



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE NICARAGUA, MANAGUA
UNAN – MANAGUA
Facultad de medicina
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Informe final de investigación
Para optar al título de Médico Pediatra

“COMPORTAMIENTO CLINICO DEL HIPOTIROIDISMO EN NIÑOS
CON SINDROME DE DOWN ATENDIDOS POR EL SERVICIO DE
ENDOCRINOLOGIA DEL HOSPITAL INFANTIL MANUEL DE JESUS
RIVERA. LA MASCOTA. MANAGUA. ENERO 2016 A DICIEMBRE
2018.”

Autor:

Dra. Daniela Auxiliadora Arana Alfaro
Médico Residente de III de Pediatría.

Tutor:

Dr. Federico Engel Narvárez Quintero
Médico Pediatra Endocrinólogo.
Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”

Managua, 2019

Dedicatoria

A Dios, mi Amigo fiel, porque sin Él nada soy, por ser mi refugio ante las pruebas

A mis padres, que han sido para mí ejemplo de superación y humildad y por el sacrificio que han hecho para que yo pudiera alcanzar este logro

A mis abuelitos, Ernestina Mejía y Rolando Alfaro, que aunque ya partieron a la presencia del Padre, siempre los recuerdo con amor, por cuidarme de niña y hacer de mí una persona de valores

Agradecimiento

A Dios, Padre Todopoderoso, por su bondad y su infinita misericordia, por su amor incondicional que ha transformado mi vida y por ser mi luz y guía en todo momento.

A mis padres, Mayra del Socorro Alfaro Mejía y José Daniel Arana Mendoza, por su amor y apoyo incondicional para alcanzar esta meta

A mi familia, por su amor y quienes han creído en mí siempre

A mis maestros, por trasmitirme sus conocimientos durante esta etapa de la residencia

OPINION DEL TUTOR

El hipotiroidismo en los pacientes con síndrome de Down constituye un reto diagnóstico para el médico, por las características clínicas afines propias de dicho síndrome con las manifestaciones clínicas del hipotiroidismo congénito.

Sin embargo, el objetivo que se pretende alcanzar es sospecharlo desde el momento del nacimiento de un niño con síndrome de Down y diagnosticarlo tempranamente en la etapa que llamamos subclínica apoyados con el perfil tiroideo para establecer un diagnóstico y tratamiento oportuno y disminuir las complicaciones que el diagnóstico tardío pueda generar, cobrando gran importancia la necesidad de realización de tamiz neonatal en las unidades de atención perinatal como lo sugiere la literatura internacional.

En este estudio, encontramos que el 80.7% de los pacientes fueron diagnosticados durante el primer año de vida pero más del 60% de los pacientes fueron referidos al Hospital La Mascota para evaluación principalmente por servicios de genética y cardiología ante la sospecha de cardiopatía congénita pero no para el servicio de Endocrinología estableciéndose el diagnóstico de hipotiroidismo como parte del abordaje previo antes de la realización de cirugía cardíaca u otros padecimientos o de manera incidental.

Observamos que los pacientes que se diagnosticaron tempranamente corresponden al hipotiroidismo subclínico los cuales han tenido una evolución favorable con dosis bajas de levotiroxina.

Por otro lado el estudio es importante para crear la necesidad de sospechar desde el primer contacto médico del paciente con SD la asociación con hipotiroidismo y no retrasar el diagnóstico

Dr. Federico E. Narvárez Quintero
Endocrinólogo Pediatra

RESUMEN

Los niños con síndrome de Down (SD) tienen una mayor incidencia de patologías médicas que la población general, dentro de ella las del sistema endocrino más frecuente el hipotiroidismo. En el hospital infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” el único hospital a nivel nacional, que concentra el mayor número de atención de niños con SD se registran 260 pacientes, de los cuales 86 tienen diagnóstico de hipotiroidismo, con una prevalencia de 33,0%.

Se realizó este estudio para determinar el comportamiento clínico del hipotiroidismo en estos niños que son atendidos por el servicio de endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota, en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018. Fue un estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal tomando como muestra el total de niños con ambos padecimientos que fueron 83 niños, considerando los criterios de inclusión y exclusión.

El análisis de la información fue realizado por el programa SPSS 21 para Windows que permitió relacionar el tipo de diagnóstico del hipotiroidismo con las características de los niños, las manifestaciones clínicas que tuvieron y las comorbilidades que presentaron. En algunos casos para la relación, se usó prueba de Chi Cuadrado.

Como resultado, se identificó que de los que padecieron hipotiroidismo, en su mayoría con 62 (74.7%) casos, fueron varones. De todos los niños 55 (66.3%) tenían edades de 0 a 4 años con una media de edad de 4.2 años y una desviación estándar de 3.1 año. Según la procedencia, 44 (53.0%) eran de Managua. La edad al diagnóstico fue de 1-4 años con 50 (60.2%) con una media a los 13 meses. El estado nutricional de la mayoría, 65 (78.3%) fue normal, y al momento del estudio 78 (94.0%) estaban en seguimiento y la frecuencia de citas que tuvieron 53 (63.9%) de los pacientes fue de cada 4 meses.

La relación entre los antecedentes perinatales con el tipo de diagnóstico de hipotiroidismo 14(16.8%) tuvieron nacimiento prematuro de ellos 5(6.0%) el diagnóstico era de tipo congénito y 9 (10.8%) subclínico con una relación de $P=0.001$.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, las más documentadas fueron los problemas de alimentación con 58 (69.8%) y estreñimiento con 32 (38.5%) de los pacientes. Las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron las cardiopatías con 58 (69.8%) de los casos.

El perfil tiroideo de estos niños con SD demostró que 78 (94.0%) tuvieron TSH >7UI/ml y T4 libre normal estuvo presente en 75 (90.3%). Y 64 (77.1%) de los pacientes recibieron dosis mínimas de 25mcg de levotiroxina y solo 5 (6.0%) no recibieron tratamiento.

Los elementos que demuestran una evolución terapéutica temprana son las dosis administradas de 25mcg en la mayoría de pacientes sin datos de manifestación clínica evidente predominantemente y edad temprana en que se estableció el diagnóstico de los niños.

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO.....	ii
OPINION DEL TUTOR.....	iii
RESUMEN.....	iii

INDICE

I. INTRODUCCION	7
II. ANTECEDENTES.....	9
III. JUSTIFICACION	12
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
V. OBJETIVOS	15
Objetivo general	15
Objetivos específicos	15
VI. MARCO TEORICO	16
Síndrome de Down.....	16
Hipotiroidismo.....	19
Tiroides y Síndrome de Down	24
VII. DISEÑO METODOLOGICO	34
7.1 Tipo de estudio.....	34
7.2 Lugar y periodo.....	34
7.3 Población de estudio.....	34
7.3.1 Universo.....	34
7.4 Técnica y Procedimiento:	35
7.5. Cruce de variables.....	36
7.6 Aspectos éticos:	36
VIII. RESULTADOS	37
IX. DISCUSIÓN.....	40
X. CONCLUSIONES.....	45
XI. RECOMENDACIONES	46
XII. BIBLIOGRAFIA	47
ANEXOS.....	48

I. INTRODUCCION

Los niños con síndrome de Down (SD) tienen una mayor incidencia de patologías médicas que la población general, especialmente en el sistema cardiovascular, digestivo y endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma extra, lo que repercute negativamente en su calidad y esperanza de vida, siendo las alteraciones endocrinológicas y auto inmunitarias como la patología tiroidea una de las más frecuentes. El hipertiroidismo como el hipotiroidismo de origen auto inmunitario ocurre en el SD, siendo el segundo trastorno seis veces más frecuente que el primero. (Federación Española de Síndrome de Down, 2009).

Se conoce que los pacientes con SD tienen aumentado el riesgo de desarrollar hipotiroidismo autoinmunitario con la edad, y en la infancia estos tienen una mayor probabilidad de presentar en sus primeros meses de vida otros dos problemas tiroideos: el hipotiroidismo congénito, que puede detectarse de forma sencilla mediante el cribado neonatal, y, más frecuentemente, la elevación leve aislada de tirotropina (TSH) o hipotiroidismo subclínico.

Este segundo trastorno, parece que habitualmente es transitorio y que raramente progresa a estadios clínicos, con lo que suele autolimitarse sin necesidad de tratamiento. Los trastornos tiroideos, principalmente el hipotiroidismo, podrían agravar el déficit cognitivo, el crecimiento y los factores de riesgo cardiometabólicos presentes en los pacientes con SD. (Chillarón, y otros, 2005).

Así pues, el diagnóstico de hipotiroidismo en las personas con síndrome de Down se debe considerar en dos categorías:

Hipotiroidismo subclínico: Estado inicial de la enfermedad caracterizado por elevación de las cifras de TSH con normalidad de las cifras de T4 y T3. Por definición, sin signos y síntomas de hipofunción tiroidea.

Hipotiroidismo clínico: Estado avanzado de la enfermedad caracterizado por elevación de las cifras de TSH con descenso de las cifras de T4 y T3. Por definición, con signos y síntomas de hipofunción tiroidea.

Uno de los problemas clave del padecimiento de hipotiroidismo en los niños con SD, es el diagnóstico tardío, que puede deberse a una definición imprecisa y variable de esta enfermedad a lo largo del tiempo y a que frecuentemente solo se diagnostica cuando la enfermedad está avanzada y es clínicamente evidente, por lo tanto, es importante documentar el comportamiento que está presentando esta enfermedad en este grupo poblacional particular más susceptible, ya que no hay evidencia de estudios que permitan visualizar un problema que requiere de la atención del clínico y las autoridades de salud.

En el hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” de Managua, Nicaragua, el único hospital a nivel nacional que concentra el mayor número de atención a niños con SD por diversos padecimientos, contamos con un registro según las bases de datos del servicio de genética de 260 niños con Síndrome de Down, de los cuales 160 de ellos son originarios de Managua, haciendo hincapié en la cercanía al acceso de consulta, siendo de gran importancia, dar a conocer que de estos, a 86 niños se le estableció el diagnóstico de hipotiroidismo (MINSAL - Nicaragua. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", 2018).

La realización de esta investigación tiene como finalidad lograr establecer pautas documentadas para investigar constantemente datos de hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down y establecer un diagnóstico temprano y un manejo oportuno.

II. ANTECEDENTES

A nivel internacional

- (Hernández Herrera, Forsbach Sánchez, & Treviño Báez, 2011). Prevalencia de hipotiroidismo en lactantes con síndrome de Down menores de un año en el Hospital Regional de Especialidades No. 23 (Gineco-obstetricia) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) en Monterrey, Nuevo León del 2006 al 2009. Realizaron un estudio observacional, transversal comparativo, prospectivo y longitudinal, con el objetivo de determinar la prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down menores de un año, se determinó TSH y FT4 mediante dos muestras de sangre venosa, tomadas una a los tres meses y la otra al año de vida. Los resultados demostraron un total de 142 lactantes con síndrome de Down, los cuales fueron distribuidos en tres grupos: El grupo I incluyó a 95 pacientes que tuvieron TSH normal (< 5 mUI/L); la cifra promedio de TSH fue 2.60 mUI/L a los tres meses y de 3.18mUI/L al año. El grupo II (TSH > 5 mUI/L) estuvo conformado por 35 niños; el promedio de TSH fue 7.99 mUI/L, fueron enviados a Endocrinología Pediátrica. El grupo III (TSH normal en los primeros tres meses, pero anormal al año) fue integrado por 12 lactantes; tuvieron TSH promedio de 3.28 mUI/L en los primeros tres meses y de 7.58 mUI/L al año. En total se identificaron 40 lactantes (29.1%) con cifras de TSH > 5.1 mUI/L y 6 con valores de TSH > 10 mUI/L (4.3%).

