



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DEL ESTADO DE PUEBLA**



**FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**TESIS PARA OBTENER EL TITULO  
DE ESPECIALIDAD EN PEDIADTRIA**

**VALORACIÓN HEMODINÁMICA EN NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN Y  
CARDIOPATÍA CONGÉNITA CON Y SIN HIPOTIROIDISMO CONGÉNITO,  
EVOLUCIÓN CON TRATAMIENTO EN EL  
HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**PRESENTA**

**KARLA FATIMA QUEVEDO BERNABE**

**DIRECTOR DE TESIS**

**DR. ROBERTO IGNACIO MALDONADO ALONSO**

**ASESOR**

**DRA. CARLA JEORGINA BORDA RIVEROS**

**ASESOR METODOLOGICO:**

**M.C. MARICRUZ GUTIERREZ BRITO**



## **Dedicatoria**

Dedico con todo mi corazón esta tesis a mis padres y a mi hermano, quienes me han brindado todo su apoyo y todo su amor incondicionalmente y sin ellos, no lo hubiera logrado, y quienes han creído siempre en mi y siempre serán mi mayor y mejor ejemplo en todos los aspectos de la vida, enseñándome a valorar todo lo que tengo.

A ellos, tan hermosas personas, les dedico este trabajo, pues han fomentado en mi el deseo de superación y triunfo en la vida.

A mis compañeros, amigos y finalmente hermanos que conocí en la residencia, sin duda alguna sin ellos todo hubiera sido diferente, hicieron que todo fuera más ameno, más divertido, más feliz y lleno de aprendizaje.

Mi agradecimiento sincero a mis maestros y asesores, por haberme guiado en este proyecto y camino con su experiencia, conocimientos y sobre todo paciencia.

# ÍNDICE GENERAL

INDICE DE TABLAS .....	5
<b>Antecedentes específicos</b> .....	15
<b>Justificación</b> .....	18
<b>Planteamiento del problema</b> .....	19
<b>Pregunta de investigación</b> .....	21
<b>Objetivo general</b> .....	21
<b>Objetivos específicos</b> .....	22
<b>Material y métodos</b> .....	23
<b>Aspectos éticos</b> .....	24
<b>Resultados</b> .....	25
<b>Discusión</b> .....	34
<b>Conclusiones</b> .....	37
<b>Glosario de Abreviaturas</b> .....	38
<b>Bibliografía:</b> .....	39

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tipo de Cariotipo más frecuente. ....	25
Tabla 2. Género más prevalente con Síndrome de Down.....	25
Tabla 3. Prevalencia Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito. ....	26
Tabla 4. Tipo de Hipotiroidismo congénito más frecuente.....	27
Tabla 5. Detección de Hipotiroidismo congénito .....	28
Tabla 6. Cardiopatía más frecuente en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo.....	28
Tabla 7. Clasificación funcional en la primera consulta de Cardiología.....	29
Tabla 8. FEVI en primera consulta sin tratamiento, en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito. ....	30
Tabla 9. Tiempo de Inicio de tratamiento con Levotiroxina .....	30
Tabla 10. Tratamiento otorgado a pacientes con Hipotiroidismo congénito .....	31
Tabla 11. Tratamiento llevado a cabo a pacientes con Cardiopatía.....	31
Tabla 12. Intervención realizada en pacientes con Cardiopatía.....	32
Tabla 13. Tiempo de Hospitalización en pacientes con Síndrome de Down con Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito. ....	33
Tabla 14. Tabla 13. Clasificación de funcional después de 3era valoración por Parte de cardiología en pacientes con tratamiento (tiempo de 2 años).....	33
Tabla 15. FEVI calculada en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo ya con Tratamiento, valoración en última consulta. ....	34

## **Antecedentes generales**

El Síndrome de Down es la alteración cromosómica compatible con la vida más frecuente, así como la causa principal de discapacidad intelectual en todo el mundo (1), siendo una entidad clínico-genética que se presenta cuando un individuo exhibe todo o una parte específica adicional del cromosoma 21 (8). Abarca un conjunto complejo de patologías que involucrará todos los órganos y sistemas, siendo de las alteraciones más frecuentes capacidad intelectual disminuida, dificultad para el aprendizaje, dismorfias craneofaciales, talla baja, trastornos ortopédicos (7), hipotiroidismo, cardiopatías congénitas, alteraciones gastrointestinales, deficiencias inmunitarias, así como oncológicas, como lo es la leucemia (8).

Descrito por primera vez en 1866 por John Langdon Down, dentro de su clasificación de pacientes con discapacidad intelectual, siendo hasta 1959 cuando se asoció con alteración cromosómica por Lejeune, Gautie y Turpin. (2) El 95% corresponde a trisomías primarias y el 5% a traslocaciones y mosaicos (3 y 2%, respectivamente). (7)

En México, por parte de la Secretaría de salud, se estima una incidencia de este síndrome de 1 de cada mil recién nacidos. De acuerdo con datos preliminares de la Dirección General de Información en Salud durante 2018, nacieron 352 niñas y 338 niños (689 en total) con Síndrome de Down (6).

No se conoce la razón por la cual se presenta esta anomalía. Sin embargo, se sabe que este error ocurre en el momento de la concepción y la posibilidad de error aumenta al aumentar la edad de la madre, siendo más prevalente en mujeres mayores de 35 años (4).

Esta patología se caracteriza por la presencia de Trisomía completa del cromosoma 21 en 95% de los casos, ocurriendo esto en uno de cada 680 nacimientos vivos, existiendo tres variantes citogenéticas de la trisomía: trisomía libre  $47 (XX \text{ o } XY) + 21$ , trisomía 21 traslocada  $46 (XX \text{ o } XY) t (14/21)$  y mosaicismo  $47 (XX \text{ o } XY + 21/46 (XX \text{ o } XY))$  (2). Es una condición genética que puede asociarse a distintas patologías, siendo las cardiopatías congénitas la causa de mayor morbimortalidad en los primeros dos años, en comparación con la población en general, con prevalencia entre un 40 – 60% (2).

