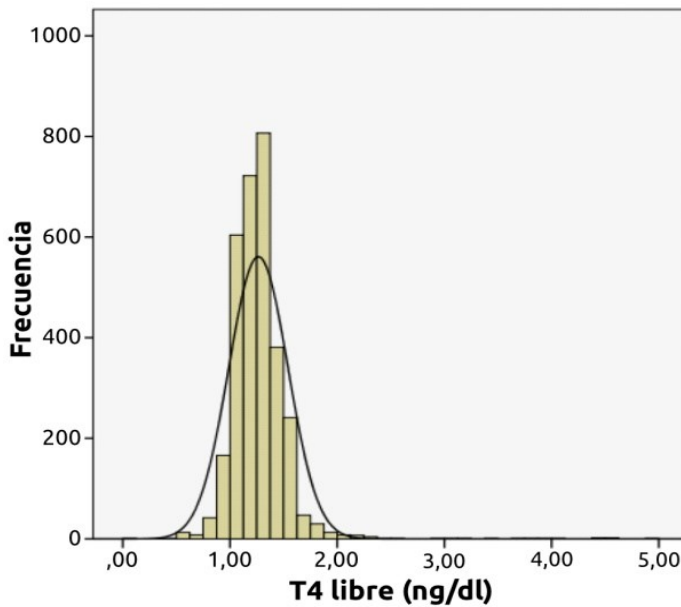


Figura 51. Histograma: valores de T4 libre, sigue una curva de distribución normal.

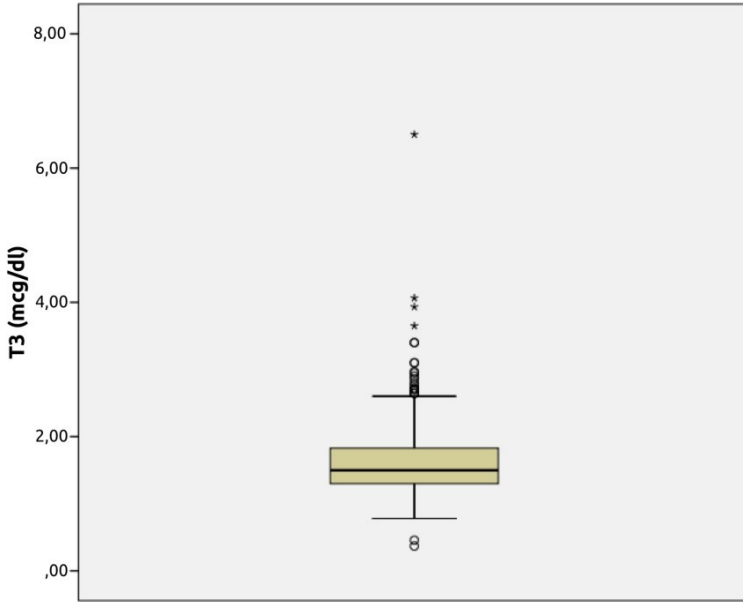


Figura 52. Diagrama de cajas: valores de T3

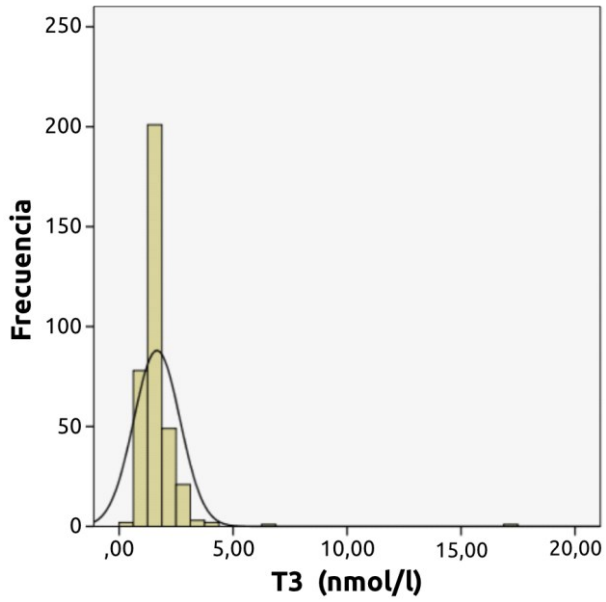


Figura 53. Histograma: valores de T3, sigue una curva de distribución normal.