- (Claret, Corretger, & Goday, 2013). Hipotiroidismo y síndrome de Down. Servicio de Endocrinología Hospital del Mar, Barcelona, España. Realizaron un estudio observacional retrospectivo en pacientes con SD antes de los 5 años, atendidos en un centro médico de referencia para SD. Con el objetivo de estudiar y analizar la evolución natural del hipotiroidismo identificando factores que predicen su remisión espontánea. Se identificaron 53 pacientes con hipotiroidismo subclínico, 28 niños y 25 niñas, con una media de edad de $2,4 \pm 1,1$ años. El hipotiroidismo se resolvió espontáneamente en 39 casos (73,6%), en un tiempo medio de $13,2 \pm 11,1$ meses, y la tasa de resolución fue significativamente superior en los pacientes sin bocio: 94,9% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 81,2-99,3%) frente a 28,6% (IC del 95%: 4,4-37,7%), $p < 0,05$, y con anticuerpos antitiroideos negativos: 89,7%

(IC del 95%: 74,6-96,2%) frente a 42,9% (IC del 95%: 20,7-56%), $p < 0,05$. Un total de 15 pacientes (28,3%) fueron tratados con levotiroxina.

- (Salazar Vargas, 2015). Perfil epidemiológico de la enfermedad tiroidea en pacientes con Síndrome de Down que asisten a la consulta externa de endocrinología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de Guatemala, durante el periodo comprendido entre los años 2009- 2013. Se realizó un estudio observacional, transversal, retrospectivo, donde se revisaron 16 pacientes con Síndrome de Down que presentaban enfermedad tiroidea; de estos, 8 pacientes tenían Hipotiroidismo subclínico, 7 Hipotiroidismo Congénito y 1 paciente presento Hipertiroidismo. Se determinaron las características epidemiológicas más frecuentes, detallándose la edad, sexo, estado nutricional, procedencia, asociación o no a otras patologías, entre otras. Los resultados: de los 16 pacientes estudiados, 63% pertenece al sexo masculino y 37% al sexo femenino. La patología que se presentó con mayor frecuencia fue el Hipotiroidismo Subclínico (50%). Se puede apreciar que el 31% de los pacientes recibieron el diagnóstico respectivo de patología tiroidea durante el primer año de vida, la mayor parte de los pacientes recibieron el diagnóstico de Enfermedad Tiroidea entre las edades de 1-5 años representando un 56%.

- (García de Salgueiro, y otros, 2017). Estado de la función tiroidea en pacientes con Síndrome de Down de la fundación Aywiña y la Fundación Down Bolivia, del departamento de La Paz, mediante la determinación de pruebas bioquímicas del eje tiroideo, 2017. El grupo de estudio estuvo comprendido por 30 pacientes, 19 del sexo masculino y 11 del sexo femenino. Los resultados muestran un 50% de distiroidismo y la población con mayor incidencia de alteración tiroidea fueron los menores a 13 años. La principal patología fue el hipotiroidismo subclínico (24%), seguido del hipotiroidismo subclínico autoinmune. Cabe resaltar que se observó un porcentaje elevado de hipertiroidismo (13%), que es superior a lo reportado por otros autores. No se observaron diferencias significativas entre sexos. La elevada incidencia de distiroidismo hallada, sugiere que la población con Síndrome de Down del departamento de La Paz, es vulnerable a este tipo de trastorno, confirmando lo reportado en otras poblaciones. Debido a que la presencia de enfermedades tiroideas aumenta las complicaciones de este síndrome, es importante realizar controles anuales que evalúen la

función tiroidea y se plantea la necesidad de contar con rangos de referencia para las pruebas bioquímicas del eje tiroideo en la población con Síndrome de Down.

A nivel nacional.

En Nicaragua, los estudios relacionados con hipotiroidismo en niños se han enfocado más en la población pediátrica general sin hacer distinción en niños con SD, por lo que resulta útil conocer el comportamiento clínico del hipotiroidismo en estos pacientes, quienes son más susceptibles de padecerlo.

- (Domínguez Corrales & Trejos Alemán, 2015). Uso de levotiroxina 0.05-0.1 mg tableta en el tratamiento de hipotiroidismo, en niños de 1 a 7 años atendidos área de endocrinología, consulta externa Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota" Managua, Enero-Septiembre 2014. Se realizó un estudio de carácter documental, descriptivo, de corte transversal, retrospectivo, cualitativo; en el cual se estudiaron 262 pacientes con una muestra de 54 pacientes, cuyos resultados indicaron que el hipotiroidismo fue más frecuente en edades de 4- 7 años, más frecuente en el sexo femenino, con peso y desarrollo normal. Al comparar la prescripción de levotiroxina 0.05 – 0.1 mg tableta para el tratamiento de hipotiroidismo con relación a la dosis establecida en el Formulario Nacional de Medicamentos 2014 (FNM), se llegó a la conclusión de que esta se prescribe en dosis ponderal adecuada cumpliendo en un 100% dosis, duración e intervalo de tiempo.

- (Sandoval Galeano, 2017). Prevalencia de secuelas neurológicas y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito atendidos en la consulta externa de Endocrinología Pediátrica de la Mascota, entre el 1 de enero de 2014 y el 31 de diciembre de 2016. Estudio descriptivo, de corte transversal, en el cual se revisaron 71 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito, de los cuales el 55% se diagnosticaron entre la edad de 1 a 5 años y el 80.3% presentaron secuelas neurológicas al momento del diagnóstico, concluyendo que el diagnóstico de hipotiroidismo congénito se está realizando de forma tardía.

III. JUSTIFICACION

Aspectos tan característicos como el hipocrecimiento y una tendencia al sobrepeso y obesidad son por todos conocidos y aceptados como propios del SD. La ausencia de manifestaciones clínicas en estos niños complica la detección del hipotiroidismo, a no ser que se realicen pruebas para su diagnóstico frecuentemente.

En las etapas de crecimiento del niño, la falta de hormona tiroidea puede conducir a un daño irreparable, aumentando su discapacidad intelectual y produciendo un retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor, así como complicaciones cardiocirculatorias. (Alpera, Morata, & López, 2012)

El hipotiroidismo puede aparecer en cualquier momento de la vida, la frecuencia reportada es de 35% a los 15 años en las persona con SD, y sin lugar a duda es el trastorno endocrinológico más frecuente que acompaña a este padecimiento. El Hipotiroidismo y el SD tienen características físicas similares. Si se detecta a tiempo es posible contrarrestar algunos de sus efectos adversos. Por tanto, siempre que se realice una analítica a la personas con síndrome de Down debe solicitarse también una analítica específica de hormonas tiroideas. (García de Salgueiro, y otros, 2017).

Pero lo importante con respecto al hipotiroidismo asociado al SD no es la historia clínica dirigida y la exploración física, aspectos que hoy día tienen menos valor, en primer lugar porque las personas con SD muestran por su propia naturaleza signos y síntomas característicos del hipotiroidismo clínico y en segundo lugar, dadas las altas tasas de prevalencia de hipotiroidismo en el SD, el objetivo es hacer una detección precoz de la enfermedad antes de que aparezcan los síntomas y signos clínicos, mediante el análisis periódico (cribado) de los valores de TSH, T4 y T4 libre.

Con ello conseguimos detectar la aparición de la enfermedad en una primera fase que denominamos subclínica porque no tiene síntomas, y podemos iniciar precozmente el tratamiento.

El objetivo principal del estudio actual es caracterizar y analizar la evolución del hipotiroidismo diagnosticado en una población de niños con SD menores de 15 años, determinando los principales factores que predicen la resolución espontánea del trastorno o disminuir las secuelas al iniciar tratamiento oportuno, mejorando la calidad de vida de los mismos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Actualmente no existe una cura para el síndrome de Down. Sin embargo, los investigadores están explorando diversas maneras de abordar y corregir muchos aspectos que acompañan al padecimiento del síndrome. Cada vez son más los jóvenes y adultos jóvenes con síndrome de Down que logran alcanzar las mismas metas que otras personas de su edad, y una de las recomendaciones para que se valore la diferencia entre los grupos que logran tener independencia y los grupos que no, es la realización de pruebas tiroidea oportunas que permita identificar hipotiroidismo. (Incerti, y otros, 2011).

El hipotiroidismo en los primeros años de vida es un problema grave que puede causar retraso mental irreversible de acuerdo con la duración y gravedad de la deficiencia. En el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota” la prevalencia de hipotiroidismo en niños con SD es del 33.0% de la población conocida que asiste a consulta de endocrinología. Sin embargo, se ha observado que un paciente con rasgos fenotípicos compatibles con síndrome de Down se deriva a los servicios de Genética y Cardiología antes de pensar también en una patología endocrinológica asociada como es el hipotiroidismo.

Por otro lado, se ha identificado que las pruebas de función tiroidea son enviadas tardíamente luego de una evaluación multidisciplinaria, y que posiblemente el interés de la pesquisa sistemática y constante no se percibe como de interés para el médico de la primera atención que tienen estos niños, por lo que el presente trabajo pretende dar a conocer:

¿Cuál es el comportamiento clínico del hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos por el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota, en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018?

V. OBJETIVOS

Objetivo general

Conocer el comportamiento clínico del hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos por el servicio de Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota, en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018.

Objetivos específicos

1. Conocer las características sociodemográficas y antecedentes perinatales de los pacientes con Síndrome de Down e hipotiroidismo.
2. Identificar las manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas que presentaron los pacientes según el tipo de hipotiroidismo.
3. Dar a conocer la evolución terapéutica inicial que tuvieron los pacientes según el tipo de hipotiroidismo.

VI. MARCO TEORICO

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.

Clase de Síndrome de Down

Existen 3 patrones cromosómicos que resultan en el síndrome de Down.

1. Trisomía 21 (no-división), causada por la división celular defectuosa que resulta en un bebé con tres cromosomas 21 en lugar de dos. Esto puede suceder antes o durante la concepción. Un par de cromosomas 21 ya sea en el óvulo o en el espermatozoide no se divide adecuadamente. El cromosoma adicional se repite en todas las células del cuerpo. El 95% de las personas con síndrome de Down tienen Trisomía 21.

2. Translocación es responsable de solamente el 3% o 4% de los casos. En la translocación una parte del cromosoma 21 se rompe y se separa durante la división celular y se adhiere a otro cromosoma. La presencia de una porción extra de cromosoma 21 causa las características del síndrome de Down. A diferencia de la Trisomía 21, que es el resultado de un error al azar en la división celular temprana, la translocación puede indicar que uno de los padres lleva material cromosómico 4 ordenado de manera no habitual. Se puede recurrir a consejería genética para obtener más información en estos casos.

3. Mosaicismo ocurre cuando la no-división del cromosoma 21 sucede en una de las divisiones celulares iniciales después de la fertilización. Cuando esto ocurre, se presenta una combinación de dos tipos de células. Algunas contienen 46 cromosomas y otros 47 cromosomas, con un cromosoma 21 demás. El nombre de mosaicismo proviene del patrón estilo mosaico que presentan las células.

Esta clase de síndrome de Down ocurre en solamente uno o dos por ciento de los casos. En todos los casos del síndrome de Down, sin importar la causa, existe una parte del cromosoma 21 en algunas o en todas las células. La presencia de este material genético altera el curso del desarrollo y produce las características asociadas con el síndrome.

Los niños con síndrome de Down tienen una mayor incidencia de alteraciones endocrinológicas y autoinmunitarias que la población general. Las alteraciones endocrinológicas más frecuentes son las de la función tiroidea, en especial el hipotiroidismo. Se diagnostica en la mayoría de los casos como hipotiroidismo subclínico con base muchas veces autoinmune (tiroiditis autoinmune), especialmente en los niños de mayor edad. El hipertiroidismo, aunque infrecuente (< 3% de los Síndrome de Down), es más prevalente que en la población general y habitualmente su etiología también es autoinmune.

Diagnóstico

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.