El síndrome de Down generalmente se identifica en el nacimiento por presencia de ciertos rasgos físicos, las cuales nos orientaran hacia el tipo de alteración cromosómica. Sin embargo, estas características pueden presentarse en bebés que no tienen síndrome de Down, por lo que se realiza un análisis cromosómico (cariotipo) para confirmar el diagnóstico (2, 4).

Las malformaciones cardíacas, término usado para definir anomalías en el corazón y sus grandes vasos, consecuencia de un fallo en su embriogénesis, se detecta en 3 – 5% de los recién nacidos y 1 de cada 33 cursa con una anomalía grave. Los avances tecnológicos en la genética han permitido esclarecer mejor el rol de las alteraciones cromosómicas en la génesis de las cardiopatías congénitas

y su asociación con algún síndrome (9). En la literatura se describe como la malformación cardíaca más común es el canal atrio-ventricular completo o el defecto total del septum atrio-ventricular, que es casi exclusivo de estos pacientes (4), pero también se encuentran otras frecuentes en nuestro medio que son la persistencia del conducto arterioso, los defectos septales auricular y ventricular (2), y la Tetralogía de Fallot (4). Estas cardiopatías tienen diferentes presentaciones clínicas y evolución. (4) De hecho, algunas de las cardiopatías congénitas tienen cortocircuitos intra y extracardiacos que pueden llevar a la hipertensión pulmonar, esto secundario a la sobrecarga de volumen pulmonar y a la remodelación estructural de la vasculatura pulmonar (2). Los defectos cardíacos congénitos en el Síndrome de Down reducen la supervivencia de este Síndrome en un 72% (7). Los síntomas o signos de estas cardiopatías pueden estar ausentes en los primeros días, lo que muchas veces lleva a un diagnóstico tardío, siendo esto determinante en el desarrollo de complicaciones como insuficiencia cardíaca, neumonía, arritmias cardíacas o hipertensión pulmonar (4). El método para dar diagnóstico y seguimiento de estas cardiopatías es la ecocardiografía en sus diferentes modalidades, siendo indispensable para la evaluación integral de los pacientes (2). La malformación cardíaca es la mayor causa de mortalidad dentro de los primeros 2 años de vida (7). En las últimas décadas, se ha aumentado la esperanza de vida en estos pacientes con cardiopatía, esto debido principalmente al éxito del diagnóstico y tratamiento precoz, alcanzando un mejor estado de salud, mayor grado de autonomía personal e integración en la comunidad (1).



El tratamiento dependerá de la clínica y sintomatología del paciente, pues en muchas cardiopatías puede haber un cierre espontáneo del defecto e inicialmente se puede indicar solo vigilancia o en conjunto con tratamiento farmacológico. Generalmente el tratamiento médico estará indicado para pacientes con clínica de insuficiencia cardíaca y retraso ponderoestatural, siendo los objetivos la mejora de la sintomatología, la normalización del peso y la prevención de infecciones respiratorias. Los fármacos más utilizados son:

1. Diuréticos: Actúan reduciendo la precarga. Furosemida junto con Espironolactona oral. (1, 2)
2. Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): Como captopril o Enalapril, usados para disminuir la poscarga, ya que al disminuir la resistencia vascular sistémica disminuye el cortocircuito de izquierda – derecha. Cuando se usa la Espironolactona en asociación con los IECA se debe controlar el Potasio (riesgo de Hiperkalemia). (1, 2)
3. Digoxina: Actúa aumentando la contractilidad cardíaca. Uso debatido cuando hay una contracción normal. Puede estar indicada cuando no hay mejoría de la sintomatología con el tratamiento habitual y no se puede realizar cirugía. (1, 2)

Se debe resaltar que la patología más asociada entre los niños con Síndrome de Down es el Hipotiroidismo, que puede estar más relacionado con la alteración cromosómica (4). Los pacientes con alguna cardiopatía congénita ya tienen un alto riesgo de retraso en el desarrollo a largo plazo, y al momento de tener detección

de hipotiroidismo será de suma importante la monitorización periódica de la función tiroidea, esto para reducir el riesgo de discapacidades del neurodesarrollo (10). Es sabido que las alteraciones más frecuentes en la función tiroidea en estos pacientes están incrementadas significativamente en todas las edades, teniendo un aproximado del 45% de estos pacientes presentarán disfunción de la glándula tiroidea (1).

El hipotiroidismo es una condición causada por deficiencia de hormona tiroidea, debido a las diversas variantes y ausencia general de síntomas específicos su definición es predominantemente bioquímica. Puede aparecer en cualquier momento de la vida de estos pacientes, por lo que es importante que los médicos tengan presentes esta relación al atender a un paciente con este Síndrome (5).

Se conoce que las hormonas tiroideas cumplen una función cardioprotectora por los diferentes mecanismos celulares y bioquímicos que desencadenan (3), juegan un papel importante en la fisiología del Sistema vascular periférico y el corazón, así como se suma importancia en el desarrollo neurocognitivo (10). La deficiencia de hormona tiroidea también puede causar anormalidades tanto en la estructura miocárdica como en la función del mismo, el cual incluye hipertrofia de ventrículo izquierdo, anormalidad diastólica reversible así como reducción en la respuesta a la contractilidad (10). La T3 disminuye la resistencia vascular periférica, produce alteraciones hemodinámicas y efectos mediados sobre el cardiomiocito mediante la expresión génica, como la activación del sarcolema cardiaco, derivándose su papel inotrópico y vasodilatador. Como consecuencia por lo comentado

anteriormente, el hipotiroidismo se caracteriza por un bajo índice cardiaco y un aumento marcado de la resistencia vascular periférica (5). Los receptores de la hormona tiroidea se localizan tanto en tejidos endoteliales vascular como miocardio. Cuando ocurren cambios menores en la concentración de hormona tiroidea pueden generar un impacto desfavorable en el sistema cardiovascular, llevando a la disfunción vascular, aumento del colesterol total y LDL, hipertensión diastólica, deterioro endotelial secundario a vasodilatación dependiente, rigidez arterial, trombogenicidad por mecanismos aún no descritos, disfunción sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo (5, 10).

