

Detección de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down en un hospital pediátrico de referencia de la República Dominicana, enero 2019 - enero 2024

Detection of hypothyroidism in patients with Down Syndrome in the Pediatric Reference Hospital of the Dominican Republic, January 2019 - January 2024

Bismarcks Alexander De los Santos Tapia¹ • María Mercedes Morales²

Michael Alexander Pilier Matos³ • Luz Ynmaculada Herrera Brito⁴

Massiel Carolina Morales González⁵

Cómo citar: De los Santos Tapia BA, Morales MM, Pilier Matos MA, Herrera Brito LY, Morales González MC. Detección de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down en un hospital pediátrico de referencia de la República Dominicana, enero 2019 - enero 2024. ADOPA. 2024;2(3):37-49. Disponible en: <https://adopa.pediatriadominicana.org/index.php/adopa/article/view/46>

Resumen

Introducción: el hipotiroidismo es la endocrinopatía más frecuente en pacientes con síndrome de Down, con una prevalencia estimada del 30 al 40 %. Debe realizarse un diagnóstico oportuno, de no ser así, condiciona al paciente a presentar una mayor discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento y complicaciones cardiovasculares.

¹ Médico General. Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). Santo Domingo, República Dominicana. ORCID: 0009-0002-9441-0678 • Correo-e: bismarcks16163030@gmail.com

² Médico General. Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). ORCID: 0009-0001-2585-901X • Correo-e: mariiamoralesp3@gmail.com

³ Médico General. Universidad Autónoma de Santo Domingo (UASD). ORCID: 0009-0004-8734-5147 • Correo-e: maicol.alex360@gmail.com

⁴ Médico Ayudante de Pediatría. Hospital Robert Reid Cabral. ORCID: 0000-0002-3581-4827 • Correo-e: draluzherrera@gmail.com

⁵ Pediatra Genetista. Gerente Unidad de Genética. Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. ORCID: 0009-0008-7833-1594 • Correo-e: genomassiel@gmail.com

Objetivo: la finalidad de esta investigación fue establecer la detección del hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down en la Unidad de Genética del Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral, enero 2019 - enero 2024.

Material y método: se realizó un estudio de carácter descriptivo, retrospectivo y de corte transversal, con una población de 291 pacientes. La técnica empleada en la investigación fue un formulario de registro de datos que contenía las variables, manejado por los investigadores del presente estudio y empleado en aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Conclusiones: la detección del hipotiroidismo se realizó en 35 pacientes de los 291 con síndrome de Down estudiados (12,02 %). Todos los casos tenían edades comprendidas entre 6 meses a 5 años. El hipotiroidismo congénito fue el tipo más frecuente diagnosticado con 18 casos (51,43 %). Las principales manifestaciones clínicas fueron: macroglosia con 24 casos (68.57 %) y fontanelas mayores de 5 mm en 8 casos (22.86 %) y asintomáticos en 9 casos (25.71 %). 30 pacientes (85.71 %) no presentaron historia familiar de enfermedad tiroidea y solo 5 pacientes (14.29 %) contaban con antecedentes familiares de enfermedad tiroidea. El sexo más frecuente fue el masculino, en 22 pacientes (62.86 %).

Palabras clave: hipotiroidismo congénito; síndrome de Down; genética; endocrinopatía; detección.

Abstract

Introduction: Hypothyroidism is the most common endocrinopathy in patients with Down Syndrome, with an estimated prevalence of 30 to 40%. A timely diagnosis must be made, otherwise the patient will experience greater intellectual disability, growth retardation, and cardiovascular complications.

Objective: The purpose of this research was to establish the detection of hypothyroidism in patients with Down Syndrome in the Genetics Unit of the Dr. Robert Reid Cabral Pediatric Hospital, January 2019 - January 2024.

Material and method: The type of study carried out was descriptive, retrospective and cross-sectional, with a population of 291 patients. The technique used in the research was a data recording form that contained the variables, managed by the researchers of this study and used in those patients who met the inclusion criteria.