- Cuádruple prueba del segundo trimestre: AFP, β -HCG, estriol libre e inhibina A en sangre materna.

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%. 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 menor.

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%

- Biopsia corial: se puede realizar más precozmente (8ª semana), pero el riesgo de aborto es mayor (1%)

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 FISH, 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.

Clínica del síndrome de Down.

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 intelectual. 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.

Hipotiroidismo

Según investigaciones realizadas y dadas a conocer a través de la Revista Española de Pediatría (Clínica e Investigación) año 2012; se considera que la prevalencia de Hipotiroidismo en la población con Síndrome de Down comprende entre un 30 y un 40%, además, la ausencia de manifestaciones clínicas en estos niños complica su detección a no ser que se realicen pruebas para su diagnóstico (de ahí la importancia de la vigilancia precoz en los valores séricos de hormonas tiroideas en ellos).

En las etapas de crecimiento del niño, la falta de hormona tiroidea puede conducir a un daño irreparable, aumentando su discapacidad intelectual y produciendo un retraso en el crecimiento y el desarrollo psicomotor, así como complicaciones cardiocirculatorias. El hipotiroidismo puede aparecer en cualquier momento de la vida por lo que es imprescindible que el médico lo tenga presente siempre que atienda a un niño, adolescente, adulto o anciano con síndrome de Down.

Se debe tener presente los síntomas y signos característicos del hipotiroidismo; pues, esto orienta a la clasificación del hipotiroidismo, si es este clínico o subclínico, entre los mismos se pueden mencionar: cansancio, intolerancia al frío, piel seca áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, lentitud en movimientos y reflejos, fragilidad en uñas y cabellos, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), macroglosia, lentitud mental, retroceso en las habilidades previamente adquiridas, aislamiento, tristeza y tendencia a la depresión. Algunas de estas manifestaciones son ya características también en el Síndrome de Down aun sin alteraciones tiroideas. Se deben considerar dos categorías (anteriormente mencionadas):

- Hipotiroidismo subclínico: estadio inicial de la enfermedad (frecuente en los tres primeros años de vida de los pacientes con Síndrome de Down) caracterizado por elevación de TSH con normalidad de T4 y T3. Por definición, sin síntomas de hipofunción tiroidea.
- Hipotiroidismo clínico: estadio avanzado de la enfermedad, con elevación de TSH y descenso de T4 y T3. Por definición, con síntomas y signos de hipofunción tiroidea.

Además, se debe considerar la determinación de anticuerpos antiperoxidasa y antitiroglobulina, los cuales están indicados en ambas categorías, a fin de poder catalogar el proceso como autoinmune; su presencia positiva predice una mayor probabilidad de progresión del hipotiroidismo subclínico al estadio ya clínico (35% de casos con anticuerpos positivos según algunas series). Mediante una palpación cuidadosa del cuello y una ecografía se completa el estudio de la glándula tiroidea. La gammagrafía tiroidea, no aporta ninguna información ante un caso de hipotiroidismo en Síndrome de Down. (Salazar Vargas, 2015).

Los pacientes con síndrome de Down tienen una prevalencia aumentada hasta 30 veces mayor que la población general, tanto de HC (1.5-6.1%) como de disfunción tiroidea adquirida. También existe mayor frecuencia de hipertirotropinemia aislada o hipotiroidismo subclínico (25.3-60%) y de autoinmunidad tiroidea (7.5-34%). Entre 40 y 80% tiene elevaciones aisladas y leves de TSH, aunque aparentemente en la mayoría de los casos esta elevación es transitoria o no evoluciona a hipotiroidismo franco.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar la disfunción tiroidea de los pacientes con síndrome de Down. Entre estos se encuentran la existencia de disfunciones del eje hipotálamo-tiroides, insensibilidad leve a TSH y bioactividad disminuida de TSH, sin que se haya corroborado ninguno de ellos. El hipotiroidismo podría agravar el déficit cognitivo, el crecimiento y los factores de riesgo cardiometabólico presentes en los pacientes con síndrome de Down.

Sin embargo, no es claro si la hipertirotropinemia aislada o hipotiroidismo subclínico tiene un efecto nocivo en estos pacientes. Se ha descrito que los pacientes con síndrome de Down e hipertirotropinemia o T4 libre por debajo de la mediana tienen menores niveles de hemoglobina, mayor prevalencia a anemia y se encuentran más hipotónicos que los que tienen TSH normal y T4 libre por arriba de la mediana.

Se recomienda realizar un perfil tiroideo al nacimiento, a los 6 y 12 meses de vida, y posteriormente una vez al año en los sujetos con síndrome de Down. Sin embargo, no es claro cuándo un paciente con hipertirotropinemia aislada debe recibir tratamiento, ya que en muchas ocasiones esta es transitoria. Se ha sugerido que se inicie tratamiento si la TSH es

mayor de 10 mUI/L, si hay síntomas o si hay anticuerpos antiperoxidasa. (Castilla Peón, 2015).

Mecanismo de acción de las hormonas Tiroideas.

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 TR α y TR β , 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 TR α el único que une ADN y que, por tanto, es efectivo es el TR α 1, mientras que del TR β se producen tres receptores efectivos: TR β 1, TR β 2 y TR β 3. La expresión de cada receptor depende de los distintos tejidos, siendo más frecuente en cerebro, cerebelo y hueso el TR α 1. Por su parte, en el hígado y la cóclea predomina el TR β 1, en la hipófisis y la retina el TR β 2, y en el corazón, TR β 1 y TR α 1 en proporción similar

Los receptores de T3 interactúan de forma específica con secuencias del gen regulado, denominadas elementos de respuesta a hormonas tiroideas (TRE), lo que produce una des represión y activación de la expresión génica, mientras que la unión entre los receptores y los genes en ausencia de T3 produce represión.

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.

Funciones de las hormonas tiroideas.

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 proteínas.

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 lipólisis.

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 insulina.

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 musculares.

Metabolismo de colesterol.

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

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 calor.

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 ATP.

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 calor.

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 hipotiroidismo.

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 hueso.

- 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 ósea.

- Facilitan la erupción dental.

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 espermatogénesis.

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 diastólica.

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). (Moreno, 2004)

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.

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%.

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 misma.

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 elevada.

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.

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.

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 mUI/L), 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).

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. 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%.

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 Down.

Podría existir, además, un tipo especial de hipotiroidismo verdadero transitorio, que aparece en algunos preescolares, para luego resolverse. 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 Down.

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.

El tratamiento deberá ser definitivo, bien con antitiroideos o bien con cirugía o radioyodo. 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.

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 bocio:

- 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.

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 nacimiento.

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. Además, se debe 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.

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. (Chillarón, y otros, 2005)

Algunas enfermedades asociadas al Síndrome de Down

Enfermedades cardíacas.

Cerca de un 50% de los niños con síndrome de Down presenta cardiopatía congénita que debe detectarse. 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 general.

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.

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 detectar. 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, etc.) 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.

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 traqueomalacia.

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

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 conjuntivitis.

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 bacteriano.

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 tonicoclónicas.

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 general.

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 Alzheimer, 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.

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 las personas afectadas no presentará síntomas a lo largo de su vida.

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 marcha.

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.

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 Hirschsprung.

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 lactancia. 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).

Estreñimiento.

El estreñimiento es un hallazgo frecuente en personas con síndrome de Down y se relaciona con la hipotonía muscular y la alimentación.

Celiaquía.

La celiaquía presenta mayor incidencia en las personas con síndrome de Down, con un riesgo seis veces superior al de la población general, 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 específicas.

Enfermedades odontoestomatológicas.

Los niños con síndrome de Down tienen menos tendencia a la caries que el resto de los niños, pero no por ello debemos dejar de tomar las medidas profilácticas adecuadas. En cambio, presentan mayor incidencia de mal posición, agenesia, erupción retrasada e incompleta de ambas denticiones, mal oclusión, 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 posibles.

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 piodermitis 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.

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 leucemia. 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 linfoblástica. (Lirio Casero & García Pérez, 2014).

VII. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 Tipo de estudio

Es observacional, descriptivo, retrospectivo de corte transversal.

7.2 Lugar y periodo

Se realizó en el Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera, “La Mascota” de Managua, ubicado en el barrio la Fuente, siendo el único hospital de referencia nacional con la subespecialidad de Endocrinología Pediátrica, en el periodo de enero 2016 a diciembre 2018.

7.3 Población de estudio

7.3.1 Universo

Fueron todos los niños con síndrome de Down que en total son 260 que llegan a consulta, pero de estos en el periodo de estudio fueron 86 niños lo que tuvieron registrado el diagnóstico de hipotiroidismo, algunos de ellos ingresados por alguna complicación y otros en seguimiento por diferentes razones incluyendo el hipotiroidismo congénito o subclínico. (MINSA - Nicaragua. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota", 2018).

7.3.2 Muestra

Fue por conveniencia, es decir los 86 pacientes registrados que tenían diagnóstico de SD e Hipotiroidismo, se incluyeron solo 83 que cumplieron con los criterios de inclusión.

7.3.3 Unidad de Análisis.

Son los expedientes que contienen la información de los niños con el diagnóstico de Síndrome de Down e hipotiroidismo

7.3.4 Criterios de inclusión

- Todos los niños con SD con diagnóstico de hipotiroidismo, que eran menores de 15 años al momento del estudio.
- Expedientes completos

7.3.5 Criterios de exclusión

- Expedientes incompletos

7.4 Técnica y Procedimiento:

La técnica empleada permitió determinar la fuente de información más idónea según el tipo de estudio y los procedimientos dieron cumplimiento a los objetivos planteados.

7.4.1 Fuente de información

La fuente fue secundaria, adquirida de los expedientes clínicos que se encontraron en el área de archivo del hospital o al momento de la consulta externa cuando llegaron a valoración de seguimiento.

7.4.2 Método e instrumento

De acuerdo con los objetivos planteados se elaboró primeramente un instrumento de recolección de la información (ver anexos), este contiene variables investigadas que fueron las características generales de los pacientes, sus antecedentes perinatales, las manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas. Se verificó el instrumento con una prueba piloto con 15 expedientes para validarlo y poder ser utilizado en la recolección definitiva.

7.4,3 Procedimientos:

Los datos que se recolectaron se introdujeron simultáneamente en un sistema computarizado de base de datos, en el sistema estadístico para ciencias sociales SPSS 21.0 para Windows.

Se hicieron análisis de frecuencias y cruces de variables de interés, que permitió identificar promedios y desviaciones estándar de la edad de presentación de la enfermedad y

de los niños que padecen la enfermedad y los cruces de variables permitieron identificar la asociación entre antecedentes de exposición y las manifestaciones que coincidieron con el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito o subclínico utilizando prueba de asociación que fue Chi Cuadrado de Person Con valor mayor de 5.4 y la $P < 0.05$. La información se presenta en cuadros y gráficos construidos por el programa Microsoft Word, Excel y Power Point para Windows.

7.5. Cruce de variables

1. Características Generales y antecedentes perinatales según diagnóstico de hipotiroidismo.
2. Las manifestaciones clínicas y comorbilidades asociadas según diagnóstico de hipotiroidismo.
3. Primera evaluación según diagnóstico de Hipotiroidismo.

7.6 Aspectos éticos:

La información recolectada solo se utilizará con fin investigativo académico. Cabe destacar que los pacientes son anónimos. Los resultados se publicarán y se darán a conocer en la institución donde se realizó el estudio para que contribuya de alguna manera a mejorar la atención a la población demandante del servicio. Se pidió consentimiento a la dirección del hospital, servicio de estadística y al servicio de Endocrinología pediátrica. Los datos se revelan tal como están plasmados en los expedientes, es decir que se respetaron todos los hallazgos que en ellos se encontraron.