En el Hipotiroidismo congénito, se afecta en 1 de cada 2,500 a 4000 infantes. Si se tratara de un hipotiroidismo congénito (10), y solo el 5% de las recién nacidos presentara datos clínicos durante la exploración física, de ahí la importancia de la sospecha diagnóstica desde el momento que se ha realizado el cariotipo en pacientes con este Síndrome (3).

Las manifestaciones clínicas se van modificando con la edad, siendo estos inespecíficos, y he hecho, describe la literatura (10) que un 95% de los recién nacidos será asintomático o pueden presentar síntomas muy sutiles (3). Pueden llegar a ser datos de sospecha la fontanela posterior amplia (>0.5 cm), y en dado caso del no inicio del tratamiento oportuno, inician con macroglosia, edema, llanto ronco, facies tosca, hernia umbilical, hipotonía, hipotermia, letargia, entre otras (14).

Debido a la escasa clínica y sintomatología al nacimiento, así como la necesidad de un inicio de tratamiento temprano para evitar secuelas, el hipotiroidismo congénito es una enfermedad que debe tratarse mediante tamiz neonatal. Existen varias estrategias, como son:

1. Medición primaria de Tetrayodotironina (T4) y la confirmación con la medición de la TSH.
2. Medición primaria de TSH con la confirmación con medición primaria simultánea de T4 y TSH.

En México es utilizada con mayor frecuencia la segunda opción, pues tiene la ventaja de ser de bajo costo y ser muy sensible, teniendo como inconveniente que esta no detectaría un hipotiroidismo central ni casos de elevación tardía de TSH. El punto de corte para solicitar una prueba confirmatoria es la concentración de TSH igual o mayor a 10 mU/L. Para confirmar el diagnóstico será necesario medir TSH y T4 total y/o libre en suero en las siguientes 24 horas de comunicado el resultado del tamiz (14).

Si el diagnóstico de hipotiroidismo se realizara tarde, o en su defecto, no se realizara, se tendrían diversas complicaciones, sobre todo a nivel cardiovascular, pues se ha reportado un empeoramiento de la condición clínica y finalmente puede afectar su esperanza de vida (3). Es por ello, que la Academia Americana de Pediatría recomienda realizar el cribado de función tiroidea en niños con Síndrome desde nacimiento (con tamiz neonatal), a los 6 y 12 meses, y posteriormente de manera anual (1, 4).

Los antecedentes heredofamiliares orientarían a una causa familiar de Hipotiroidismo congénito como una dishormonogénesis (15% de los casos). Si el diagnóstico se retrasa, comenzará a desarrollarse la clínica característica, y el retraso en el neurodesarrollo en general, es irreversible, como consecuencia a la demora en el inicio del tratamiento de elección mayor de 15 días (5).

En cuanto al tratamiento quirúrgico inmediato, en realidad no es tan frecuente como en otros países.

El tratamiento del Hipotiroidismo, basado en el resultado del perfil tiroideo, consiste en el reemplazo de esta misma con Levotiroxina (LT4) vía oral, que preferentemente debe iniciar en las primeras 2 semanas de vida extrauterina, esto para evitar secuelas neurológicas, de hecho se menciona que puede reducir la morbilidad y mortalidad postoperatoria (10). El objetivo del tratamiento es lograr que estos pacientes tengan un crecimiento y desarrollo neurosensorial lo más normal posible, y esto se logra al normalizar en forma rápida la T4 libre o T4 total y TSH. Una vez confirmado el diagnóstico de Hipotiroidismo congénito, el tratamiento debe seguirse de por vida sin suspenderlo en ningún momento, solo realizando los ajustes de dosis conforme a los requerimientos de cada paciente (8).

Estos pacientes por lo general pueden ser atendidos por un médico Pediatra, pero se recomienda que los menores de 3 años de edad se evalúen por un Endocrinólogo pediatra, esto debido a que es el periodo de mayor vulnerabilidad en el desarrollo neurológico (12, 13).

El pronóstico en estos pacientes cambia cuando se detectan a tiempo estas patologías y se lleva a cabo el tratamiento indicado, llegando a un buen pronóstico para la vida. Sin embargo, el retraso en estos diagnósticos, así como de tratamiento, puede llevar al desarrollo de múltiples complicaciones y en ocasiones, el deceso del paciente (12).

## **Antecedentes específicos**

Todo paciente con diagnóstico de Síndrome de Down, debe ser intervenido cuanto antes, a fin de optimizar su función cardíaca y tiroidea, y así mejorar el pronóstico llevándolos a una vida digna y de mejor calidad que ellos merecen. La calidad de vida y la tasa de mortalidad depende seriamente del tipo de cardiopatía que el paciente presente.

En un estudio observacional y descriptivo realizado por Cammarata-Scalisi et al, realizado desde enero 2009 a diciembre 2012 en 100 pacientes con Síndrome de Down con estudio citogenético y de ecocardiografía, se valoró el principal tipo de alteración cromosómica, siendo esta la Trisomía libre con 83 (84%) de los casos. En el caso del mosaicismo se correspondió al segundo lugar y finalmente en los casos de traslocación Robertsoniana todos fueron del tipo 21q21q (8).

En otro estudio de tipo prospectivo y observacional realizado en 2007 por E. Passeri, et al, el cual fue realizado a 324 niños, se menciona que se han realizado hasta el momento, pocos estudios en niños con hipotiroidismo congénito con riesgo incrementado de padecer alguna malformación cardíaca congénita, donde se sugiere la participación de vías comunes en el desarrollo de tiroides y el sistema cardiovascular. De hecho, se realizaron estudios en ratones, donde se demuestra que la organogénesis del corazón y grandes vasos es dirigida por factores de transcripción nuclear, como NKX2.5, HOXA3 y TBX1, mismos que son comunes en el desarrollo embriogénico de la tiroides y glándulas paratiroideas (11).