Conclusions: Hypothyroidism was detected in 35 patients of the 291 with Down syndrome studied (12.02%). All cases ranged in age from 6 months to 5 years. Congenital hypothyroidism was the most common type diagnosed with 18 cases (51.43%). The main clinical manifestations were: macroglossia with 24 cases (68.57%) and fontanelles larger than 5 mm in 8 cases (22.86%) and asymptomatic in 9 cases (25.71%). 30 patients (85.71%) did not have a family history of thyroid disease and only 5 patients (14.29%) had a family history of thyroid disease. The most frequent sex was male, in 22 patients (62.86%).

Keywords: congenital hypothyroidism; Down Syndrome; genetics; endocrinopathy; detection.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es una trisomía de los cromosomas autosomas, específicamente del par de cromosomas 21; lo que se traduce en un total de 47 cromosomas en el cariotipo. Esta alteración cromosómica es la más frecuente en nacidos vivos y está vinculada a discapacidad intelectual de grado variable, dismorfismo facial característico y anomalías congénitas múltiples¹.

El hipotiroidismo es una enfermedad endocrinológica que posee una prevalencia en pacientes pediátricos de 1-2 % y es la más frecuente en el síndrome de Down, está presente en un 20 a 48 % de estos pacientes, y puede seguir aumentando este valor en la primera infancia hasta en un 80-90 %; correspondiendo esta endocrinopatía a la primera causa de discapacidad intelectual prevenible. Se trata de una patología de diagnóstico tardío debido a que sus síntomas son leves e inespecíficos, lo que deja en evidencia la importancia de su diagnóstico precoz². La existencia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down aumenta la morbimortalidad de estos pacientes presentando alteraciones sistémicas, especialmente trastornos cardiovasculares, gastrointestinales y mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, disminuyendo así la esperanza de vida³.

La incidencia en América Latina es de 36.01 por cada 100 000 nacidos vivos, y en el Ecuador es de aproximadamente de 15.88 por 100 000 nacidos vivos. En Argentina, entre 2009 y 2015 se presentaron un total de 2 344 casos de SD, dando una prevalencia de 17.26/10 000. La República Dominicana posee una tasa de nacimientos promedio de 19/1 000 habitantes (Banco Mundial), con estos datos podemos estimar que en la República Dominicana nacen cada año de 40 a 60 recién nacidos con hipotiroidismo⁴.

En el desarrollo de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down inciden diversos factores que predisponen al desarrollo de esta disfunción tiroidea, donde la edad materna no solo aumenta el riesgo del desarrollo de síndrome de Down, sino también la probabilidad de que se presente hipotiroidismo⁵.

En el país se han realizado esfuerzos con el propósito de dar una respuesta a esta problemática, y es por esto que se ha desarrollado el Protocolo de Atención al Neonato con Hipotiroidismo Congénito, con la finalidad no solo de resaltar la importancia del cribado oportuno de esta entidad en la población pediátrica, sobre todo con síndrome de Down, sino además para la prevención de las

complicaciones y el manejo oportuno de los pacientes. El retraso psicomotor y déficit cognitivo son de las complicaciones con mayor impacto en la calidad de vida de estos pacientes y de sus familiares, representando esto una dificultad para la inserción en la sociedad, donde estos pacientes ameritan un mayor cuidado por sus familiares y gastos elevados en atención⁶.

La detección precoz del hipotiroidismo puede ser más desafiante en niños con síndrome de Down debido a las características clínicas y a la presencia de otras comorbilidades que pueden enmascarar la sintomatología⁶. Esta investigación permite constatar la importancia de la realización del cribado neonatal de las hormonas tiroideas como una pieza infaltable en el diagnóstico, y como este permite un abordaje y tratamiento oportuno para prevenir las complicaciones de un hipotiroidismo no tratado y su impacto en el desarrollo cognitivo y físico.

Por consiguiente, los resultados de esta investigación representan una fuente útil para la formación y sensibilización de la comunidad y los profesionales de la salud sobre la necesidad de desarrollar estrategias específicas acerca de la detección, tratamiento y seguimiento del hipotiroidismo, adaptadas a las necesidades únicas de estos niños. De igual manera, contribuye al conocimiento científico con respecto al hipotiroidismo en los pacientes con síndrome de Down en la República Dominicana y su efecto en el bienestar general de estos pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional de carácter descriptivo, retrospectivo y de corte transversal con el propósito de establecer la detección de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down.