VIII. RESULTADOS

De acuerdo a las características generales de los 83 niños con SD e hipotiroidismo, se identificaron según sexo 62 varones (74.7%) y 21 mujeres (25.3%). Las edades de los pacientes al momento del estudio fueron 0-11 meses 24 (28,9%), de 1-4 años 31 (37.4%), de 5-8 años 20 (24.1%) y de 9-14 años fueron 8 (9.6%). Con respecto a la procedencia 44 (53.0%) pacientes eran de Managua, 7 (8.4%) de Rivas, 7 (8.4%) de Masaya, 6 (7.2%) de Granada, 5 (6.0%) de Carazo, 4 (4.8%) Jinotega y 10 (12.2%) de otros departamentos. La edad de diagnóstico del hipotiroidismo fue de 0-11 meses 32 (38.6%) pacientes, de 1-4 años 50 (60,2%) y de 5-8 años 1 (1,2%). En cuanto al estado nutricional 7 (8.4%) fueron desnutridos, 65 (78.4%) normales, 7 (8.4%) en sobrepeso y 4 (4.8%) fueron obesos. Al momento del estudio, 5 (6.0%) de los pacientes eran nuevo ingreso y 78 (94.0%) estaban en seguimiento. Con respecto a la frecuencia de citas de seguimiento, 3 (3.6%) pacientes se evaluaron cada 2 meses, 53 (63.9%) cada 4 meses y 27 (32.5%) cada 6 meses. (Ver tabla 1).

Según las características con el tipo de diagnóstico de hipotiroidismo de manera general 74 (89.1%) pacientes presentaron hipotiroidismo subclínico y 9 (10.8%) hipotiroidismo congénito. De los cuales, del sexo masculino 57 (68.7%) tenían HS y 5 (6.0%) HC. En cuanto al sexo femenino, 17 (20.5%) tenían HS y 4 (4.8%) HC. De igual manera, las edades que presentaron los niños con HS fueron de 0-11 meses 23 (27,7%), 1-4 años con 27 (32.5%), de 5-8 años 19 (22.9%) casos y de 9-14 años 5 (6.0%) pacientes. En cuanto a los que presentaron HC de 0-11 meses 1(1,2%), de 1-4 años (4 (4.9%), de 5-8 años 1 (1.2%) y de 9-14 años 3 (3.6%) casos. La edad a la que se diagnosticaron los niños con HS fue de 0-11 meses 29 (34.9%) y de 1-4 años 45(54.2%). En el HC las edades de diagnóstico fueron de 0-11 meses 3 (3.6%), de 1-4 años 5 (6.1%) y de 5-4 años 1 (1.2%). Según el estado nutricional en los niños, Desnutridos fueron 5 (6.0%) con HS y 2 (2.4%) con HC, Normal 61 (73.6%) con HS y 4 (4.8%) con HC, Sobrepeso 5 (6.0%) con HS y 2 (2.4%) con HC y Obesos 3 (3.6%) con HS y 1 (1.2%) con HC. Se encontró que 70 (84.4%) de los pacientes que se encontraban en seguimiento tenían HS y 8 (9.6%) tenían HC, y los nuevos ingresos fueron 4(4.8%) con HS y 1 (1.2%) con HC. (Ver tabla 2).

En relación a los antecedentes perinatales con la clasificación de hipotiroidismo, 15 pacientes (18.1%) tuvieron exposición perinatal a yodo, de los cuales 12 (14.4%) fueron SC y 3 (3.6%) HC. Otro antecedente fue el nacimiento prematuro, los cuales fueron 14 (16.8%), de ellos 9 (10.8%) tenían hipotiroidismo subclínico y 5 (6.0%) pacientes tenían hipotiroidismo congénito. Otro hallazgo fue que 8 (9.6%) pacientes presentaron asfixia al nacer donde 6 (6.0%) HS y 3 (3.6%) niños tuvieron HC. El bajo peso al nacer que fue otro antecedente perinatal encontrado en 20 (24.1%) pacientes, donde 13 (15.6%) HS y 7 (8.4%) tenían HC. (Ver tabla 3).

Con respecto a las manifestaciones clínicas en los niños con SD al momento del diagnóstico de hipotiroidismo, se identificó que 3 (3.6%) pacientes presentaron fontanela posterior >5mm, de los cuales 2 (2.4%) correspondían a HC y 1(1.2%) a HS. Los 83(100%) pacientes presentaron macroglosia y 7(8.4%) de ellos se describió una facie característica, 5(6.0%) tenían HC y 2(2.4%) HS. En relación al llanto ronco se documentó en 5(6.0%) pacientes, 4 (4.8%) fueron HC y 1(1.2%) HS. La ictericia prolongada se describió en 7(8.4%) pacientes, 3(3.6%) clasificados como HC y 4(4.8%) como HS. En cuanto a la inestabilidad vasomotora se registró en 21(26.3%) pacientes, de los cuales 6 (7,2%) eran HC y 15(18.1%) eran HS. Uno de los principales hallazgos fueron los problemas de alimentación con 58(69.8%) de los pacientes, los cuales 9(10.8%) eran HC y 49(59.1%) eran HS. El estreñimiento se registró en 32(38.5%) de los pacientes, con 6(7.2%) casos de HC y 26(31.3%) de HS. La presencia de hernia umbilical se documentó en 19(22.9%) de los pacientes, 4(4.8%) correspondían al HC y 15(18.1%) al HS. En cuanto a la hipotonía, se registró en 6(7.2%) de los niños, 3(3.6%) para HC y 3(3.6%) eran HS. La hipoactividad se reportó en 27(32.5%) niños, de los cuales 8(9.6%) tenían HC y 19(22.9%) HS. La inestabilidad vasomotora la tuvieron el 26.3% de los niños de estos el 7.2% fue en los casos congénito y el 18.1% los casos subclínicos. (Ver tabla 4).

Las comorbilidades más frecuentes asociada a hipotiroidismo en niños con SD fueron las cardiopatías con 58(69.6%) de los casos, de los cuales 8 (9.6%) tenían hipotiroidismo congénito y 50 (60.2%) hipotiroidismo subclínico; seguida de las enfermedades gastrointestinales con 47 (56.6%) casos, de los cuales 8 (9.6%) correspondieron a HC y 39 (46.9%) de los casos a HS. Otras patologías en menor porcentaje fueron las enfermedades

dermatológicas con 9 (10.8%) casos, de los cuales 3 (3.6%) eran HC y 6 (7.2%) HS. Los que presentaron enfermedades hematológicas fueron 7 (8.4%) pacientes, 2 (2.4%) con HC y 5 (6.0%) con HS. En 6 (7.2%) pacientes con HS se reportó alergias, y 6 (7.2%) pacientes presentaron neuropatías, de los cuales 1 (1.2%) tenía HC y 5 (6.0%) HS. Y 8 (9.6%) de los pacientes presentaron otras patologías. (Ver tabla 5).

En el perfil tiroideo de estos niños con SD se encontró que 78 (93.9%) pacientes tuvieron TSH >7UI/ml, de los cuales 70(84.4%) tenían HS y 8 (9.6%) HC. Otro hallazgo fue que 5 (6.0%) pacientes tuvieron una TSH normal, de los cuales 4 (4.8%) fueron HS y 1 (1.2%) HC. Con respecto aT4 libre normal se encontró en 75 (90.3%), de los cuales 69 (83.2%) correspondían a HS y 6 (7.2%) a HC. Por otro lado, 8 (9.6%) de los pacientes no tenían resultados de T4 libre, de los cuales 5 (6.0%) de los casos fueron HS y 3 (3.6%) HC. (Ver tabla 6).

En relación a la terapéutica empleada se encontró que 64 (77.1%) pacientes, de los recibieron 25mcg de Levotiroxina, de los cuales 63 (75.9%) casos correspondieron a hipotiroidismo subclínico y 1 (1,2%) caso fue hipotiroidismo congénito. Los que fueron medicados con 50mcg fueron en total 9 (10.8%) de los cuales 3 (3.6%) HS y 6 (7.2%) fueron HC. Los que recibieron una dosis de 75mcg fueron en total 3 (3.6%) casos, de los cuales 1(1.2%) caso correspondió a HS y 2 (2.4%) correspondieron a HC. Se registró que quienes recibieron una dosis \geq 100mcg fueron 2 (2.4%) pacientes con HC y los que no recibieron medicación fueron 5 (6.0%) pacientes con HS. (Ver tabla 6).

IX. DISCUSIÓN

Está bien documentado que el hipotiroidismo incide frecuentemente en niños con SD, hasta un 35 a 40%. De los 260 pacientes que acuden al Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota la prevalencia es del 33.0%. Lo que significa que aún no se han identificado buena parte de los niños con SD que acuden al hospital por otro problema de salud y están en los registro de estadística. Se hace mención a esto porque es frecuente que los casos que están diagnosticados y que acuden a la consulta de seguimiento de endocrinología, la referencia a esta unidad fue por otro problema no específico de detección oportuna de problemas de tiroides. Fueron como bien se demuestra en los resultados, producto de cardiopatías y trastornos gastrointestinales, siendo la mayoría de Managua, dada la cercanía a dicha unidad, lo que plantea un subregistro de casos de pacientes con SD de Down e hipotiroidismo en el resto de los departamentos del país, los cuales no han sido referidos oportunamente.

La mayoría de estos niños fueron diagnosticados con hipotiroidismo subclínico que a veces puede ser transitorio y raramente progresa a estadios clínicos y se limita sin necesidad de ser tratado, pero una vez instaurado y sin el seguimiento adecuado pueden llegar a presentar mayor déficit cognitivo, alteraciones en el crecimiento y presentar mayores factores de riesgo cardiometabólicos, tomando en cuenta que el manejo es dinámico e implica la integración de la clínica y las pruebas bioquímicas de función tiroidea, que muchas veces son imprecisas y variables y que solo con el seguimiento continuo, sistemático es posible determinarlo oportunamente como se ha demostrado en el estudio de Hernández Herrera y Col. (2011). En Monterey Nuevo Leon Mexico donde el 33.0% de un grupo de niños con SD, con el seguimiento a los 3 meses de vida y después al año presentaron cifras elevadas TSH.>5 mUI/L aunque en algunos al inicio era normal.

Si observamos la media de edad en que estos niños fueron diagnosticados fue a los 13 meses, importante referirlo de acuerdo a lo que se observa que antes de este tiempo muchos de los niños que presentaron la enfermedad como una manifestación subclínica se puede determinar, si se pone el interés de mejorarle la calidad de vida al niño. Aunque se menciona que algunos casos pueden revertirse pero el seguimiento debe ser constante.

Dentro de estos grupos poblacionales según resultados del estudio los varones están más susceptibles que las niñas y de acuerdo al estudio consultado se presentó igual comportamiento. Hay investigaciones en las que las mujeres son las que más padecen de hipotiroidismo que los varones hasta 2 a 3 veces más (Mayayo Dehesa, 2011), pero en el caso de pacientes con SD se presenta con mayor frecuencia en el sexo masculino.

El problema de hipotiroidismo en niños con SD tiene que llegar más allá del simple planteamiento de reconocer que la enfermedad es frecuente, sino el seguimiento y tratamiento de manera oportuna por cualquier entidad de salud y organismo no gubernamental que trabajan y apoyan a estos niños. En algunos países desarrollados que han intervenido activamente en esta problemática, han logrado el desarrollo e integración a la vida productiva de estos niños, por otro lado, la enfermedad tiroidea aumenta las complicaciones del SD.

Como país, Nicaragua los resultados de estudios relacionados a los problemas tiroideos en niños no incluyen a esta población particular, es importante contar con rangos de referencia para las pruebas bioquímicas del eje tiroideo en la población con Síndrome de Down. Aunque los resultados del estudio reflejan que más de la mitad de los afectados por esta patología son de Managua y la distribución del resto de los niños estudiados corresponde al área del pacifico, no necesariamente significa que el padecimiento del hipotiroidismo sea un fenómeno geográfico en esta población, ya que en menos proporción hay niños procedentes de la zona Norte y Atlántico del país. Más bien esto corresponde a la posibilidad de ser atendidos en una unidad de especialización de mayor resolución a causa de otras patologías como problemas cardiacos, gastrointestinales como se mencionó.