En un estudio retrospectivo, longitudinal, observacional y descriptivo realizado por De Rubens Figueroa, et al, realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de la Ciudad de México, donde se da a conocer la incidencia, el tipo de cardiopatía y la evolución clínica en estos pacientes, realizado en un lapso de 5 años, diagnosticando 275 niños con Síndrome de Down, y 160 cursaron con cardiopatía (58%). Las cardiopatías que con mayor frecuencia se presentaron fueron la CIA, CIV y PCA (90%), y únicamente 14 casos (9%) correspondientes a defectos de la tabicación auriculoventricular, a diferencia de lo observado en otros países. En este estudio, la manifestación clínica más frecuente fue la insuficiencia cardíaca (7). Aquí se contrasta la diferencia de lo mencionado en un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal llevado a cabo por M.A Ruz-Montes et al. realizado en pacientes con diagnóstico de Trisomía 21 y cardiopatías congénitas desde el 1ero de Enero del 2011 hasta el 31 de Diciembre del 2013, donde se seleccionaron a 99 pacientes, donde se comenta que la anomalía casi exclusiva en estos pacientes es el canal atrio-ventricular completo o el defecto atrio-ventricular, donde se menciona que representa hasta el 80% de todos los casos diagnosticados(4).

En el estudio de De Rubens Figueroa se comenta que la CIA y la CIV tienen una mejor supervivencia en fases tempranas, a diferencia de los pacientes con Canal AV, los cuales tienen un peor pronóstico en un 58% debido a que requieren corrección completa antes de los 6 meses de edad. Tienen buen pronóstico los pacientes en los que se requiere corrección quirúrgica en los que se lleva a cabo en forma temprana, pues estos pacientes tienden a aumentar la resistencia



vascular pulmonar y desarrollar un importante daño vascular pulmonar en etapas tempranas de la vida (7). M.A Ruz-Montes et al, durante su estudio se encontró que frecuentemente las cardiopatías se asociaban a Hipertensión pulmonar, esto dado probablemente por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar (4), esto igualmente apoyado por los resultados arrojados en el estudio realizado por el Instituto Nacional de Pediatría de México, mismo donde se reportó que el 50% de los casos se asociaba a esta condición (4,7). El tratamiento quirúrgico inmediato no es tan frecuente como ocurre en otros países, esto debido a que nuestra alta incidencia de CIV y CIA hace que el tratamiento inicial otorgado sea médico (7).

Como se comenta con M.A. Ruz-Montes et al, una de las patologías más asociadas en estos niños con Síndrome de Down es el hipotiroidismo, el cual puede estar relacionado con la alteración cromosómica, ya que esta patología se ha relacionado con más de 80 manifestaciones clínicas sistémicas (4).

## **Justificación**

El conocer la frecuencia y características anatómicas de las cardiopatías congénitas presentes en pacientes con Síndrome de Down, así como sus complicaciones y su morbimortalidad, son de gran importancia para así poder actuar en el ámbito de la prevención y mejoría en la calidad de vida, por lo cual se considera importante el tamizaje en todos los pacientes con este Síndrome, así como un adecuado seguimiento multidisciplinario, esto para una adecuada detección temprana, en este caso de algún tipo de hipotiroidismo congénito y dar tratamiento oportuno y evitar las posibles complicaciones y riesgo de morbimortalidad, sobre todo el pacientes con algún tipo de cardiopatía congénita.

No existen suficientes estudios en nuestro Hospital y en México en general, desconociéndose en su mayor parte el impacto del hipotiroidismo en las cardiopatías en estos pacientes.

Éste estudio ampliará el panorama en médicos generales y médicos pediatras, pues se sensibilizará en cuanto al cribado oportuno en estos pacientes y adecuado tratamiento, mejorando su pronóstico.

## **Planteamiento del problema**

Como se ha comentado anteriormente, el Síndrome de Down es una de las enfermedades genéticas con mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, de las cuales no siempre son diagnosticadas en tiempo y forma, siendo una de las patologías que, desde su diagnóstico genético, así como cardiológico, se debe seguir un protocolo y seguimiento de las múltiples alteraciones que presenta el mismo, sobre todo cuando está relacionado con cardiopatías y alteraciones endocrinológicas como lo es el hipotiroidismo, pues de no ser diagnosticadas estas mismas a tiempo y dar tratamiento oportunamente, se presentaran complicaciones que pueden llevar a un mal pronóstico del paciente. El Síndrome de Down es una patología que conlleva un manejo multidisciplinario e integral por la asociación de comorbilidades que de no ser diagnosticadas y tratadas oportunamente pueden afectar la calidad de vida y el pronóstico de la enfermedad de base a largo plazo. Se encuentran muy pocas revisiones en relación a las cardiopatías congénitas y su relación con la función tiroidea, a pesar de que se conoce la fisiología de las hormonas tiroideas en el funcionamiento cardiaco, aún se desconoce la implicación de las mismas en la evolución de un paciente cardiópata y la necesidad de intervención quirúrgica.

Una vez diagnosticado correctamente el síndrome y cada una de las patologías relacionadas, se debe dar un correcto seguimiento multidisciplinario, dado que esto es lo que representará la diferencia en cuanto a la disminución o eliminación de complicaciones.

Ahora bien, dentro de este síndrome pueden existir tanto pacientes eutiroideos como hipotiroideos, lo que nos lleva a dar seguimiento a fondo a estos grupos, pues la evolución de ambos que presenten puede ser diferente, sobre todo desde el momento que lleven a cabo su tratamiento, pudiendo valorar así si existe alguna diferencia en la evolución o no existe ninguna diferencia en ambos.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál es la evolución hemodinámica en los pacientes de Síndrome de Down y cardiopatía congénita en relación a su función tiroidea, en hipotiroidismo congénito y eutiroidismo?

## **Objetivo general**

- Determinar la evolución de la función hemodinámica en pacientes con Trisomía 21 y cardiopatía, tomando en cuenta la función tiroidea (ya sea Eutiroides o con hipotiroidismo congénito).