El universo estuvo conformado por 291 pacientes con diagnóstico de síndrome de Down durante el período enero 2019 – enero 2024 en la Unidad de Genética del Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral, de los cuales se obtuvo una muestra de 35, conformada por una representación de estos pacientes pediátricos con diagnóstico de hipotiroidismo, donde el tipo de muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Los criterios de inclusión considerados fueron los siguientes:

- Pacientes pediátricos con síndrome de Down diagnosticados con hipotiroidismo cuyas edades estén comprendidas entre 6 meses y 16 años.

- De ambos sexos.
- Pacientes con síndrome de Down que tengan diagnóstico de hipotiroidismo durante el período de investigación.
- Pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo referidos desde otro centro de atención.

Los criterios de exclusión considerados fueron los siguientes:

- Expedientes clínicos ilegibles.
- Expedientes incompletos y que no tengan número de identificación.

Dentro de la técnica que se utilizó para la aplicación del método de recolección de datos estuvo la observación y un formulario de registro de datos que fue manejado por los investigadores de este estudio. Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos, que luego se organizó en función de cada variable en el programa de Microsoft Office Excel; estos hallazgos fueron procesados para la obtención de resultados estadísticos, que posteriormente fueron representados mediante cuadros y gráficos de barra y pastel.

Resultados

Se recibieron en la Unidad de Genética del Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral 291 pacientes con síndrome de Down en el período enero 2019 - enero 2024, de los cuales 35 recibieron el diagnóstico de hipotiroidismo, lo que corresponde a un 12.02 % de hipotiroidismo en los pacientes con síndrome de Down (véase Figura 1).

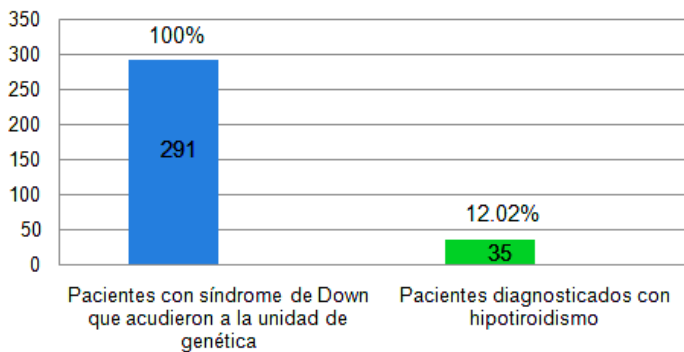


Figura 1. Detección de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

En la muestra estudiada, el intervalo de edad más frecuente en el que se hizo el diagnóstico de hipotiroidismo fue de 6 meses a 5 años. Referente al sexo de estos pacientes con hipotiroidismo y síndrome de Down, fue predominante el sexo masculino con un 62,86 % correspondiente a 22 casos (véase Figura 2).

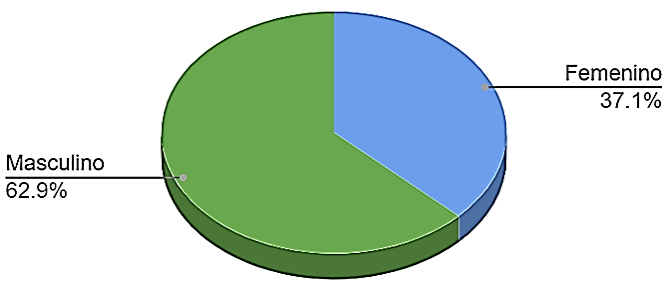


Figura 2. Distribución por sexo de los pacientes con hipotiroidismo en síndrome de Down.

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

En cuanto a la presentación clínica, las principales manifestaciones de los pacientes al momento de hacer el diagnóstico fueron la macroglosia en un 68.57 % y la fontanela posterior mayor a 5 mm en un 22.86 %, destacando que un 25.71 % de los pacientes se encontraban asintomáticos (véase Tabla 1).