También el caso de seguimientos de niños que presentaron alguna complicación perinatal como nacimiento prematuro, bajo peso al nacer o asfixia, donde la asociación entre el SD y el hipotiroidismo es estadísticamente significativo, pero la relación de estos datos tiene que ser investigado con mayor exhaustividad para determinar como elementos causal de hipotiroidismo como se puede observar que ocurre en niños sin SD que puede estar influyendo con daños o falta de desarrollo de la glándula y la manifestación de hipotiroidismo. Por tanto, es importante poder definir, si en estos niños con SD el hecho de

estos antecedentes perinatales permite generar mayor susceptibilidad al desarrollo de hipotiroidismo.

Inicialmente, si se observa que la mayoría de niños tiene un padecimiento subclínico determinado por los valores de TSH $> 7\text{mUI/L}$ sin manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico, pero cabe señalar que la mayoría de estos pacientes presentan características clínicas sugestivas de un hipotiroidismo clínico, pero se atribuyen al SD, dada las características comunes afines a ambas patologías, es por eso que esto sugiere un reto diagnóstico para el clínico y un seguimiento constante de estos pacientes, que pueden evolucionar a un hipotiroidismo clínico evidente.

El estado nutricional de dos tercio de estos niños era normal, son pocos los casos de sobre peso y obesidad que son elementos relacionados al hipotiroidismo, pero tomando en cuenta que la mayoría de estos niños tenían menos de 4 años, que en sus primeros meses de vida tenían bajo peso asociado a los problemas cardiovasculares y que luego de la cirugía correctiva mejora su calidad de vida, podemos inferir que ya en la etapa preescolar logran alcanzar normopeso, por otro lado, la relación de los pocos casos de sobrepeso y obesidad pueden estar presente en niños de más de 4 años según los resultados del estudio.

Muy bien son conocidas las manifestaciones del hipotiroidismo una vez instaurado y muchas de estas, concuerdan con las manifestaciones del padecimiento de Síndrome de Down, se pueden mencionar: cansancio, intolerancia al frío, piel seca áspera o fría, estreñimiento, somnolencia, apatía, torpeza motora, lentitud en movimientos y reflejos, fragilidad en uñas y cabellos, aumento de peso, cambio del tono de voz (más ronca), macroglosia, lentitud mental, retroceso en las habilidades previamente adquiridas.

En el caso de los niños estudiados, solo en una de las manifestaciones sobrepasa en más de la mitad y era el problema de alimentación, el resto que estaba entre 20 a 30% fueron hipo actividad, estreñimiento, inestabilidad vasomotora. Otras menos frecuente que no pasan el 10.0% son hipotonía, ictericia prolongada, llanto ronco, fontanela posterior $>5\text{mm}$ y la facie característica. Estas manifestaciones señaladas en la población de estudio tienen un valor estadísticamente significativo según el tipo de diagnóstico de hipotiroidismo.

Con respecto al perfil tiroideo el 84.4% de los pacientes tuvieron un resultado de TSH > 7 mUI/L correspondiéndose con un 83.2% de resultados de T4 libre normal, elementos diagnósticos para hipotiroidismo subclínico, que correspondió a la mayoría de los pacientes, quienes recibieron dosis bajas de levofloxacina (25mcg), utilizándose este corte del valor de TSH en contraposición con literatura internacional que sugieren una TSH alterada mayor de 10 UI/ml, sin embargo al momento de la evaluación se individualiza al paciente, y se toma en consideración que estos valores están sujetos a muchas variaciones.

En cuanto a los resultados de T4 libre, se encontraron que 8 pacientes en su evaluación inicial solo se le enviaron TSH, sin embargo, correlacionándose con la clínica se pudo establecer diagnóstico.

En los casos que requirieron de altas dosis de Levotiroxina pudieran estar relacionados a esos pacientes con niveles altos de TSH y T4 alta. Se reconoce que la dosis de levotiroxina más usada fue de 25mcg, los cinco casos que no recibieron tratamiento fueron los pacientes con hipotiroidismo subclínico, lo cual debe ser valorado tal como se menciona en otras literaturas donde refieren que se deben iniciar tratamiento si la TSH es mayor de 10 mU/l, si hay síntomas o si hay anticuerpos antiperoxidasa. (Castilla Peón, 2015), que de acuerdo a los datos de la manifestaciones de estos pacientes y el diagnóstico subclínico establecido con la prescripción de dosis de Levotiroxina, la edad temprana en la mayoría de los niños estudiados, se piensa en la posibilidad que muchos de estos niños requerían seguimiento de valoración continua y esperar para iniciar el tratamiento, sin embargo cabe mencionar que se instaura tratamiento a dosis bajas en vista a que muchos pacientes descontinúan el seguimiento, por baja escolaridad de los padres, entre otros factores.

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. 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.

Y en relación a la terapéutica cuando iniciarla también señalan autores que 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.

X. CONCLUSIONES

1. El hipotiroidismo en niños con SD fue más frecuente en el sexo masculino, en menores de 4 años sin afectaciones de su estado nutricional, en su mayoría procedentes de Managua con una edad media de diagnósticos de 13 meses. En relación al tipo de hipotiroidismo aunque se relacionen de manera significativa con el bajo peso nacer, el padecimiento de asfixia y el nacimiento prematuro, no se puede afirmar como elementos causales, ya que el SD puede generar estas complicaciones en la etapa perinatal o bien estas circunstancias contribuirían a generar daños a la glándula tiroidea y su disfunción.
2. Si bien el diagnóstico de hipotiroidismo subclínico fue más frecuente en los pacientes del estudio correlacionándose con la literatura internacional, encontramos que muchos de ellos presentan características clínicas de un hipotiroidismo manifiesto, sin embargo debemos aclarar las características clínicas afines a ambas patologías, que probablemente obedezcan al SD y no a una alteración tiroidea, comprobado con los valores THS, de ahí la importancia del manejo dinámico y seguimiento periódico de estos pacientes, integrando la clínica con los análisis bioquímicos de función tiroidea. La comorbilidad que con mayor frecuencia demostraron los niños con SD fueron las cardiopatías y enfermedades gastrointestinales pero relacionadas más a su padecimiento de base que fue el SD que permitió esta la investigación de casos de manera incidental de hipotiroidismo.
3. Los elementos que demuestran una evolución terapéutica temprana son las dosis instauradas de 25mcg de Levotiroxina en la mayoría de pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo subclínico.

XI. RECOMENDACIONES

A nivel de Ministerio de salud y apoyo de las ONG y MI FAMILIA

- ❖ Elaborar pautas de abordaje sobre la detección temprana de hipotiroidismo en niños con SD y su seguimiento por instituciones especializadas de manejo a los casos detectados.

A nivel de la dirección hospitalaria.

- ❖ Llevar la moción de resultados del estudio a nivel de los consejos técnicos de los hospitales del país que permita establecer la iniciativa de investigar y dar seguimiento de los niños con SD para el reconocimiento oportuno del hipotiroidismo.
- ❖ Informar la necesidad de sospechar y referir al hospital infantil Manuel de Jesús Rivera a las ONG que trabajan con estos niños, sobre todos en aquellos que presenten mayores dificultades del desarrollo cognitivo.

A nivel del personal médico asistencial

- ❖ Considerar la identificación de caso de hipotiroidismo en niños con síndrome de Down y su seguimiento periódico para su detección hasta el año de nacido y posteriormente a los 4 y 8 años periodo de mayor susceptibilidad.
- ❖ Realizar estudios longitudinales que permitan reconocer el comportamiento del hipotiroidismo en niños con SD y reconocer el momento oportuno de cuando iniciar terapéutica con Levo tiroxina.

XII. BIBLIOGRAFIA

- Alpera, R., Morata, J., & López, M. J. (2012). Alteraciones endocrinológicas en el síndrome de Down. *Rev Esp Pediatr*, 440-444.
- Castilla Peón, M. F. (2015). Hipotiroidismo congénito. México D.F: Bol. Med. Hosp. Infant. Federico Gómez .
- Chillarón, J. J., Goday,, A., Carrera, M. J., Flores, J. A., Puig, J., & Cano, J. F. (2005). Trastornos tiroideos en el síndrome de Down. *Revista Médica Internacional SD*, 34-39.
- Claret, C., Corretger, J. M., & Goday, A. (2013). Hipotiroidismo y síndrome de Down. *Rev Med Int Sindr Down*, 18-34.
- Domínguez Corrales, V. I., & Trejos Alemán, A. J. (2015). Uso de Levotiroxina 0.05 - 0.1 mg tableta en el tratamiento de hipotiroidismo, en niños de 1 a 7 años atendidos área de endocrinología, consulta externa Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “LA MASCOTA” Managua, Enero - Septiembre 2014. Managua: UNAN - Managua.
- Federación Española de Síndrome de Down. (2009). Síndrome de Down. Federación Española de Síndrome de Down.
- García de Salgueiro, C., Luna Barron, B., Hauzateng Sotomayor, N., Contreras Castro, D., Paz, R., Burgos Zuleya, J. L., . . . Heredia Chucatin, C. (2017). Enfermedades tiroideas en personas con síndrome de down en el departamento de la Paz-Bolivia. *Rev Cient Cienc Méd* , 11- 15.
- Hernández Herrera, R. J., Forsbach Sánchez, G., & Treviño Báez, J. D. (2011). Prevalencia de hipotiroidismo en lactantes con síndrome de Down en menores de un año. Monterrey, Nuevo León: Hospital Regional de Especialidades.

- Incerti, M., Toso, L., Vink, J., Roberson, R., Nord, C., Abebe, D., & Spong, C. Y. (2011). Prevention of learning deficit in a Down syndrome model. N.I.H., Intramural, 354-361.
- Lirio Casero, J., & García Pérez, J. (2014). Protocolo de seguimiento del síndrome de Down. Madrid: Unidad de Pediatría Social. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.
- Mayayo Dehesa, E. (2011). Hipotiroidismo. Zaragoza: Unidad de Endocrinología Pediátrica Hospital Infantil Miguel Servet.
- MINSA - Nicaragua. Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota". (2018). Estadísticas Vitales para la salud . Managua : MINSA - Nicaragua.
- Moreno, J. C. (2004). Fundamentos moleculares del hipotiroidismo congénito. An Pediatr , 34-41.
- Salazar Vargas, F. (2015). Perfil epidemiológico de la enfermedad tiroidea en pacientes con Síndrome de Down que asisten a la consulta externa de endocrinología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom durante el periodo comprendido entre los años 2009-2013. San Salvador: Universidad del Salvador.
- Sandoval Galeano, A. G. (2017). Prevalencia de secuelas neurológicas y características clínicas de los pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo congénito atendidos en la consulta externa de endocrinología pediátrica del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera La Mascota. Managua: UNAN - Managua.

ANEXOS

Anexo No. 1

Operacionalización de variables.