## Objetivos específicos

- Identificar proporción de pacientes con Síndrome de Down diagnosticados con Eutiroidismo e Hipotiroidismo.
- Determinar tipo de cardiopatía más común en estos pacientes en el Hospital para el Niño Poblano con Trisomía 21.
- Determinar la distribución de género en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Down.
- Determinar el tiempo en que se realiza el diagnóstico de cardiopatía desde su nacimiento a pacientes con Síndrome de Down.
- Determinar tipo tratamiento se está llevando a cabo en cada uno de los pacientes con cardiopatía.
- Establecer porcentaje de la FEVI en hipotiroideos tratados con Levotiroxina VS eutiroides.
- Determinar el tiempo de inicio de tratamiento con Levotiroxina en pacientes con Hipotiroidismo congénito desde su diagnóstico.
- Establecer la frecuencia de pacientes con Hipotiroidismo congénito central y primario.
- Establecer cuántos pacientes con Trisomía 21 se detectó hipotiroidismo por tamiz neonatal

## **Material y métodos**

Se realizó un estudio no experimental, observacional, descriptivo, transversal, retrospectivo y unicéntrico, realizado entre el 1ero de Enero del 2018 al 31 de Diciembre del 2021. El grupo de estudio fue todo paciente pediátrico con diagnóstico de Trisomía 21 que padezca cardiopatía congénita, ya sea eutiroides o con Hipotiroidismo congénito primario. Se revisaron 112 pacientes pediátricos en el Hospital para el Niño Poblano, de los cuales se excluyeron 76 pacientes, esto debido a no contar con un adecuado seguimiento en citas consecutivas, no presentar alguna cardiopatía o presentar otra variante de Hipotiroidismo, quedando solo 36 pacientes que contaban con criterios de inclusión completos, diagnóstico genético de Síndrome de Down, así como respectivas valoraciones y manejos por parte del servicio de Cardiología y Endocrinología. Estos diagnósticos se dieron mediante estudio genético con estudio cromosómico, tamiz metabólico y confirmando con perfil tiroideo, así como diagnóstico de la cardiopatía mediante clínica, ecocardiograma o cateterismo cardiaco.

En cuando de los criterios a analizar fueron la mayor prevalencia de cardiopatía en el Hospital para el niño poblano, así como la valoración de la evolución clínica mediante valoraciones por parte del servicio de cardiología y endocrinología pediátrica.

Los datos descritos en este trabajo se obtuvieron a partir del expediente clínico electrónico de todos los pacientes que cumplieron estrictamente con los criterios de selección previamente descritos.

## **Aspectos éticos**

Durante la realización de este estudio, se conservará la identificación de los pacientes del Hospital para el Niño Poblano para la investigación del mismo, así como los datos obtenidos serán totalmente confidenciales, ya que se utilizaron únicamente lo número de expediente clínico.



## Resultados

En todos los pacientes que se incluyeron en este estudio se realizó estudio genético, obteniendo que el cariotipo más frecuente la Trisomía libre 47 (XX o XY) + 21.

Tipo de Cariotipo	N° pacientes	Eutiroides	Hipotiroidismo
Trisomía libre 47 (XX o XY) + 21	33	20	13
Trisomía 21 traslocada 46 (XX o XY) t(14/21)	1	1	0
Mosaicismo 47 (XX o XY) + 21/46 (XX o XY)	2	0	2
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>21</b>	<b>15</b>

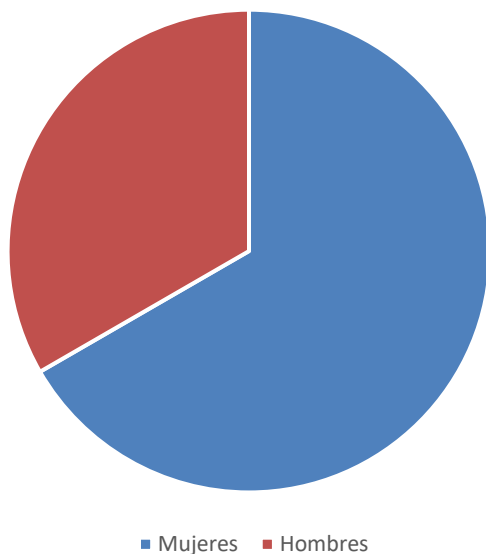
Tabla 1. Tipo de Cariotipo más frecuente.

Se observa que se encuentra con mayor prevalencia en el género femenino en esta unidad hospitalaria.

Género	Número de pacientes	Porcentaje
Femenino	24	66.6%
Masculino	12	33.4%
<b>Total</b>	<b>36</b>	<b>100%</b>

Tabla 2. Género más prevalente con Síndrome de Down.

### Género con mayor prevalencia con Trisomía 21



*Ilustración representativa de prevalencia de género*

En cuanto a la categorización por patología endocrinológica, se evaluó que, del total de la muestra presente, un 58.3% de los pacientes con Síndrome de Down se encuentra Eutiroides.

	Número de pacientes	Porcentaje
<b>Eutiroidismo</b>	21	58.3%
<b>Hipotiroidismo congénito</b>	15	41.7%
<b>Total</b>	36	100%

*Tabla 3. Prevalencia Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito.*

Así mismo en este mismo rubro de patología endocrinológica, se realizó la categorización del Hipotiroidismo congénito, ya fuera primario o central.

Tipo de Hipotiroidismo	N° de pacientes	Sexo
<b>congénito</b>		
<b>Primario</b>	13	4 Hombres
		9 Mujeres
<b>Central</b>	2	1 Hombre
		1 Mujer

*Tabla 4. Tipo de Hipotiroidismo congénito más frecuente.*

En todos los pacientes fue realizado el Tamizaje neonatal, pero, debido a la sospecha de probable Hipotiroidismo congénito en estos pacientes, fue realizado en la mayoría de los pacientes, un perfil tiroideo dentro de la primera semana de nacimiento, esto para evitar retraso en posible tratamiento. Los resultados fueron reportados en los días 13 y 18 de vida, debido a ello, y por el posible retraso de inicio de tratamiento en algunos pacientes, se realizó perfil tiroideo en todos los pacientes de este estudio. El haber realizado un Perfil tiroideo en estos pacientes, debido a la sospecha diagnóstica, fue clave para el diagnóstico de los pacientes con Hipotiroidismo congénito central, pues estos no fueron detectados en el Tamiz neonatal debido a que éste solo cuantifica la TSH.

	<b>Hipotiroidismo congénito central</b>	<b>Hipotiroidismo congénito primario</b>
<b>Tamiz Neonatal</b>	No reactivo (2)	Reactivo (13)
<b>Perfil Tiroideo</b>	Diagnosticado	Diagnosticado

*Tabla 5. Detección de Hipotiroidismo congénito*

Se realizó un análisis de las cardiopatías presentes en los pacientes incluidos en este estudio, siendo que cada paciente en ocasiones contaba con incluso 2 cardiopatías.