Tabla 1. Frecuencia de manifestaciones clínicas

Manifestaciones clínicas	Frecuencia	Porcentaje
Facie típica	6	17.14%
Macroglosia	24	68.57%
Constipación	6	17.14%
Piel seca	5	14.29%
Piel moteada	4	11.43%
Fontanela posterior mayor de 5 mm	8	22.86%
Hernia umbilical	3	8.57%
Asintomáticos	9	25.71%
Otros	6	17.14%

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

En la mayoría de los pacientes, el tipo de hipotiroidismo diagnosticado fue el hipotiroidismo congénito, con 18 casos, constituyendo un 51,43 % (véase Figura 3).

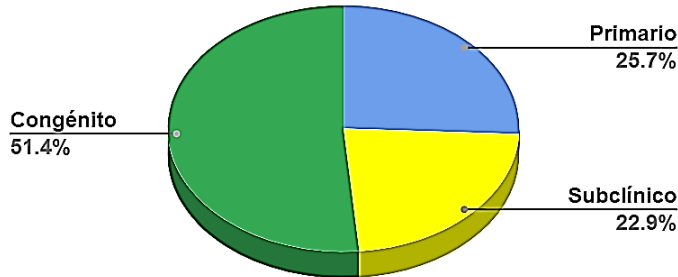


Figura 3. Tipo de hipotiroidismo detectado en los pacientes con síndrome de Down

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

Las edades maternas tuvieron una triple igualdad en los rangos de 31-35, 36-40 y 41-45 años, con 8 casos en cada rango.

Los antecedentes familiares de enfermedad tiroidea fueron muy escasos, 30 casos equivalente al 85.71 % no contaban con antecedentes y solo el 14.29 % casos presentaron alguna historia familiar de enfermedad tiroidea (véase Figura 4).

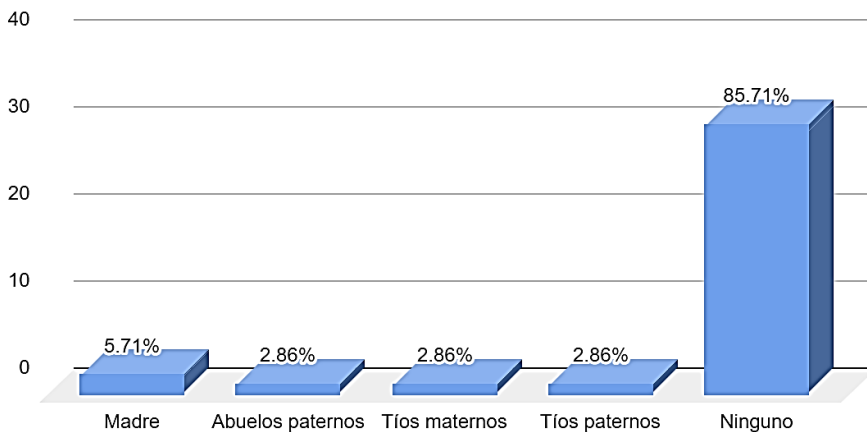


Figura 4. Antecedentes familiares de enfermedad tiroidea

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

Las pruebas de función tiroidea fueron la principal herramienta usada para el diagnóstico; empleada en el 100 % de los casos. Fue tomado como parámetro de hipotiroidismo los niveles elevados de TSH y los niveles disminuidos en su gran mayoría o normales de T4 libre y T3. Ninguno de los 35 pacientes contaba con pruebas de imágenes tiroideas para la realización del diagnóstico.

El principal tratamiento utilizado en el 91.43 % de los pacientes, correspondiente a 33 casos, fue la levotiroxina, mientras que 3 pacientes (8.57 %) no recibieron ningún tratamiento (véase Figura 5).

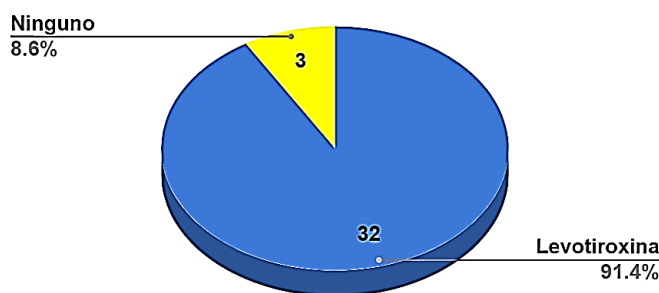


Figura 5. Tratamiento prescrito

Fuente: Unidad Genética Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral.

Discusión

La información obtenida como producto de esta investigación arrojó que el hipotiroidismo asociado a síndrome de Down es un problema con apreciable presencia en la República Dominicana; con un total de 35 casos identificados, siendo esto el 12.02 % de pacientes, en su totalidad menores de 6 años, que se recibieron en la unidad de genética del Hospital Pediátrico Dr. Robert Reid Cabral en el periodo enero 2019 - enero 2024. Los hallazgos de este trabajo de investigación son similares a los reportados por otros investigadores a nivel nacional, como Mariella Cedano, quien en su estudio señaló que el diagnóstico de hipotiroidismo se hizo en edades muy tempranas, la macroglosia fue la principal manifestación clínica y la medición de la TSH se le realizó al 100 % de los pacientes⁷; de igual modo con los resultados obtenidos por Katlin De La Rosa Poueriet en su estudio realizado en el Hospital Pediátrico Dr. Hugo Mendoza en Santo Domingo, República Dominicana, cuyo resultado fue de 23.2 %⁸.

Identificamos que en el 62.85 % de los casos, el sexo más afectado fue el masculino, frente al 37.14 % del femenino; estos resultados contrastan con los alcanzados por José Hernández Rodríguez en su estudio realizado en La Habana, donde existe una correlación 4:1 por el sexo femenino frente al masculino⁹. A su vez, también se identificó que el 100 % de los niños afectados tenían una edad menor a los 5 años, valor que es muy parecido al alcanzado por el mismo investigador José Hernández Rodríguez donde señala que existe una predominancia en la presencia de alteraciones tiroideas en recién nacidos de 1/2000 recién nacidos vivos⁹.

Las manifestaciones clínicas identificadas con mayor frecuencia fueron la macroglosia, en un 68.57 %, seguida de las fontanelas posteriores mayor a 5 mm, en un 22.86 %, y la facie típica, en un 17.14 %; datos similares a los encontrados por Astrid Yovani Ordaz Álvarez, la cual señala la importancia de estos indicadores clínicos y su relevancia en la tabla del “índice clínico de Letarte” para el diagnóstico de hipotiroidismo¹⁰.

A su vez, el tipo de hipotiroidismo más frecuente correspondió al hipotiroidismo congénito, en un 51.43 % de los casos observados, acompañado por el hipotiroidismo primario, en un 25.71 % de los casos, y el subclínico, en un 22.86 %. Estos valores se contrastan con los expresados por Ana Laura Bahena García en Argentina, la cual obtuvo unos valores de hipotiroidismo primario de 68 %¹¹.

En relación con la edad materna, hubo cierto grado de homogeneidad entre estas, con un 22.86 % en las edades de 31-35 años, 22.86 % en las de 36-40 años y otro 22.86 % de 41-45 años, por debajo de estos porcentajes estaban las madres de 26-30 años con un 20 %. Estos valores se ven muy relacionados a los expresados por Javier Martini en Buenos Aires, Argentina, quien identificó un valor de 51.5 % de madres mayores de 35 años y otro 48.5 % en aquellas menores, pero cercanas a los 35 años⁴.

Con respecto a los antecedentes familiares patológicos, la madre fue el familiar más afectado con relación a enfermedades de la glándula tiroides, con un total de 5.71 % de casos registrados, seguidos por los abuelos paternos, abuelos maternos y hermanos de los pacientes con un 2.86 % cada uno. Cabe señalar que estos resultados se relacionan a los estudiados por Delia Marlene López Domínguez en Ecuador, quien resaltó una paciente con alteración tiroidea que además tenía una madre con historia de hipotiroidismo y enfermedad de

Hashimoto y que también afecta a dos generaciones filiales que anteceden a la paciente¹².

En cuanto al tamizaje hormonal, se pudo observar en los casos estudiados de hipotiroidismo que los valores de TSH se encontraban por encima de 4.780 ng/dL en un 83 % de los casos, la T4 libre por debajo de 3.20 ug/dL en un 94 % de los casos y la T3 libre en un rango promedio de 0.60 - 1.81 ng/mL en el 57 % de los casos. La importancia de los datos anteriormente expuestos con relación al hipotiroidismo se ven fundamentados por los ya expuestos por Yanni Zhang en China, quien refiere que el cribado neonatal es una técnica muy importante que ayuda a identificar alteraciones tiroideas y a ofrecer un tratamiento temprano, incluso resalta los valores de TSH entre 8-9 mU/L, valor por encima de lo normal¹³. Por otro lado, según el estudio expuesto por Raquel Yahyaoui en España, sus pacientes presentaban una TSH mayor a 7.3 mU/mL en sus neonatos tras 48 horas de haber nacido¹⁴.

Con relación a los estudios de imagen de evaluación tiroidea, podemos señalar que ninguno de los 35 pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo tuvo una evaluación por ultrasonografía tiroidea, gammagrafía tiroidea o cualquier otro tipo de estudio de imagen relacionado a la glándula tiroides. Esta información contrasta directamente con las aseveraciones de Débora Cristina Bocaranda Jiménez en Venezuela, quien expone que el ultrasonido es considerado uno de los mejores métodos para identificar alteraciones anatómicas de la glándula tiroides por déficit de yodo¹⁵.

Con respecto al tratamiento, se puede señalar que en un 91.43 % de los casos se empleó la Levotiroxina como tratamiento ante el hipotiroidismo, mientras que el 8.57 % de los casos no tuvo tratamiento, en consonancia con lo publicado por José Efraín Gómez Manzanares en la Habana, Cuba, quien señala que la levotiroxina es un medicamento sintético importante que se emplea desde 1952 para el tratamiento del hipotiroidismo y que incluso hoy en día la Sociedad Americana de la Tiroides sigue recomendando su uso¹⁶.

Conclusiones

El síndrome de Down es la aneuploidía más frecuente en nacidos vivos y la principal causa de discapacidad intelectual de etiología cromosómica en niños y niñas. En estos pacientes, el hipotiroidismo es el trastorno metabólico más común.

No existen suficientes evidencias científicas que establezcan con certeza las causas de esta endocrinopatía en los pacientes con trisomía 21, pero sí sobre su estrecha asociación, manifestaciones y complicaciones.

Enfatizamos con este estudio la importancia del tamizaje neonatal metabólico y el seguimiento longitudinal de estos pacientes, promoviendo a la detección temprana del hipotiroidismo en los pacientes con síndrome de Down; mejorando su calidad de vida y pronóstico.

Referencias

1. Cammarata Scalisi F, González S, Álvarez Nava F. Síndrome metabólico en el síndrome de Down. *Rev Soc Venez Endocrinol Metab* [Internet]. 2019;14(2):96-106. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102016000200002
2. Flores-Arizmendi KA, Vargas-Robledo TT, Eguiarte-Díaz G, et al. Seguimiento médico de los niños con síndrome de Down. *Acta Pediatr Mex*. 2021;42(3):142-8. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=100207>
3. Amr NH. Trastornos de la tiroides en sujetos con síndrome de Down: una actualización. *Acta Bio Medica : Atenei Parmensis* [Internet]. 2018;89(1):132. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.23750/abm.v89i1.7120>
4. Martini J, Bidondo MP, Duarte S, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. *Salud Colect* [Internet]. 2019 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/scol/2019.v15/e1863/>
5. Machado Velásquez DJ, Villada Ochoa OA. Factores sociales y clínicos asociados con el diagnóstico temprano de hipotiroidismo en el síndrome de Down. *Iatreia* [Internet]. 2021 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S012107932021000300216&script=sci_arttext
6. Salud Pública M. Protocolo de atención a neonatos con hipotiroidismo congénito [Internet]. República Dominicana; 2019 [citado el 2 de abril de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.msp.gob.do/handle/123456789/1518>

7. Cedano M, Díaz A, Almánzar R, Rosario A. Perfil clínico del hipotiroidismo congénito en pacientes menores de 13 años. Consulta de endocrinología pediátrica, Hospital Infantil Dr. Robert Reid Cabral. Julio-diciembre 2017. Dialnet [Internet]. 2020 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7692706>
8. De La Rosa Poueriet K, Servalle Mella AI, Mercedes BB. Caracterización y prevalencia de comorbilidades en pacientes pediátricos con Síndrome de Down de República Dominicana. Gene Clin Genom [Internet]. 2024;2(1):3-7. Disponible en: <https://www.geneticalatam.com/index.php/ggcl/article/view/2324>
9. Hernández Rodríguez J. Elementos básicos para el diagnóstico y manejo terapéutico del hipotiroidismo primario en el paciente adulto. Rev Cuba Med Gen Integral [Internet]. 2022;38(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252022000400012&script=sci_arttext&tlng=en
10. Álvarez AY. Prevalencia de hipotiroidismo en pacientes con síndrome de Down, de la consulta externa del Hospital Infantil Del Estado de México, en el periodo comprendido entre 2017-2019. [Internet]. [Toluca Estado de México]: Universidad Autónoma del Estado de México; 2021 [citado el 2 de junio de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.11799/110936>
11. Bahena García AL, Elizondo Benet S, Arriaga Cázares HE, Garza Fuentes S. Tiroiditis de Hashimoto: manifestaciones clínicas, bioquímicas y su asociación con enfermedades autoinmunes y no autoinmunes. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2023;25:137-44. Disponible en: <https://pap.es/articulo/13963/tiroiditis-de-hashimoto-manifestaciones-clinicas-bioquimicas-y-su-asociacion-con-enfermedades-autoinmunes-y-no-autoinmunes>
12. López Domínguez DM, Pico Martínez AO, Rodríguez Acurio AM, Viteri Rodríguez JA. Factores hereditarios en el hipotiroidismo congénito y tiroiditis de Hashimoto, a propósito de un caso. Univ y Soc [Internet]. 2021;13(6):531-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2218-36202021000600531
13. Zhang Y, Yang Y, Mu H, Chen J, Jian J. Cribado neonatal de hipotiroidismo congénito: estudio observacional de 13 años. An Pediatr (Barc) [Internet]. 2020;93(1):50-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.06.015>

14. Yahyaoui R, Jiménez Machado R, López Sigüero JP. Propuesta de pauta en el cribado neonatal de hipotiroidismo congénito en grandes prematuros. *An Pediatr (Barc)* [Internet]. 2020;92(1):46-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.01.021>
15. Bocaranda Jiménez D, Padrón Sanabria J. Vista de Correlación ultrasonográfica entre volumen tiroideo y Ti-rads estudio prospectivo. *Rev ven de cirugía* [Internet]. 2023 [citado el 2 de junio de 2024]. Disponible en: <https://revistavenezolanadecirugia.com/index.php/revista/article/view/498/650>
16. Gómez Manzanares JE, Infante Amoros AL, Argüelles Zayas A del C, Durán Llivisaca DM, Turcios Tristá SE. Obtener un mejor tratamiento para el paciente con hipotiroidismo. *Rev cubana Med* [Internet]. 2023 [citado 1 de abril de 2024]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232023000100012
17. Quiralte Cairols A, Quiles A, Villarroya J, Roda J, Bermúdez J, Fernández Delgado R. Hipotiroidismo subclínico y síndrome de Down: la necesidad de una actitud expectante en niños y adolescentes. *Medicina General y de Familia. Soc Esp Med Gen Fam* [Internet]. 2024 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://mgyf.org/hipotiroidismo-subclinico-y-sindrome-de-down-la-necesidad-de-una-actitud-expectante-en-ninos-y-adolescentes/>
18. Corona Rivera JR, Andrade Romo TO, Aguirre Salas LM, Bobadilla-Morales L, Aranda-Sánchez CI, Corona-Rivera A, et al. Historia familiar de enfermedad tiroidea y riesgo de hipotiroidismo congénito en neonatos con síndrome de Down. *Gac Med Mex* [Internet]. 2021 [citado el 17 de marzo de 2024]. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S0016-38132021000200140&script=sci_arttext