Variable	Definición	Indicadores	Escala o valor
Objetivo 1.			
Sexo	Expresión fenotípica que caracteriza al individuo y lo diferencia entre hombre y mujer	Consignado en el expediente	Masculino Femenino
Edad	Tiempo de vida transcurrido desde el nacimiento del individuo hasta la edad cumplida en años actualmente.	Consignado en el expediente	0-11 meses 1 a 4 años 5 a 8 años 9 a 14 años
Procedencia	Área geográfica determinada por una delimitación política en relación con la accesibilidad de servicios básicos	Consignado en el expediente	Managua Rivas Masaya Granada Carazo Jinotega Otras
Edad al diagnóstico	El momento en la vida del niño que manifestaba síntomas y signos que permitieron confirmar la enfermedad	Consignado en el expediente	0 a 12 meses 1-4 años 5- 8 años
Estado Nutricional	Es la relación de volumen corporal según la edad que refleja estado de salud del individuo y en correspondencia sirve de referencia como correspondencia a la calidad de vida	<5 percentil 5 a 95 > 95	Desnutrido Normal Sobre peso Obesidad
Sospecha clínica/referencia	Hallazgos en la evaluación del niño con SD sugestivos de hipotiroidismo	Consignado en el expediente	Si No

Antecedentes de ingreso	El número de veces que ha ingresado a una unidad hospitalaria para seguimiento o es primera vez	Consignado en el expediente	Primera vez En seguimiento 1 a 2 veces 2 a 4 5 y más
Antecedentes Perinatales	Antecedentes que pudieron permitir que el niño son SD de acuerdo a esta exposición presentaran el desarrollo de Hipotiroidismo	<ul style="list-style-type: none"> • Exposición a yodo en el periodo perinatal • Prematuridad • Asfixia al nacer • Bajo peso al nacer (menor de 2500gr) • Tamizaje neonatal 	Si No Si No Si No Si No Si No
Objetivo 2.			
Manifestaciones clínicas que permitió determinar el diagnóstico hipotiroidismo	Signos y síntomas específicos para la enfermedad hipotiroidismo que determino el diagnóstico según clasificación	<ul style="list-style-type: none"> • Fontanela posterior mayor de 5mm • Macroglosia • Facie característica • Llanto ronco • Mixedema • Ictericia prolongada (Mayor de 2 semanas) • Inestabilidad vasomotora (piel seca, fría, marmórea) • Problemas de alimentación • Estreñimiento 	Si No Si No Si No Si No Si No Si No

		<ul style="list-style-type: none"> • Hernia umbilical • Hipotonía • Hipoactividad 	Si No Si No Si No Si No
Comorbilidades asociadas	Todas las posibles enfermedades que puede presentar el paciente con SD y además presenta Hipotiroidismo en su diferentes clasificación de manifestación	<ul style="list-style-type: none"> • Cardiopatías • Enfermedades gastrointestinales • Enfermedades dermatológicas • Enfermedades hematológicas • Neuropatías • Alergias • Otros 	Si No Si No Si No Si No Si No
<ul style="list-style-type: none"> • Objetivo 3. 			
Primera evaluación con endocrinología	La primera valoración que determino el tipo y la confirmación de hipotiroidismo congénito y subclínico y la terapéutica establecida	<ul style="list-style-type: none"> • Impresión diagnóstica • Perfil tiroideo • Tratamiento 	Hipotiroidismo congénito Hipotiroidismo subclínico TSH: >7mUI/L TSH Normal T4 libre Normal T4 sin resultados Sin tratamiento Levotiroxina: 25mcg 50mcg 75mcg 100mcg Màs de 100mcg

Anexo No.2

Instrumento de Recolección de la Información Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua UNAN – Managua

Comportamiento clínico del Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down menores de 15 años atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

No. De ficha _____ Expediente: _____

1. Características sociodemográficas del paciente

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

Edad: _____

Procedencia: _____

Edad al momento del diagnóstico de hipotiroidismo: _____

Estado nutricional: Desnutrido _____ Normal _____ Sobre peso _____ Obeso _____

Sospecha clínica/ Referencia: Si _____ No _____

Paciente nuevo ingreso. _____ Pacientes en seguimiento. _____ Frecuencia de citas c/ _____ meses

2. Antecedentes perinatales. Marque si/no NC (no consignado)

Exposición a yodo en el periodo perinatal: _____ Prematuridad: Si _____ No _____ Asfixia al nacer: Si _____ No _____ Bajo peso al nacer (menor de 2500gr): Si _____ No _____ Tamizaje neonatal: Si _____ No _____

3. Manifestaciones clínicas presentes al momento del diagnóstico. Si/No /NA (no aplica).

Fontanela posterior mayor de 5mm _____ Macroglósia: _____ Facie característica: _____ Llanto ronco: _____ Mixedema: _____ Ictericia prolongada (Mayor de 2 semanas) _____ Inestabilidad vasomotora (piel seca, fría, marmórea) _____ Problemas de alimentación: _____ Estreñimiento: _____ Hernia umbilical: _____ Hipotonía: _____ Hipoactividad: _____ Bocio _____

Primera evaluación con endocrinología

4.1 Impresión diagnóstica:

- Hipotiroidismo congénito _____
- Hipotiroidismo subclínico _____

3.2 Perfil tiroideo: TSH: >7mUI/L _____ T4 libre: Normal _____

4.3 Tratamiento: Sin tratamiento _____ Levotiroxina: 25mcg _____ 50mcg _____ 75mcg _____ 100mcg _____ Mas de 100mcg _____

4. Comorbilidades asociadas

5.1. Cardiopatías _____ Neuropatías _____ Enfermedades hematológicas _____ Enfermedades gastrointestinales _____ Enfermedades dermatológicas _____ Alergias Otros _____

RESULTADOS

Anexo 3

Tabla 1.

Características generales de los niños con Síndrome de Down que presentaron hipotiroidismo atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Características Generales	n (%)	Media (DS)
Sexo		
Masculino	62 (74.7)	
Femenino	21 (25.3)	
Edad		
0-11 meses	24 (28.9)	4.2 (3.1)
1 a 4 años	31 (37.4)	2.5 (1.2)
5 a 8	20 (24.1)	6.1 (1.2)
9 a 14	8 (9.6)	11.5 (1.7)
Procedencia		
Managua	44 (53.0)	
Rivas	7 (8.4)	
Masaya	7 (8.4)	
Granada	6 (7.2)	
Carazo	5 (6.0)	
Jinotega	4 (4.8)	
Otras	10 (12.2)	
Edad en que se diagnosticaron		
0 a 11 meses	32 (38.6)	6 (8) meses
1-4 años	50 (60.2)	11 (13) meses
5-8 años	1 (1.2)	1 (5) años
		-
Estado Nutricional		
Desnutrido	7 (8.4)	
Normal	65 (78.4)	
Sobre peso	7 (8.4)	
Obesos	4 (4.8)	
Tipo de paciente		
Nuevo ingreso	5 (6.0)	
En seguimiento	78 (94.0)	
Frecuencia de citas		
Cada 2 meses	3 (3.6)	
Cada 4	53 (63.9)	
Cada 6	27 (32.5)	

Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo 4

Tabla 2.

Características generales según diagnóstico de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Características Generales	Hipotiroidismo	
	Congénito n=9	Subclínico n=74
Sexo		
Masculino	5 (6.0)	57 (68.7)
Femenino	4 (4.8)	17 (20.5)
Edad		
0-11 meses	1 (1.2)	23 (27.7)
1 a 4 años	4 (4.9)	27 (32.5)
5 a 8 años	1 (1.2)	19 (22.9)
9 a 14 años	3 (3.6)	5 (6.0)
Edad en que se diagnosticaron		
0 a 11 meses	3 (3.6)	29 (34.9)
1-4 años	5 (6.1e)	45 (54.2)
5-8 años	1 (1.2)	-
Estado Nutricional		
Desnutrido	2 (2.4)	5 (6.0)
Normal	4 (4.8)	61 (73.6)
Sobre peso	2 (2.4)	5 (6.0)
Obesos	1 (1.2)	3 (3.6)
Tipo de paciente		
Nuevo ingreso	1 (1.2)	4 (4.8)
En seguimiento	8 (9.6)	70 (84.4)

Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo 5

Tabla 3.

Antecedentes Perinatales según diagnóstico de hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Antecedentes Perinatales	Total	Hipotiroidismo		Estadístico	
		Congénito n=9	Subclínico n=74	X ²	p
Exposición al Yodo perinatal	15 (18.1)	3 (3.6)	12 (14.4)	1.2	0.2
Nacimiento prematuro	14 (16.8)	5 (6.0)	9 (10.8)	10.7	0.001
Asfixia Al nacer	8 (9.6)	3 (3.6)	5 (6.0)	6.5	0.011
Bajo Peso al Nacer	20 (24.1)	7 (8.4)	13 (15.6)	15.9	0.0000

Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo 6

Tabla 4.

Manifestaciones clínicas durante el diagnóstico de hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Manifestaciones Clínicas	Total	Hipotiroidismo		Estadístico	
		Congénito n=9	Subclínico n=74	X ²	P
Fontanela posterior >5mm	3 (3.6)	2 (2.4)	1 (1.2)	10.0	0.002
Macroglosia	83 (100)	9 (10.8)	74 (89.1)	-	
Fascie Característica	7 (8.4)	5 (6.0)	2 (2.4)	29.0	0.000
Llanto Ronco	5 (6.0)	4 (4.8)	1 (1.2)	26.3	0.000
Ictericia Prolongada	7 (8.4)	3 (3.6)	4 (4.8)	8.1	0.004
Inestabilidad Vasomotora	21 (26.3)	6 (7.2)	15 (18.1)	9.1	0.003
Problemas de alimentación	58 (69.8)	9 (10.8)	49 (59.1)	4.6	0.037
Estreñimiento	32 (38.5)	6 (7.2)	26 (31.3)	3.3	0.066
Hernia Umbilical	19 (22.9)	4 (4.8)	15 (18.1)	2.6	0.1
Hipotonía	6 (7.2)	3 (3.6)	3 (3.6)	10.2	0.001
Hipo actividad	27 (32.5)	8 (9.6)	19 (22.9)	14.6	0.000

Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo 7

Tabla 5.

Comorbilidades asociadas con diagnóstico de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Comorbilidades Asociada	Total	Hipotiroidismo	
		Congénito n=9	Subclínico n=74
Cardiopatía	58 (69.8)	8 (9.6)	50 (60.2)
Enfermedad Gastrointestinal	47 (56.6)	8 (9.6)	39 (46.9)
Enfermedad Dermatológica	9 (10.8)	3 (3.6)	6 (7.2)
Enfermedad Hematológica	7 (8.4)	2 (2.4)	5 (6.0)
Neuropatía	6 (7.2)	1 (1.2)	5 (6.0)
Alergia	6 (7.2)	-	6 (7.2)
Otras	8 (9.6)	4 (4.8)	4 (4.8)

Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo 8

Tabla 6.

Primera evaluación según diagnóstico de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

n=83

Evaluación inicial	Total	Hipotiroidismo	
		Congénito n=9	Subclínico n=74
Perfil Tiroideo			
TSH >7 mUI/L	78 (94.0)	8 (9.6)	70 (84.4)
TSH normal	5 (6.0)	1 (1.2)	4 (4.8)
T4 Libre normal	75 (90.4)	6 (7.2)	69 (83.2)
Sin resultados	8 (9.6)	3 (3.6)	5 (6.0)
Tratamiento			
Sin tratamiento	5 (6.0)	-	5 (6.0)
Levotiroxina 25mcg	64 (77.1)	1 (1.2)	63 (76.0)
50mcg	9 (10.9)	6 (7.2)	3 (3.6)
75mcg	3 (3.6)	1 (1.2)	2 (2.4)
100mcg	1 (1.2)	-	1 (1.2)
> 100mcg	1 (1.2)	1 (1.2)	-

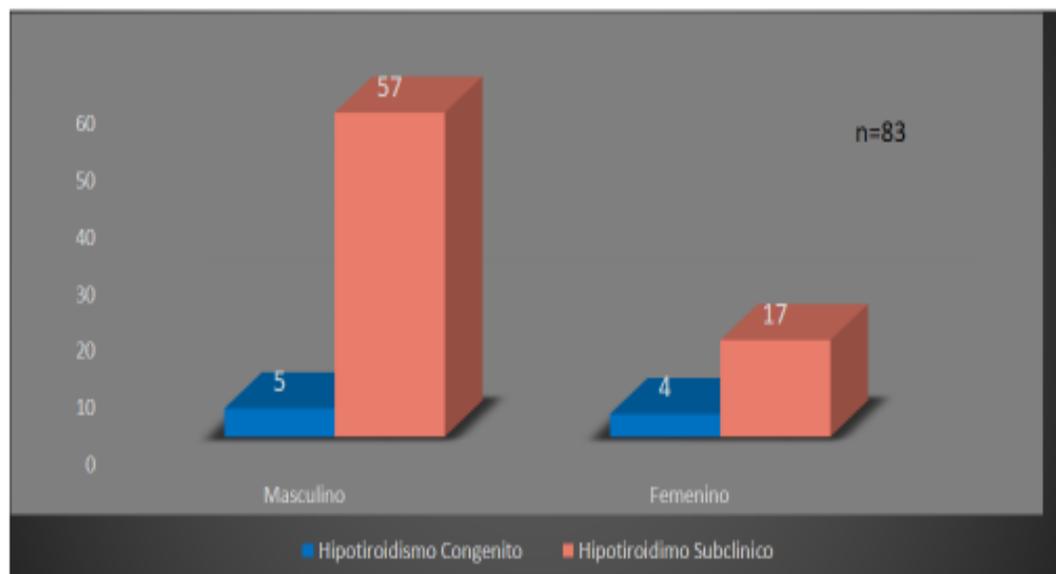
Fuente: Expedientes Clínicos.

Anexo No.9

Resultados

Grafico 1.

Sexo según diagnóstico de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

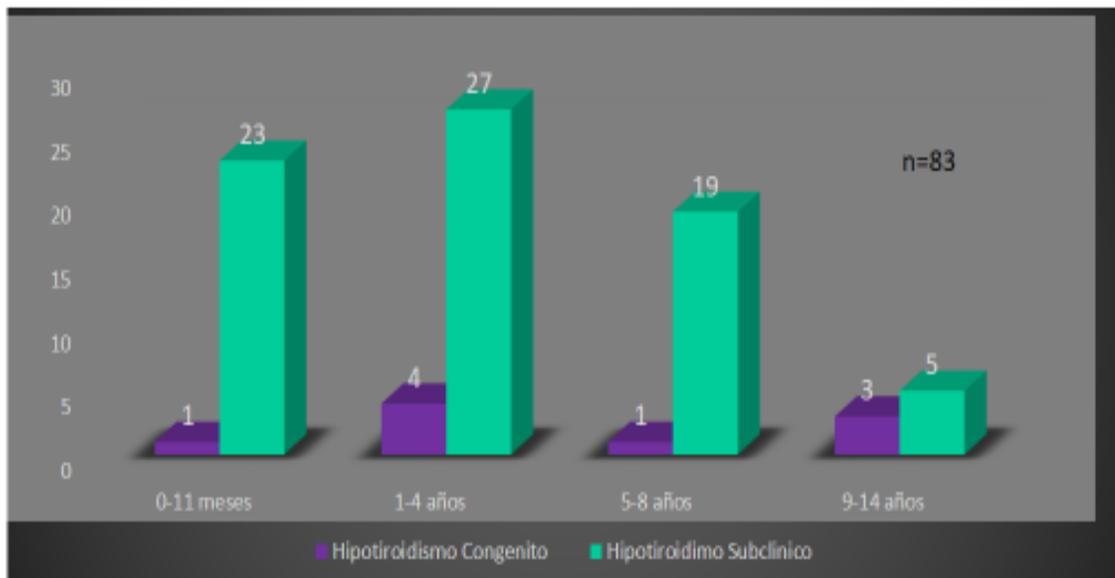


Fuente: Tabla 1 y 2.

Anexo No.10

Grafico 2.

Edad según diagnóstico de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

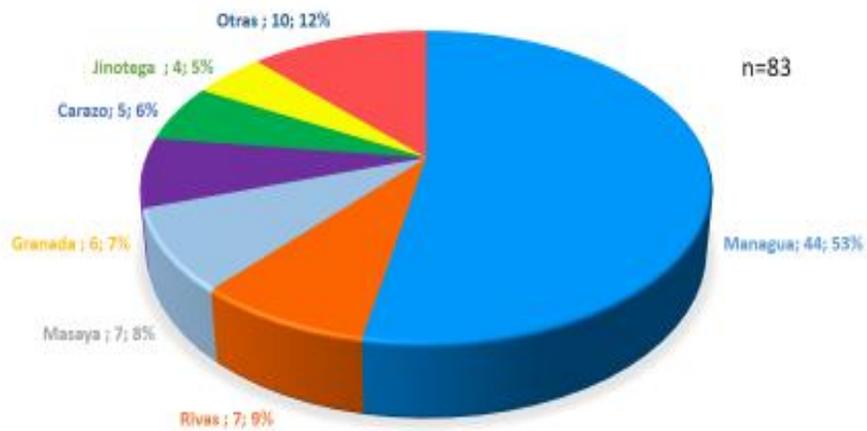


Fuente: Tabla 1 y 2.

Anexo No.11

Grafico 3.

Procedencia de niños con Síndrome de Down e hipotiroidismo atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

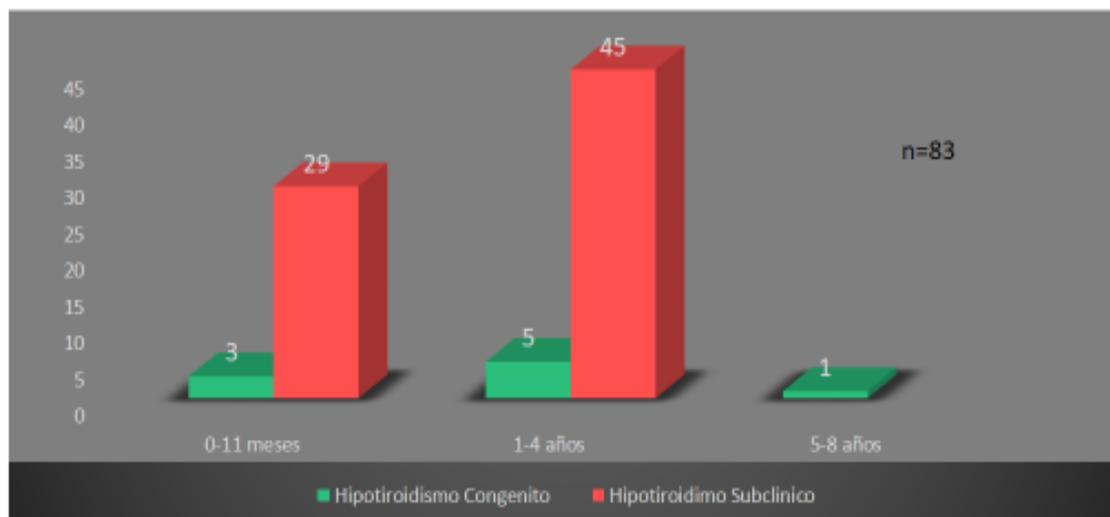


Fuente: Tabla 1.

Anexo No.12

Grafico 4.

Edad de diagnóstico según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

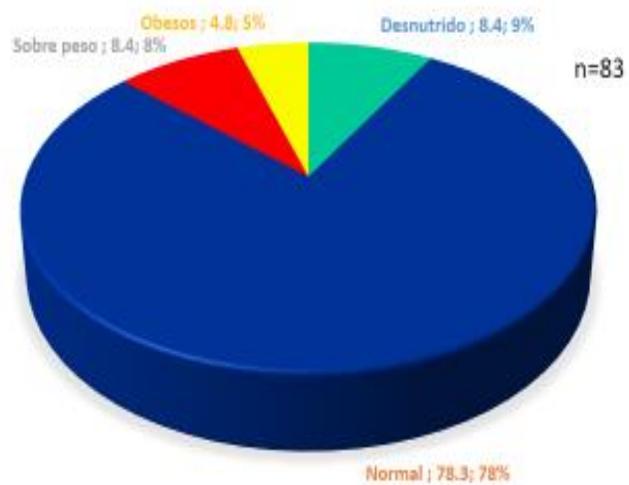


Fuente: Tabla 1 y 2.

Anexo No.13

Grafico 5.

Estado nutricional de niños con Síndrome de Down e hipotiroidismo atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

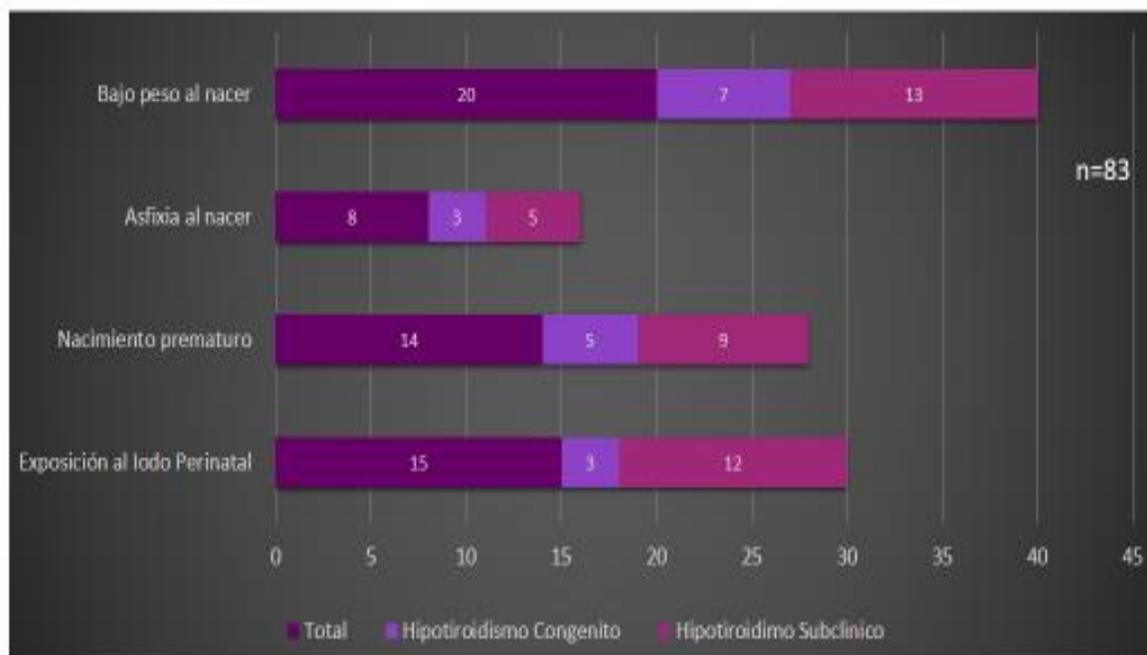


Fuente: Tabla 1.

Anexo No.14

Grafico 6.

Antecedentes Perinatales según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

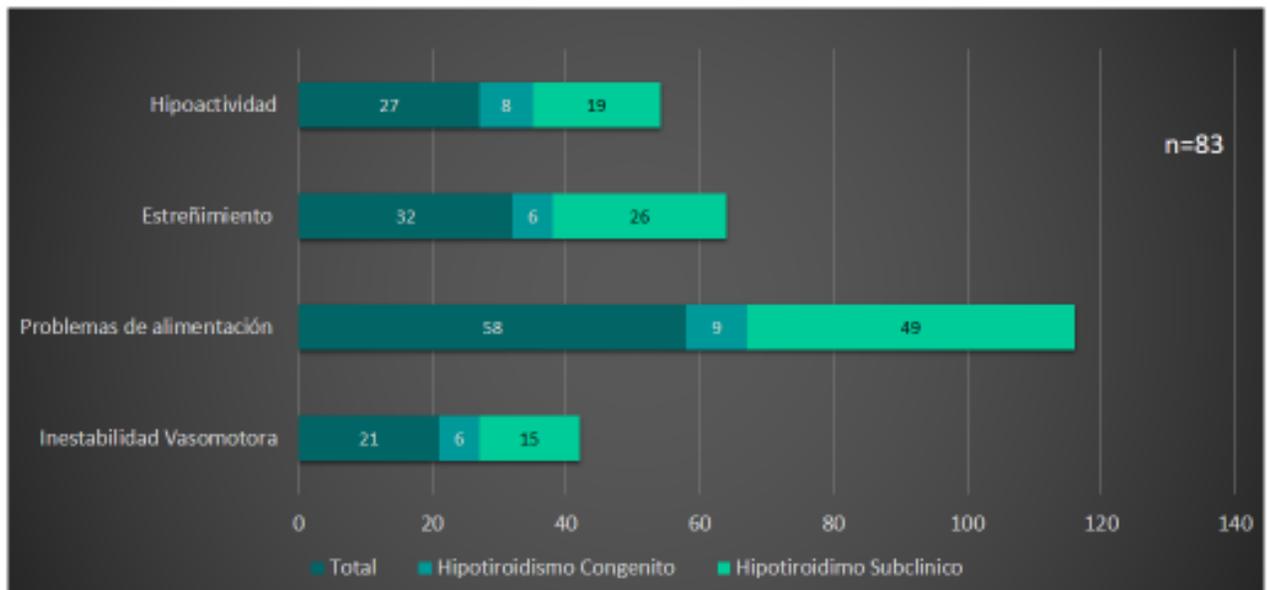


Fuente: Tabla 3.

Anexo No.15

Grafico 7.

Manifestaciones clínicas más frecuente según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

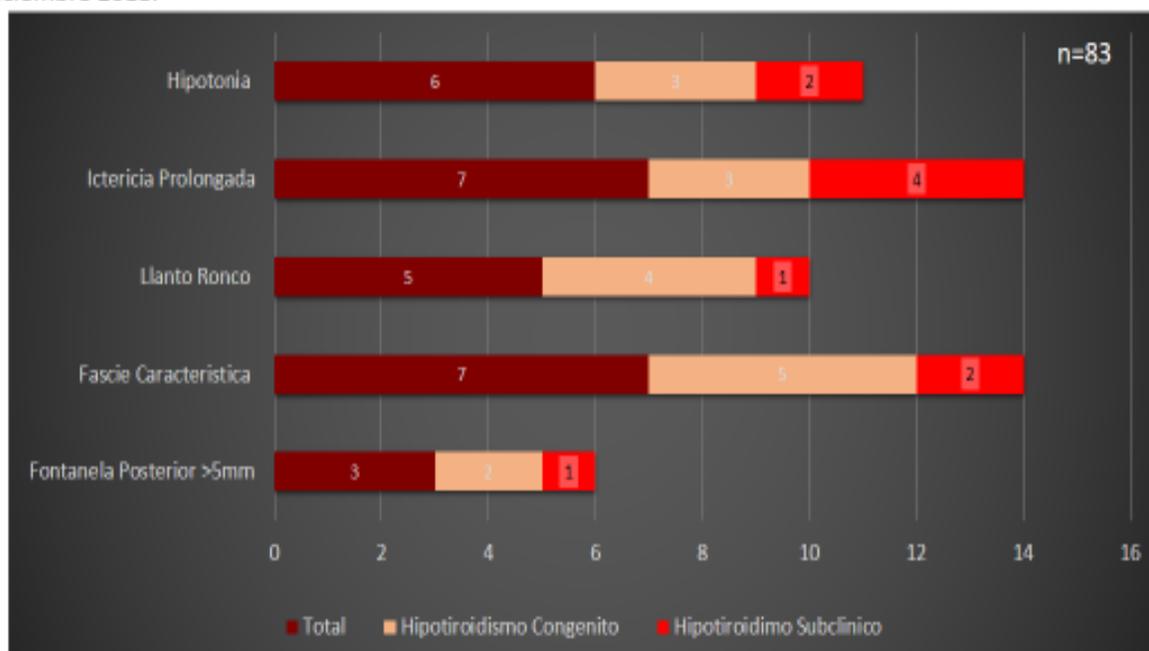


Fuente: Tabla 4.

Anexo No.16

Grafico 8.

Manifestaciones clínicas menos frecuente según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

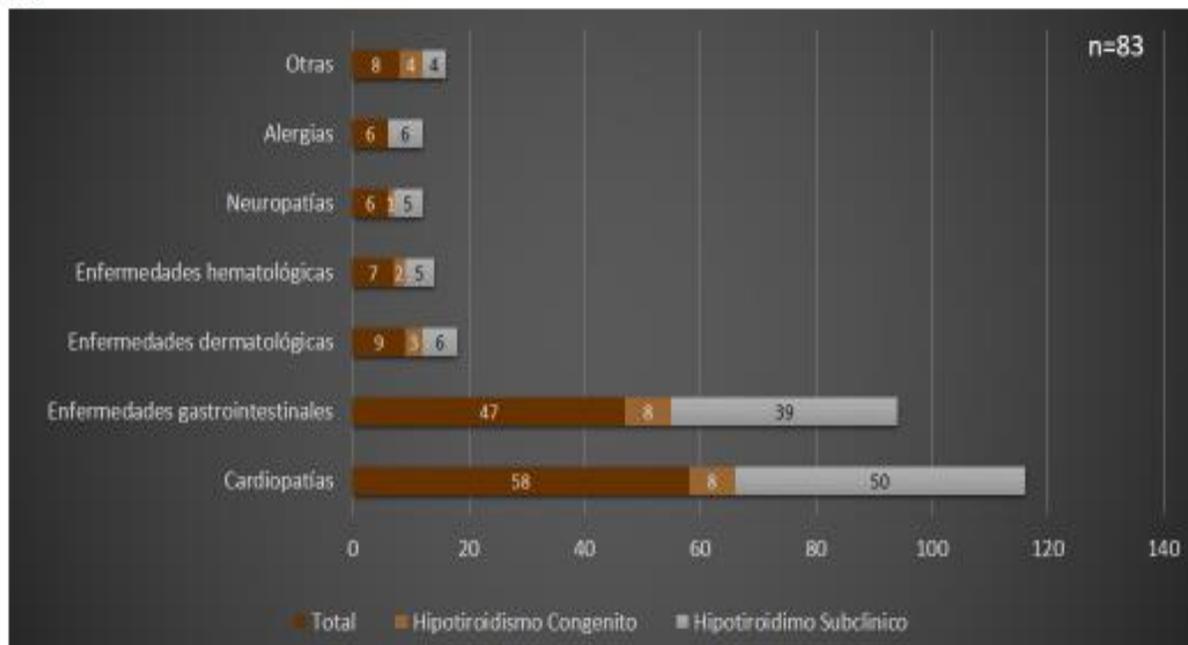


Fuente: Tabla 4.

Anexo No.17

Grafico 9.

Comorbilidades asociadas según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota, Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

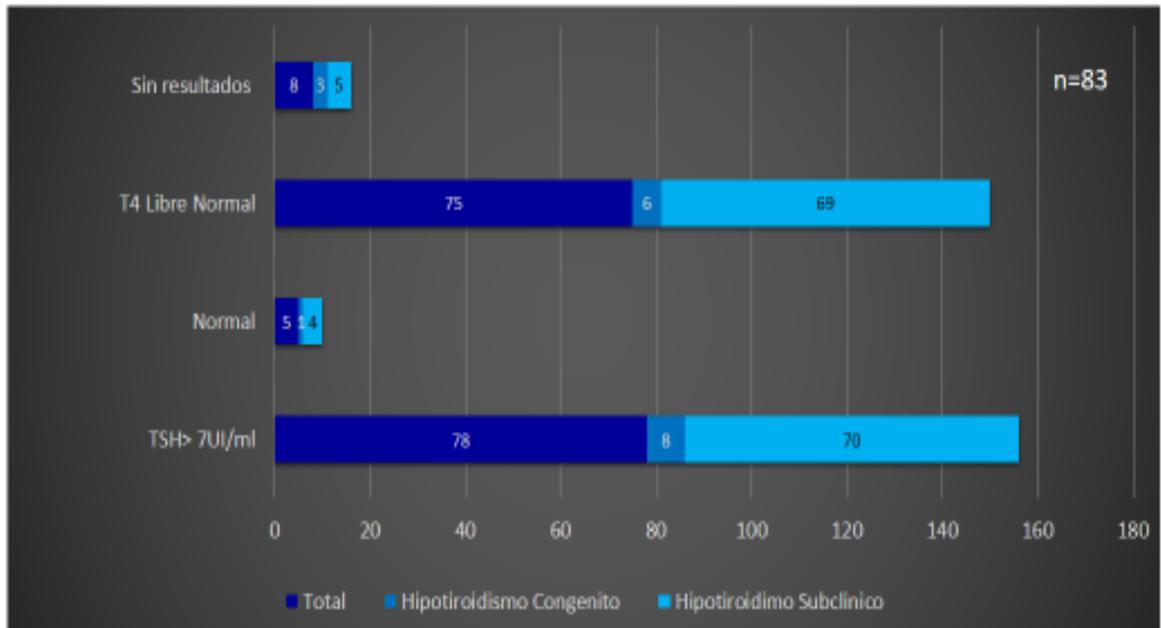


Fuente: Tabla 5.

Anexo No.18

Grafico 10.

Perfil tiroideo según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota. Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.

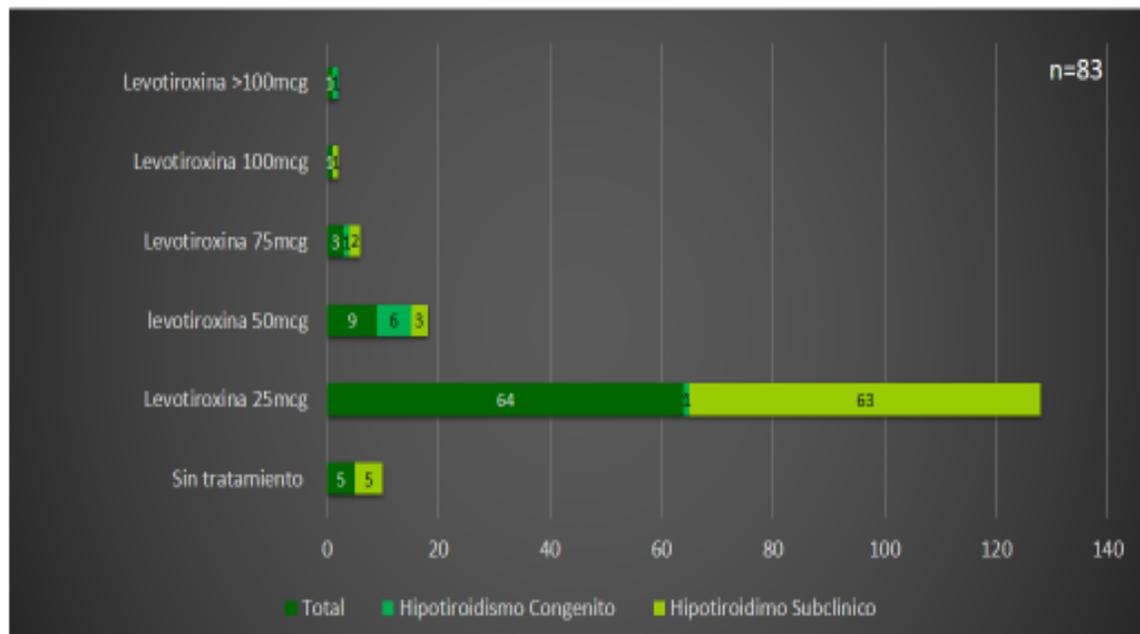


Fuente: Tabla 6.

Anexo No.19

Grafico 11.

Terapéutica con Levotiroxina según tipo de Hipotiroidismo en niños con Síndrome de Down atendidos en Endocrinología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera. La Mascota, Managua. Enero 2016 a diciembre 2018.



Fuente: Tabla 6.