<b>Cardiopatía presente</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Eutiroides</b>	<b>Hipotiroidismo congénito</b>
<b>CIA</b>	11	30.55%	3	8
<b>PCA</b>	2	5.55%	2	0
<b>PCA + CIA</b>	8	22.22%	5	3
<b>PCA + CIA + CIV</b>	1	2.77%	1	0
<b>CIA + CIV</b>	1	2.77%	1	0
<b>PCA + CIV</b>	4	11.11%	3	1
<b>CIV</b>	6	16.66%	5	1
<b>Canal A/V Tipo -A</b>	1	2.77%	0	1
<b>Tetralogía de Fallot</b>	2	5.55%	1	1
<b>Total</b>	36	100%	21	15

*Tabla 6. Cardiopatía más frecuente en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo.*

El tiempo de diagnóstico de la cardiopatía en estos pacientes en general fue de manera precoz, ya fuera debido a sintomatología como cianosis peribucal o periférica al momento del llanto o alimentación, eventos de desaturación y en otras ocasiones fueron diagnosticados por la detección de soplos y/o ruidos anormales durante la exploración física de estos pacientes. Cabe resaltar que en ninguno de

ellos fue realizado el tamiz cardiológico. Todos fueron referidos al servicio de cardiología pediátrica para su valoración, dando diagnóstico en un rango muy variable entre el 5to día de vida y los 4 meses de vida, obteniendo una media de día de diagnóstico de 15.38.

Durante su primera valoración, uno de los puntos a valoración fue la Clase Funcional, siendo la escala más utilizada la “Clasificación de insuficiencia cardiaca en niños Modificada de Ross”, mostrando en la siguiente tabla la proporción de pacientes y en cual clasificación se encontraban durante su primera valoración, teniendo en cuenta paciente Eutiroides y con Hipotiroidismo congénito.

<b>Clase</b>	<b>Eutiroides</b>	<b>Hipotiroidismo congénito</b>
<b>I (Asintomático)</b>	12	3
<b>II (Leve)</b>	7	8
<b>III (Moderado)</b>	1	2
<b>IV (Severo)</b>	1	2
<b>Total</b>	21	15

*Tabla 7. Clasificación funcional en la primera consulta de Cardiología*

Durante la vigilancia de estos pacientes se tuvo en cuenta sobre todo la valoración de la FEVI y en ciertos casos, la presencia de hipertensión arterial pulmonar. A continuación, se presenta una tabla con los valores iniciales dentro de su primera consulta, cuando aún no se otorgaba tratamiento:

<b>Primera consulta: FEVI</b>	<b>Eutiroidismo</b>	<b>Hipotiroidismo congénito sin tratamiento</b>
<b>Promedio</b>	74.472	66.138
<b>Desviación estándar</b>	4.109	4.636
<b>Moda</b>	80	72
<b>Valor mínimo</b>	69	60
<b>Valor máximo</b>	80	72
<b>Rango</b>	11	12

*Tabla 8. FEVI en primera consulta sin tratamiento, en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito.*

Cabe destacar, que todos los pacientes de esta investigación con diagnóstico de Hipotiroidismo congénito, recibieron desde el momento del diagnóstico el tratamiento de primera línea que es Levotiroxina sódica (T4 sintética, forma sintética de la Tiroxina), partiendo desde aquí otro de los puntos principales de esta investigación, la valoración en cuanto a los pacientes con Síndrome de Down Eutiroides y con Hipotiroidismo congénito.

El tiempo de administración de la Levotiroxina sódica, con base a los resultados del Perfil tiroideo y el tamizaje fue en un rango entre el día 3 de vida y el día 20.

<b>Tiempo de inicio de Tratamiento con Levotiroxina</b>	
<b>Promedio</b>	7.77
<b>Moda</b>	Día 4
<b>Día de inicio más temprano</b>	3
<b>Día de inicio más tardío</b>	20

*Tabla 9. Tiempo de Inicio de tratamiento con Levotiroxina*

Si bien este es el tratamiento de elección y debe ser mantenido durante gran parte de su vida para evitar futuras complicaciones y mantenerse eutiroides, en algunos

pacientes se tuvo mal apego a el tratamiento, esto fuera por motivos económicos, distancia del hospital o solo por decisión del familiar.

<b>Tratamiento con Levotiroxina sódica</b>	<b>N° de Pacientes</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Apego a tratamiento</b>	12	80%
<b>Mal apego a Tratamiento</b>	3	20%
	15	100%

*Tabla 10. Tratamiento otorgado a pacientes con Hipotiroidismo congénito*

En cuanto al manejo en los pacientes con cardiopatía, otorgado desde el momento del diagnóstico, en algunos se mantuvo solo bajo vigilancia y en otros pacientes se inició tratamiento anticongestivo combinado y en pocas ocasiones el uso de Inhibidores de enzima convertidora de angiotensina.

<b>Manejo otorgado a cardiopatía</b>	<b>Eutiroidismo</b>	<b>Hipotiroidismo congénito</b>
<b>Vigilancia</b>	6	1
<b>Furosemide / Espironolactona</b>	11	7
<b>Furosemide/espironolactona/captopril</b>	0	1
<b>Hidroclorotiazida / Espironolactona</b>	4	6
<b>Total</b>	21	15

*Tabla 11. Tratamiento llevado a cabo a pacientes con Cardiopatía.*

A continuación, se presenta cuadro de los pacientes a quienes se realizó intervención por servicio de Hemodinamia para corrección de cardiopatía:

<b>Intervención realizada</b>	<b>Eutiroides</b>	<b>Hipotiroidismo congénito con adecuado apego a tratamiento</b>	<b>Hipotiroidismo congénito con mal apego a tratamiento</b>
<b>Colocación de Amplatzer</b>	6	12	1
<b>Cirugía de Blalock-Taussig</b>	0	1	0

*Tabla 12. Intervención realizada en pacientes con Cardiopatía.*

De los mismos pacientes en quienes se realizaron las intervenciones comentadas en la tabla anterior, por lo general, al llevar a cabo un adecuado tratamiento y seguimiento en pacientes con Hipotiroidismo, se observa que el tiempo de estancia intrahospitalaria fue similar que en pacientes con Eutiroidismo, siendo esto diferente en un paciente en quien no se llevo a cabo un tratamiento adecuado, pues, a pesar de haber reiniciado tratamiento previo a intervención por hemodinamia, se menciona en expediente se mantuvo por 72 horas en hospitalización, esto debido a presentar datos de sangrado en sitio de cateterismo así como requerimiento de oxígeno intrahospitalario. En cuanto a paciente en quien se realizó cirugía Paliativa de Blalock – Taussig, se mantuvo por 15 días en hospitalización a pesar de adecuado tratamiento de sustitución tiroidea, mencionando el requerimiento de oxígeno como principal motivo de estancia intrahospitalaria, esto posterior a recuperación hemodinámica post-quirúrgica.



<b>Tiempo de Hospitalización</b>	<b>Eutiroideos</b>	<b>Hipotiroidismo congénito con adecuado apego a tratamiento</b>	<b>Hipotiroidismo congénito con mal apego a tratamiento</b>
<b>Colocación de Stent</b>	24 horas	24 horas	72 horas
<b>Cirugía de Blalock-Taussig</b>	0	15 días	-

*Tabla 13. Tiempo de Hospitalización en pacientes con Síndrome de Down con Eutiroidismo e Hipotiroidismo congénito.*

Se realizó revisión de expedientes de pacientes, con valoraciones por parte del servicio de cardiología con tratamiento entre 1 a 2 años, observando mejoría en cuando a la fracción de eyección de Ventrículo izquierdo, que si bien, no llegan a clasificarse en una Clase I como los paciente Eutiroideos, se observa una adecuada mejoría de la FEVI con el tratamiento de sustitución tiroidea muy marcada, llevándolos en su gran mayoría a una Clase I o II.

<b>Clase</b>	<b>Eutiroideos</b>	<b>Hipotiroidismo congénito</b>
<b>I (Asintomático)</b>	15	8
<b>II (Leve)</b>	5	5
<b>III (Moderado)</b>	1	1
<b>IV (Severo)</b>	0	1
<b>Total</b>	21	15

*Tabla 14. Tabla 13. Clasificación de funcional después de 3era valoración por Parte de cardiología en pacientes con tratamiento (tiempo de 2 años)*

Última consulta: FEVI	Eutiroidismo	Hipotiroidismo congénito con tratamiento
Promedio	76.972	66.138
Desviación estándar	3.459	3.839
Moda	75	75
Valor mínimo	69	65
Valor máximo	82	79
Rango	13	14

*Tabla 15. FEVI calculada en pacientes con Eutiroidismo e Hipotiroidismo ya con Tratamiento, valoración en última consulta.*

## Discusión

Inicialmente, se parte desde el punto de vista genético, que si bien, todos fueron derivados a este servicio dadas las características físicas, en cada uno de ellos se realizó cariotipo, siendo el más frecuente la Trisomía Libre (XX o XY) +21 en un 90%. De estos pacientes, se observa que la mayor prevalencia fue en el género femenino en un 66.6%.

En la detección de cardiopatías, si bien cierto número de los pacientes fue explorado meticulosamente, la mayoría se enviaron al servicio de cardiología para detección oportuna de cardiopatías, misma donde se daba el diagnóstico y el tratamiento a seguir (ya fuera vigilancia, tratamiento farmacológico o los que fueran candidatos a cirugía cardiovascular). La frecuencia y el tipo de cardiopatía en este estudio difieren de lo reportado en la

literatura en general, ya que se menciona el Canal AV como la cardiopatía más frecuente en los pacientes con Síndrome de Down, y en este estudio se encontraron datos interesantes sobre esto, ya que, en los pacientes con Trisomía 21 con Eutiroidismo, la cardiopatía de mayor frecuencia fue la Comunicación interventricular, seguida de la Comunicación interauricular y Persistencia del conducto arterioso, y en cuando a pacientes con Hipotiroidismo congénito, la cardiopatía más frecuente encontrada en ellos fue la CIA, seguida la de PCA.

Algo destacable es que, la sospecha de cardiopatía fue más por clínica y sintomatología, así como por las cardiopatías congénitas asociadas frecuentemente a pacientes con Síndrome de Down, y en ninguno de estos pacientes se realizó Tamiz cardiológico neonatal, y dicho tamizaje se establece ya como obligatorio en México desde el 1er de Junio del 2021, esto mencionado en el Diario Oficial de la Federación publicando la Reforma al artículo 61 de la Ley General de Salud.

En la detección del hipotiroidismo congénito, a todos los pacientes fue inicialmente enviado tamiz neonatal para detección de hipotiroidismo, pero dada la sospecha clínica de Síndrome de Down, se envió al mismo tiempo perfil tiroideo para así identificar oportunamente e iniciar tratamiento lo antes posible. El reporte del tamiz neonatal coincidió con los pacientes en quienes se diagnosticó un Hipotiroidismo congénito primario, iniciando tratamiento de elección que es la Levotiroxina en tiempo y forma, y solo en un paciente se llevo un mal apego a tratamiento, conllevando a complicaciones en el paciente mismo en el momento de su

hospitalización para corrección de cardiopatía. En cuanto al Hipotiroidismo congénito central, este no fue detectado mediante el Tamizaje neonatal, ya que este por lo general solo cuantifica la TSH, y debido a la alta sospecha diagnóstica de esta patología por el Síndrome asociado, se envió perfil tiroideo, mismo con el cual se dio diagnóstico al cuantificar TSH, T3 y T4 libres y totales, logrando el inicio de tratamiento oportuno. En cuanto a los diagnosticados con hipotiroidismo congénito, se realizó la diferenciación de Hipotiroidismo primario y central, con un total de 13 pacientes en el primero y 2 pacientes en el segundo.

## Conclusiones

- El porcentaje de pacientes con diagnóstico de Trisomía 21 es mayor en pacientes de género femenino.
- Los pacientes con Hipotiroidismo congénito fueron diagnosticados mediante el uso de Perfil tiroideo, debido al tiempo de espera para resultados de tamiz neonatal, así como este mismo no detectó los pacientes con Hipotiroidismo congénito central, concluyendo que solo se da diagnóstico del 86.66% por tamiz neonatal.
- El tiempo de diagnóstico de la cardiopatía congénita fue entre los 5 y 15 días de vida extrauterina.
- La Cardiopatía más frecuente en los pacientes con Trisomía 21, en el Hospital para el Niño Poblano, fue variable, ya que, en pacientes con Eutiroidismo fue más frecuente fue la Comunicación interventricular, y en pacientes con Hipotiroidismo congénito fue más frecuente la Comunicación interauricular.
- Se debe lograr la implementación de la realización de tamiz cardiológico en Unidades de 2do y 3er nivel para detección oportuna y tratamiento a tiempo.
- Al iniciar tratamiento en pacientes con Hipotiroidismo, se encontró una notable mejoría en cuanto a FEVI, así como en su Clase Funcional, contrario con lo ocurrido 1 paciente en quien no se llevó a cabo adecuadamente el tratamiento por hipotiroidismo, manifestándose en complicaciones cardíacas.

## **Glosario de Abreviaturas**

- Canal AV: Canal Auriculoventricular
- CIA: Comunicación Interauricular
- CIV: Comunicación Interventricular
- FEVI: Fracción de Eyección de Ventrículo izquierdo
- IECA: Inhibidor de Enzima convertidora de Angiotensina
- LDL: Colesterol de baja densidad (Low Density Lipoprotein)
- LT4: Levotiroxina (Hormona tiroidea sintética)
- PCA: Persistencia del conducto arterioso
- T3: Triyodotironina Libre y Total (Hormona tiroidea)
- T4: Tiroxina Libre y Total (Hormona tiroidea)
- TSH: Tirotropina (Hormona estimulante de la tiroides)

## Bibliografía:

1. J.Lirio Caseri, et.al. Protocolo de seguimiento del Síndrome de Down. Unidad de Pediatría Social: Hospital Infantil Niño Jesús. Barcelona. 2014. Pp 539 – 549. 2014. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii08/04/539-549.pdf>. (26 Febrero del 2021)
2. Nilda Espinola Zavaleta, et. Al. Cardiopatías congénitas en el Síndrome de Down en Población residente de la Ciudad de México”. Centro médico ABC. Pp 172-175. Septiembre, 2015. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015/bc153c.pdf>. (26 de Febrero del 2021)
3. Marlen Rivero G. et. Al. Hipotiroidismo primario en pacientes con Síndrome de Down. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”, La Habana, Cuba. 2012. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312012000200004](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000200004). (02 de Marzo del 2021)
4. Miguel A. Ruz-Montes, et.al. Cardiopatías congénitas más frecuentes en niños con Síndrome de Down. Cardiología, ClínicaVID, Medellín, Colombia. Pp. 66 – 69. 2016. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcca/v24n1/0120-5633-rcca-24-01-00066.pdf>. (06 de marzo del 2021)
5. Gustavo Jared Quintana, et al. Alteraciones cardiovasculares asociadas a hipotiroidismo clínico y subclínico. Universidad Nacional Autónoma de

Honduras. 2020.

Disponibile en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-7432020000100008&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?pid=S1817-7432020000100008&script=sci_arttext). (06 de Marzo del 2021)

6. Diaz-Cuellar S, et al. Genómica del Síndrome de Down. Artículo de revisión. Acta Pediátrica, México, 2016. Pp 289 0. (06 de Marzo del 2021)
7. De Rubens Figueroa, Del Pazzo Magaña Blanca, et. Al. Malformaciones cardiacas en los niños con Síndrome de Down. Instituto Nacional de Pediatría, Médico, Df. Revista Española de Cardiología 2003, 56 (9): 894-9. (18 de Abril del 2022).
8. Cammarata-Scalisi, Araque Dianora, et al. Alteraciones cardiacas en el Síndrome de Down. Unidad de Genética Médica. Universidad de Los Andes, Mérida – Venezuela. Pediatría, Panamá, 2014; 43 (1): 18 – 22. Disponible en : <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/01/848817/201443118-22.pdf>. (28 de Abril del 2022)
9. Castillo Lam José Eduardo, Elías Aduato Oscar Eduardo, et al. Cardiopatías congénitas asociadas a los Síndromes cromosómicos más prevalentes: revisión de la literatura. Archivo Perú. Cirugía cardiovascular. Lima, Perú, 2021; 2 (3): 187 – 195. (12 de Mayo del 2022)
10. Reuf Kassif Lerner, et al. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction: Combination, Association and Implication, Review Article. World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery 2019, Vol. 10(5), 604 – 615. Congenital Heart Disease and Thyroid Dysfunction:



Combination, Association, and Implication - Reut Kassif Lerner, Noah Gruber, Uri Pollak, 2019 (sagepub.com) (09 de Junio de 2022).

11. E. Passeri, M. Frigerio, et al, Increased Risk for Non – Autoimmune Hypothyroidism in Young patients with congenital Heart Defects. Endocrinology and Diabetology Unit. Milan, Italy, July, 2010, 96 (7): E1115 – E1119. (09 de Junio del 2022)
12. Jesús De Rubens-Figueroa, et al. Tamizaje neonatal cardiaco en México, una herramienta para el diagnóstico temprano de cardiopatías críticas. Gaceta médica de México. Enero, 2022; 158: 67-71. (15 de Junio del 2022)
13. Aleida Rivera Hernández, et. Al. Actualización en hipotiroidismo congénito: Etiología, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento. Departamento de Endocrinología Pediátrica, Centro médico Nacional. Revista Mexicana de Pediatría. Ciudad de México. Vol. 85, N°1, Enero-Febrero 2018. Pp 34-40. (18 de Junio del 2022).
14. Castilla Peón María Fernanda. Hipotiroidismo congénito. Boletín Médico Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, DF. 2015; 72 (2): 140 – 148. (19 de Junio del 2022).
15. Myung K. Park. Cardiología Pediátrica. Edición en Español de la Quinta edición de la obra original en inglés Pediatric Cardiology For Practitioners. 2008, Elsevir, España, S,L. Pp: 145 – 157. (16 de Agosto del 2022).