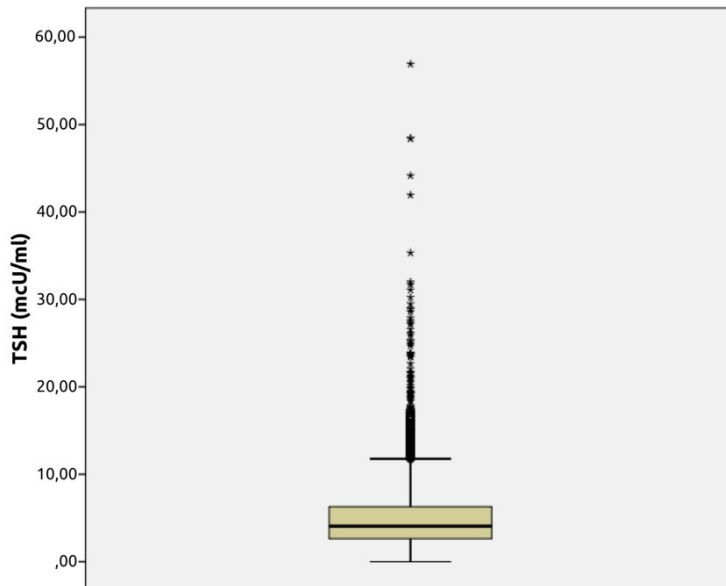


Figura 54. Diagrama de cajas: valores de TSH. Sólo se han representado los valores hasta 60 mIU/ml para facilitar la expresión gráfica, si bien 12 determinaciones superaron dicha cifra.

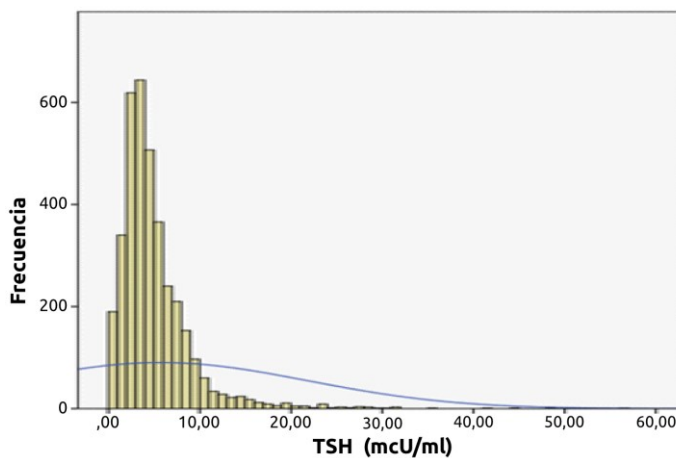


Figura 55. Histograma: valores de TSH. Sólo se han representado los valores hasta 60 mIU/ml para facilitar la expresión gráfica, si bien 12 determinaciones superaron dicha cifra.

8.3. ANEXO III: Formularios del Programa de Salud para Personas con Síndrome de Down del Hospital Clínico Universitario de Valencia.



**ANTECEDENTES
PEDIATRIA**



FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

SIP: _____

EDAD ACTUAL: _____

MADRE:

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____

NACIONALIDAD: _____ TRABAJO: _____

Nº GESTA: _____ PARTOS: _____ Nº HIJOS VIVOS: _____

PADRE:

APELLIDOS: _____ NOMBRE: _____

NACIONALIDAD: _____ TRABAJO: _____

FAMILIA:

HERMANOS: _____

NÚCLEO FAMILIAR: _____

RIESGO SOCIAL: _____

ANTECEDENTES PRENATALES:

ENFERMEDAD EN EL EMBARAZO: _____

TIPO DE EMBARAZO: _____

MEDICAMENTOS: _____

TÓXICOS / RADIACIÓN: _____

ECOGRAFÍA: _____

CRIBADO: _____

AMNIOCENTESIS: _____

MOVIMIENTOS FETALES: MES: _____ INTENSIDAD: _____

EDAD GESTACIONAL (SEMANAS): _____

PARTO:

LUGAR: _____

Nº FETOS: _____

PRESENTACIÓN: _____

BOLSA ROTA (HORAS): _____ DURACIÓN (HORAS): _____

PUERPERIO: _____

ANTECEDENTES NEONATALES:

PESO: ____ PERCENTIL: ____ TALLA: ____ PERCENTIL: ____ PC: ____ PERCENTIL: ____
APGAR (1 MINUTO): ____ APGAR (5 MINUTOS): ____
INGRESO: _____
TIEMPO DE BOLSA ROTA: _____
COMUNICACIÓN DE LA NOTICIA: _____
COMUNICADOR: _____
COMUNICADO: _____
LUGAR: _____
TÉRMINOS: _____
ACEPTACIÓN FAMILIAR: _____
CARIOTIPO: _____
ECOCARDIOGRAMA: _____
PRUEBAS AUDICIÓN: _____
PRUEBAS METABÓLICAS: _____
DESARROLLO PSICOMOTOR (MESES): SUSTENTACIÓN CEFÁLICA: ____ SONRISA: ____
SEDESTACIÓN: ____ GATEO: ____
BIPEDESTACIÓN: ____ MARCHA: ____
PRIMERA PALABRA: ____
ESTIMULACIÓN TEMPRANA: ____ FISIOTERAPIA: ____ LOGOPEDIA: ____

NUTRICIÓN:

LACTANCIA NATURAL (MESES): ____ LACTANCIA ARTIFICIAL (MESES): ____
INICIO COMPLEMENTARIA (MESES): ____ CARNE (MESES): ____
PESCADO (MESES): ____ HUEVO (MESES): ____ FRUTA (MESES): ____
DESCRIBIR: _____

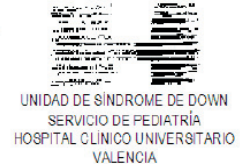
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

DIGESTIVO: ESTREÑIMIENTO: ____ REGURGITACIÓN: ____
CRIBADO CELIAQUÍA: ____
BOCA (DIENTES): _____
RESPIRATORIO: BRONQUITIS: ____ NEUMONÍA: ____ HIPERREACTIVIDAD: ____
ORL: HIPOACUSIA: ____ OMA: ____ SAOS: ____
ERUPCIÓN: VVZ: ____ ACNÉ: ____ XEROSIS: ____
DERMATITIS ATÓPICA: ALOPECIA: ____ FOLICULITIS: ____
HEMOGRAMA: _____
NEUROLÓGICOS: TDAH: ____ DEPRESIÓN: ____
COMPORTAMIENTO: ____ DETERIORO COGNITIVO: ____
ALERGIAS: _____
ORTOPEDIA: CADERA: ____ PIES: ____
RODILLA: ____ RAQUIS: ____
CARDIOPATÍA: _____
CALENDARIO VACUNAL: PREVENAR: ____ ROTATEO: ____
VARICELA: ____ GRIPE: ____

COMENTARIOS ADICIONALES: _____



RECIÉN NACIDO O LACTANTE
(Nacimiento - 12 meses)



Fecha: _____

NOMBRE: _____

Nº Historia: _____

Edad: _____

PROBLEMAS ACTIVOS: _____

PROBLEMAS NO ACTIVOS: _____

PESO: _____

TALLA: _____

PC: _____

CARIOTIPO: _____

EXAMEN TIROIDEO: _____

ECOCARDIOGRAFÍA: _____

INMUNIZACIONES: _____

ALIMENTACIÓN: _____

HABITO INTESTINAL: _____

SUEÑO: _____

POTENCIALES EVOCADOS: _____

ORL: _____

VISIÓN: _____

ESTIMULACIÓN TEMPRANA: _____

ADAPTACIÓN FAMILIAR: _____

ASOCIACIÓN: _____

EXPLORACIÓN CLÍNICA: _____

COMENTARIOS ADICIONALES: _____

Fecha analítica:

Fecha Programa de Salud:



RESUMEN DE DATOS (1 - 12 años)



Fecha: _____

NOMBRE: _____

Nº Historia: _____

Edad: _____

PROBLEMAS ACTIVOS: _____

PROBLEMAS NO ACTIVOS: _____

PESO: _____

TALLA: _____

RX CERVICAL PERFIL Y FLEXIÓN (3 – 5 años): _____

EXAMEN TIROIDEO: _____

CRIBADO CELIAQUÍA: _____

INMUNIZACIONES: _____

ALIMENTACIÓN: _____

HABITO INTESTINAL: _____

SUEÑO: _____

AUDICIÓN: _____

ORL: _____

VISIÓN: _____

ESTIMULACIÓN TEMPRANA: _____

ADAPTACIÓN FAMILIAR: _____

ASOCIACIÓN: _____

CEPILLADO DENTAL: _____

EJERCICIO FÍSICO: _____

ESCOLARIZACIÓN: _____

LENGUAJE: _____

EXPLORACIÓN CLÍNICA: _____

COMENTARIOS ADICIONALES: _____

Fecha analítica:

Fecha Programa de Salud:



RESUMEN DE DATOS ADOLESCENTES (12 - 18 años)



UNIDAD DE SÍNDROME DE DOWN
SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO
VALENCIA

Fecha: _____

NOMBRE: _____

Nº Historia: _____ Edad: _____

PROBLEMAS ACTIVOS: _____

PROBLEMAS NO ACTIVOS: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

RX CERVICAL PERFIL Y FLEXIÓN (13 – 15 años): _____

EXAMEN TIROIDEO: _____

EXPLORACIÓN DENTAL: _____

INMUNIZACIONES: _____

ALIMENTACIÓN: _____

HABITO INTESTINAL: _____

SUEÑO: _____

AUDICIÓN: _____

ORL: _____

VISIÓN: _____

PUBERTAD/SEXUALIDAD: _____

ADAPTACIÓN FAMILIAR: _____

ASOCIACIÓN: _____

CEPILLADO DENTAL: _____

EJERCICIO FÍSICO: _____

ESCOLARIZACIÓN/TRABAJO: _____

TABACO/ALCOHOL/DROGAS: _____

LENGUAJE: _____

EXPLORACIÓN CLÍNICA: _____

COMENTARIOS ADICIONALES: _____

Fecha analítica:

Fecha Programa de Salud:



RESUMEN DE DATOS ADULTOS (+ de 18 años)



Fecha: _____

NOMBRE: _____

Nº Historia: _____ Edad: _____

PROBLEMAS ACTIVOS: _____

PROBLEMAS NO ACTIVOS: _____

PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____ TA: _____

RX CERVICAL (si actividad deportiva): _____

EXAMEN TIROIDEO: _____

EXPLORACIÓN DENTAL: _____

ALIMENTACIÓN (calorías, fibra): _____

HABITO INTESTINAL: _____

EJERCICIO FÍSICO: _____

SUEÑO: _____

AUDICIÓN: _____

ORL: _____

VISIÓN: _____

SITUACIÓN FAMILIAR: _____

ASOCIACIÓN: _____

TRABAJO: _____

LENGUAJE: _____

SEXUALIDAD: _____

TABACO/ALCOHOL/DROGAS: _____

MAMOGRAFÍA (bianual a partir de 40 y anual a partir de 50 años): _____

PAPANICOLAU Y EXAMEN PÉLVICO (cada 1-3 años): _____

EXPLORACIÓN CLÍNICA: _____

COMENTARIOS ADICIONALES: _____

Fecha analítica:

Fecha Programa de Salud: