

# ¿Son aplicables los criterios analíticos generales para definir el hipotiroidismo en personas con síndrome de Down?

F. García-España<sup>1</sup>, I. Gómez-Villegas<sup>2</sup>, M. Perán<sup>3</sup>, F. Sánchez-Jiménez<sup>3</sup>, S. Perán<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Sección de Epidemiología. Delegación de Salud de Málaga. <sup>2</sup>Servicio de Farmacia. Hospital Universitario «Virgen de la Victoria». Málaga. <sup>3</sup>Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad de Jaén.

<sup>4</sup>Departamento de Bioquímica. Facultad de Medicina. Universidad de Málaga

## Resumen

Las diversas series publicadas sobre la prevalencia de las alteraciones tiroideas en las personas con síndrome de Down (SD) muestran una gran dispersión de resultados, aunque todas coinciden en señalar una frecuencia mayor que en la población general. La causa de estas diferencias puede que dependa del método de selección de la muestra. En este trabajo se estudia una población sana de adolescentes con SD, perteneciente a la Asociación de Málaga, seleccionada aleatoriamente, al margen del circuito asistencial. Al valorar la tirotrópina (TSH) como parámetro bioquímico para definir la función tiroidea, resulta que la media de la distribución de la población con SD estudiada se sitúa 2 desviaciones estándar por encima de la población general. Estos datos muestran que son dos poblaciones diferentes, por lo que sería necesario definir los criterios de normalidad e hipotiroidismo subclínico, dudoso o patológico, y proponer nuevas pautas para iniciar el tratamiento.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Síndrome de Down, hipotiroidismo, diagnóstico, epidemiología

## Introducción

Las personas con síndrome de Down (SD) manifiestan alteraciones en la función tiroidea con mayor frecuencia que la población general<sup>1-6</sup> y, entre ellas, el hipotiroidismo es la patología endocrinológica que tiene mayor prevalencia.

El hipotiroidismo afecta a un 10-54% de los pacientes con SD. Se diagnostica, en la mayoría de los casos, como hipotiroidismo subclínico, según los criterios clásicos utilizados en clínica basados en el nivel de tirotrópina (u hormona estimulante de la tiroides [TSH]) en suero, y suele estar asociado a alteraciones de la inmunidad. Se ha encontrado una incidencia de patología autoinmune hasta 4 veces superior a la de la población general, y esta relación, que se incrementa con la edad, es más acusada por encima de los 25 años<sup>7</sup>.

## Abstract

*Title:* Are suitable general clinic criteria for defining hypothyroidism in people with Down syndrome?

Studies on the prevalence of thyroid disorders in people with Down syndrome (DS) show a wide dispersion of results. However, most of these studies agree in indicating a greater frequency than in the general population. The cause of these differences may depend on the method of sample selection. In this work we studied a healthy population of adolescents with DS of the Association of Málaga, selected randomly and regardless of the medical care. Mean TSH distribution, used here as a tool to define the biochemical thyroid function of the studied DS population, was two standard deviation higher than the mean for the general population. These data show that in terms of TSH the DS population is a distinct population with respect to the general population. This clearly indicates that it would be necessary to identify and define new criteria to establish what is normal, subclinical hypothyroidism, borderline or pathological, and to propose new treatment guide.

©2014 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Down syndrome, hypothyroidism, diagnosis, epidemiology

El hipertiroidismo es menos frecuente (<3%) y suele estar relacionado con problemas autoinmunes (enfermedad de Graves-Basedow)<sup>8</sup>. También puede ser transitorio (hashitoxicosis) debido a una tiroiditis autoinmune, sobre todo en niños cercanos a la pubertad, como paso previo al hipotiroidismo.

La prevalencia del hipotiroidismo en pacientes con SD se ha calculado, en estimaciones más precisas, en un 30-40%<sup>1,9</sup>, y se sitúa en un 80-90% durante la primera infancia<sup>9,10</sup>. Algunas series clínicas recientes publicadas en España establecen la prevalencia de hipotiroidismo clínico o subclínico en un 20-38% en los pacientes con SD<sup>11,12</sup>.

La causa de la variabilidad en la prevalencia de hipotiroidismo en los pacientes con SD reflejada en la bibliografía puede que dependa no sólo de los distintos niveles de corte del valor de la

TSH, sino también del método de selección de la muestra. En este trabajo se estudia una población de adolescentes con SD, perteneciente a la Asociación de Málaga, elegida de forma aleatoria, al margen del circuito asistencial.

## Sujetos y métodos

### Diseño

Se trata de un estudio observacional de tipo transversal, y forma parte de la Memoria de tesis doctoral sobre alimentación y SD. Se comunicaron algunos datos previos en la reunión celebrada en Santander sobre SD, «Biología, desarrollo y educación: nuevas perspectivas»<sup>13</sup>.

### Población estudiada

El universo del que se extrajo la muestra fue la población con SD de la provincia de Málaga. La unidad de análisis la constituyeron 157 sujetos con edades comprendidas entre 5 y 30 años. La muestra estudiada estuvo compuesta por 60 personas con SD: 27 (45%) hombres y 33 (55%) mujeres, con una media de edad de 15,5 años (rango: 5-29; 25%= 11, Med= 15 y 75%= 21). En el momento del estudio la media para los hombres era de 14,9 ± 13,42 y para las mujeres de 16 ± 12,1.

La selección se realizó mediante muestreo aleatorio simple de un listado de la Asociación XXI Síndrome de Down de Málaga. La tasa de no respuesta fue del 5,7%. El tamaño muestral se calculó para un error  $\alpha= 0,05$  y una precisión del 10%. La Asociación de la que se tomó la muestra representa a más del 50% de la provincia de menores de 15 años, si se calcula mediante la estimación de prevalencias con nacidos vivos y la incidencia de SD. No obstante, es posible que sea algo mayor, ya que esta población presenta una mortalidad más elevada, debido a procesos específicos con una alta mortalidad (leucemias y otros procesos relacionados con alteraciones de la inmunidad y del siste-

Grupos de edad (años)	Hombres n (%)	Mujeres n (%)	Total n (%)
5-9	6 (22)	5 (15)	11 (18)
10-14	8 (30)	10 (30)	18 (30)
15-19	6 (22)	7 (21)	13 (22)
20-24	3 (11)	8 (24)	11 (18)
25-29	4 (15)	3 (9)	7 (12)
Total	27 (45)	33 (55)	60 (100)

ma cardiovascular). No se han realizado restricciones salvo para las edades extremas: los menores de 5 años, ya que esta comunicación forma parte de un estudio sobre nutrición y hábitos alimentarios en personas con SD, por lo que se estimó necesario que ya tuviesen una alimentación completa establecida, y los mayores de 30 años, excluidos del estudio dada su baja representatividad en el conjunto de la población (tabla 1).

El análisis estadístico<sup>14-17</sup> se ha efectuado con el paquete informático Epi Info 2000 y la calculadora estadística Open-Epi<sup>18,19</sup>. Se realizó un estudio descriptivo de la población seleccionada mediante el análisis de la varianza y la comparación de medias con la prueba de la t de Student entre la población con SD y un grupo control de una muestra del estudio Pizarra, un ensayo transversal y de cohortes<sup>20,21</sup> del que se han obtenido los valores de referencia.

La TSH se midió en el mismo laboratorio, por los mismos técnicos y con el mismo aparataje que el citado estudio Pizarra, por quimioluminiscencia en un autoanalizador ACS 180 Plus (Ciba-Corning, Medfield, MA). El cociente de variación intraensayo fue del 4,8%, y el interensayo del 9,8%.

	Tamaño muestral	Media	DE	EE		
Muestra del estudio Pizarra	140	1,66	0,88			
Muestra del estudio S. Down	60	5,848	3,28			
IC del 95%						
	t	df	p <sup>1</sup>	Diferencia de medias	Límite inferior	Límite superior
Varianzas iguales	14,0168	198	0,00000000000000222045	4,188	3,5988	4,7772
Varianzas distintas	9,74117	63	0,0000000000000345279	4,188	3,32885	5,04715
	Estadístico F	Df (numerador, denominador)	p <sup>1</sup>			
Test para igualdad de varianzas <sup>2</sup>	13.8926	59,139	0,00000000000000444089			

<sup>1</sup>Valor de p bilateral.  
<sup>2</sup>Hartley's f test para la igualdad de varianzas.  
 DE: desviación estándar; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; TSH: tirotrópina.  
 El estadístico del test de igualdad de varianzas muestra que cae en la zona de rechazo de la H<sub>0</sub>, por lo que es de aplicación la comparación de medias para varianzas distintas, y esta diferencia es estadísticamente significativa.

TABLA 3

**Comparación de medias entre la TSH de la muestra poblacional de Pizarra y la población normotiroidea del estudio S. Down. Test de la t para dos muestras independientes**

	Tamaño muestral	Media	DE	EE		
Muestra del estudio Pizarra	140	1,66	0,88			
Down normotiroideo	23	3,116	1,32			
IC del 95%						
Resultados	Estadístico F	df	p <sup>1</sup>	Diferencia de medias	Límite inferior	Límite superior
Varianzas iguales	6,79626	161	0,00000000198089	1,456	1,03293	1,87907
Varianzas distintas	5,10679	25	0,0000282791	1,456	0,8688	2,0432
	Estadístico F	df (numerador, denominador)		p <sup>1</sup>		
Test para igualdad de varianzas <sup>2</sup>	2,25	22,139		0,00490327		

<sup>1</sup>Valor de p bilateral.<sup>2</sup>Hartley's f test para igualdad de varianzas.

DE: desviación estándar; EE: error estándar; IC: intervalo de confianza; TSH: tirotopina.

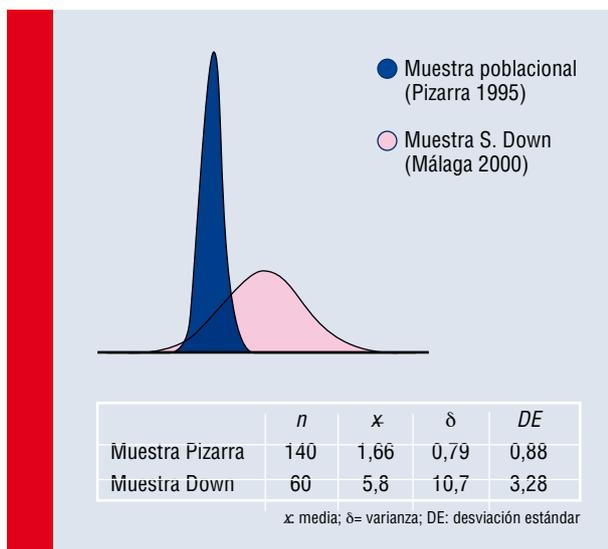
Para la comparación de medias en este caso, se han excluido de la población con síndrome de Down los individuos cuyos valores de TSH fueran inferiores a 0,1 µU/mL o superiores a 4,99 µU/mL. El estadístico del test de igualdad de varianzas muestra que cae en la zona de rechazo de la H<sub>0</sub>, por lo que es de aplicación la comparación de medias para varianzas distintas, manteniéndose esta diferencia estadísticamente significativa.

Figura 1. Test de comparación de medias para la TSH

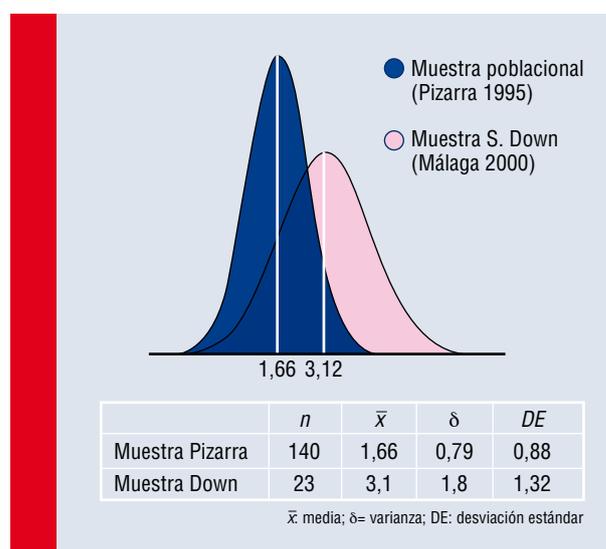


Figura 2. Análisis de la varianza. Comparación de medias para muestras independientes

## Resultados

Los resultados de este estudio se resumen en las tablas 2 y 3 y en las figuras 1 a 3.

## Discusión

La disfunción tiroidea es una patología con una elevada incidencia<sup>22-26</sup> en las personas con SD; no obstante, las estimaciones de su prevalencia oscilan entre el 3 y el 54%<sup>27,28</sup>. Estas variaciones dependen de: a) los criterios diagnósticos utilizados para definir la disfunción tiroidea; b) la inclusión de se-

ries clínicas, y c) el uso de estudios transversales en poblaciones con medias de edad muy diferentes, ya que la prevalencia de la patología tiroidea aumenta con la edad. Por ello, existe cierta controversia sobre la conveniencia o no de hacer un seguimiento anual de la disfunción tiroidea en estos pacientes desde el momento del nacimiento, tal como recomienda la Academia Americana de Pediatría<sup>29</sup> y la Fundación Española Down 21, o iniciarlo más tardíamente. Para algunos autores<sup>27</sup> el seguimiento anual no estaría justificado en los primeros 20 años de vida; en cambio, otros<sup>30</sup> apuestan por el seguimiento anual de la función tiroidea en todas las personas con SD durante la etapa de crecimiento. El hipotiroidismo

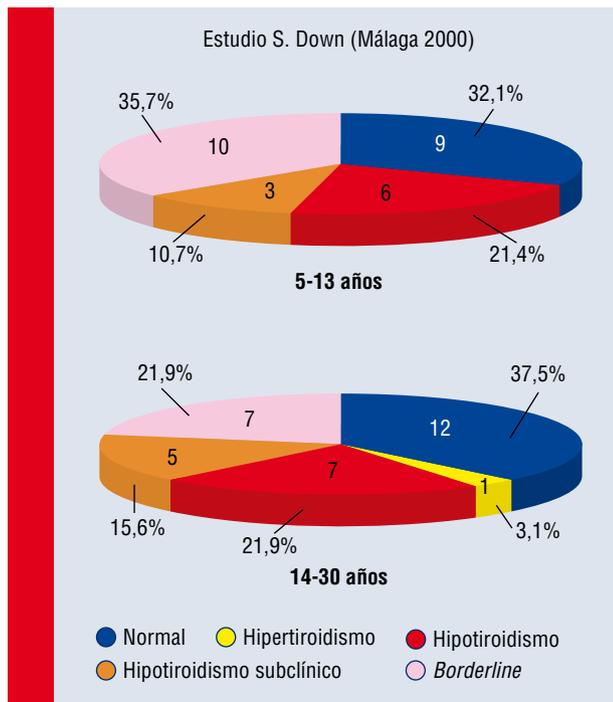


Figura 3. Niveles de tirotrópina por grupo de edad

subclínico es el patrón predominante en los pacientes con SD<sup>12,31,32</sup>. En la muestra estudiada, constituida por población joven con SD, sólo el 35% presentó una TSH entre 0,1 y 4,9  $\mu\text{U/mL}$ , que es el rango de normalidad establecido para la población general.

El dato más llamativo de la comparación de las medias entre la población con SD y la población general es la diferencia significativa entre ambas, lo que configura dos poblaciones distintas. Esto plantea la necesidad de definir los conceptos de función tiroidea normal e hipotiroidismo subclínico en la población con SD, sobre todo para la toma de decisión sobre el tratamiento (tablas 4 y 5).

La etiopatogenia del hipotiroidismo subclínico no asociado a autoinmunidad se desconoce, si bien se han postulado diferentes hipótesis: inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario con secreción disminuida/inapropiada de TSH (en cuyo caso los valores de esta hormona no serían válidos para el diagnóstico)<sup>33</sup>, insensibilidad parcial del tiroides a la TSH<sup>34</sup> y/o un trastorno de su bioactividad<sup>35</sup>. La autoinmunidad tiene una gran importancia en el desarrollo de muchas de las patologías asociadas al SD (p. ej., diabetes mellitus tipo 1 y enfermedad celíaca) y, en concreto, en la etiopatogenia de la enfermedad tiroidea. Los mecanismos que podrían propiciar la asociación entre el SD y la patología autoinmune son desconocidos. Recientemente se ha propuesto como hipótesis meramente especulativa que el desequilibrio génico que representa la presencia de 3 copias del gen *AIRE* (*AutoImmune REgulator*; 21q22.3)

TABLA 4

Niveles de TSH

TSH ( $\mu\text{U/mL}$ )	Casos	%
Hipertiroides: 0,00-0,09	1	1,7
Normotiroideos: 0,1-4,99	23	35
Borderline: 5-6,99	19	31,6
Hipotiroidismo subclínico: 7-9,99	10	16,7
Hipotiroidismo: $\geq 10$	7	11,7

TSH: tirotrópina.

TABLA 5

Niveles de TSH, según los niveles de corte para una distribución normal

TSH ( $\mu\text{U/mL}$ )	Casos	%
Hipertiroides: 0,00-0,09	1	1,7
Normotiroideos: 0,1-4,30	21	35
Borderline: 4,31-6,30	17	28,3
Hipotiroidismo subclínico: 6,31-7,50	8	13,3
Hipotiroidismo: $\geq 7,51$	13	21,7

El punto de corte para 3 desviaciones estándar en la población general se situaría en 4,95. TSH: tirotrópina.

podría estar implicado en su desarrollo<sup>36</sup>. Dado que la presencia de anticuerpos antitiroideos conlleva un mayor riesgo de progresión hacia el hipotiroidismo clínico<sup>10,37</sup>, sería conveniente realizar un seguimiento más preciso de la función tiroidea en los pacientes con anticuerpos antitiroideos.

El hipotiroidismo congénito se ha observado en el 0,7-6% de los pacientes con SD<sup>38,39</sup>, mientras que en la población general la incidencia que muestra el cribado neonatal es de 1 caso por cada 2.300 nacidos vivos<sup>40</sup>. Según la National Down Syndrome Society<sup>41</sup>, los individuos con SD son 28 veces más propensos a presentar hipotiroidismo congénito que la población general. En este estudio no se ha encontrado ningún caso, ya que el rango seleccionado no incluía a los menores de 5 años; además, éstos ya habían pasado por el programa de detección de metabolopatías y todos habían superado el cribado neonatal, e incluso el protocolo de repetición de la prueba a las 2 semanas<sup>42,43</sup>.

La asociación entre SD e hipertiroidismo se ha descrito con mucha menor frecuencia que la de SD e hipotiroidismo y, en general, como casos aislados<sup>44</sup>. En este estudio se detectó 1 caso (el 1,7% de la muestra).

No obstante, lo más llamativo es que si se excluyen los casos con hipotiroidismo, tanto clínico como subclínico, así como el posible hipertiroidismo con TSH frenada, la media de la distribución del resto de casos se sitúa por encima de 2 desviaciones estándar respecto a la población general. Es decir, en esta población con SD de función tiroidea «normal», la media de la

concentración de TSH en suero se sitúa en el 2,5% de la derecha de la distribución. Por tanto, se puede concluir que se trata de una población distinta a la general respecto a la TSH. Si son dos poblaciones diferentes, sería necesario definir nuevos criterios estadísticos de normalidad e hipotiroidismo subclínico, dudoso o patológico, y proponer cuándo hay que empezar el tratamiento. Para ello, faltan datos que definen el estado metabólico, ya que en este trabajo no se han medido las hormonas tiroideas. Si la T4 y la T3 se consideran el «pedal del acelerador» del metabolismo, se deben estudiar sus modificaciones finas con técnicas de alta sensibilidad, para establecer las necesidades de aporte exógeno en personas con SD y TSH elevada<sup>45,46</sup>.

## Bibliografía

- Karlsson B, Gustafsson J, Hedov G, Ivarsson SA, Anneren G. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: relation to age and thyroid autoimmunity. *Arch Dis Child*. 1998; 79: 242-245.
- Rooney S, Walsh E. Prevalence of abnormal thyroid function in a Down's syndrome population. *Ir J Med Sci*. 1997; 166: 80-82.
- Cutler AT, Benezra R, Stuart J, Brink MD. Thyroid function in young children with Down syndrome. *AJDC*. 1986; 140: 479-483.
- Pueschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *AJDC*. 1985; 139: 636-639.
- Loudon MM, Day RE, Duke MC. Thyroid dysfunction in Down's syndrome. *Arch Dis Child*. 1985; 60: 1.149-1.151.
- Murdoch JC, Ratcliffe WA, McLarty DG, Rodger JC, Ratcliffe JG. Thyroid function in adults with Down's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1976; 44: 453-458.
- Mosquera C, Ariza F, Rodríguez C, Fernández J, García E, Riaño I. Frecuencia del síndrome de Down en Asturias y tendencia temporal, 1990-2004. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 580-584.
- Goday-Arno A, Cerda-Esteva M, Flores-Le-Roux JA, Chillarón-Jordán JJ, Corretger JM, Cano-Pérez JF. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome (DS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2009; 71: 110-114.
- Toledo C, Alembik Y, Dott B, Kink S, Stoll C. Anomalies of thyroid function in children with Down's syndrome. *Arch Pediatr*. 1997; 4: 116-120.
- Goday A, Carrera MJ, Chillarón JJ, Puig J, Cano JF. Trastornos endocrinológicos en el síndrome de Down. En: Corretger JM, Serés A, Casaldàliga J, Trias K, eds. Síndrome de Down. Aspectos médicos actuales. Barcelona: Masson, 2005; 174-186.
- Chillarón JJ, Godoy A, Carrera MJ, Flores JA, Puig J, Cano JF. Los trastornos tiroideos en el síndrome de Down. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario del Mar. Barcelona [internet], Canal Down 21: Fundación Iberoamericana Down 21, 2006 [consultado el 6/12/2011]. Disponible en: <http://www.down21.org/salud/salud/trastornotiroide.htm>
- Regueras L. Alteraciones endocrinológicas en 1.105 niños y adolescentes con síndrome de Down. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(9): 376-381.
- Perán S. Atletismo y síndrome de Down. Resultados de un proyecto. En: Flórez J, Troncoso MV, Dierssen M, eds. Síndrome de Down: biología, desarrollo y educación. Barcelona: Masson, 1997; 209-230.
- Kish L. Survey Sampling. Nueva York: John Wiley & Sons, Inc., 1965.
- Dean AG, Arner TG, Sangam S, Sunki GG, Friedman R, Lantinga M, et al. Epi Info 2000, a database and statistics program for public health professionals for use on Windows 95, 98, NT, and 2000 computers. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2000. Disponible en: <http://www.cdc.gov/epiinfo/>
- Fleiss JL. Statistical Methods for Rates and Proportions. Nueva York: John Wiley & Sons, 1981.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic Research Principles and Quantitative Methods. Nueva York: Van Nostrand Reinhold, 1982.
- Sullivan KM, Dean A, Soe MM. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep*. 2009; 124: 471-474.
- Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, version 2.3.1 [consultado el 20/12/2011]. Disponible en: <http://www.openepi.com/> (updated 23/06/2011).
- Soriguer F, Rojo Martínez G, Esteva I, Ruiz de Adana MS, Català M, Merelo MJ, et al. Physical activity and cardiovascular and metabolic risk factors in general population. *Med Clin (Barc)*. 2003; 121(15): 565-569.
- Domínguez I, Reviriego S, Rojo-Martínez G, Valdés MJ, Carrasco R, Coronas I, et al. Iodine deficiency and thyroid function in healthy pregnant women. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122(12): 449-453.
- Pueschel SM, Jackson IM, Giesswien P, Dean MK, Pezzullo JC. Thyroid function in Down syndrome. *Res Develop Disab*. 1991; 12: 287-296.
- Adadot H, Batshaw M. Down syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 1993; 40: 523-535.
- Stoll C, Alembik Y, Dot B, Roth MP. Epidemiology of Down syndrome in 118 consecutive births. *Am J Med Genet*. 1990; Supl 7: 79-83.
- Coleman M. Thyroid dysfunction in Down syndrome: a review. *Down Syndr Res Pract*. 1994; 2(3): 112-115.
- Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1994; 93: 855-859.
- Gibson PA, Newton RW, Selby K, Price DA, Leyland K, Addison GM. Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. *Arch Dis Child*. 2005; 90: 574-578.
- Rodrigo L, Fuentes D, Álvarez N, Riestra S. Síndrome de Down y enfermedad celíaca del adulto asociadas: estudio de 9 casos. *Med Clin (Barc)*. 2010; 135: 337-338.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2001; 107: 442-498.
- Guerrero López F, Gil Muñoz JL, Perán Mesa S. La educación y la actividad física en las personas con síndrome de Down. En: Escuela y necesidades educativas. Málaga: Aljibe, 2006; 63-69.
- Unachak K, Tanpaiboon P, Pongprot Y, Sittivangkul R, Silvilairat S, Dejkhamron P, et al. Thyroid functions in children with Down's syndrome. *J Med Assoc Thai*. 2008; 91: 56-61.
- Jiménez-López V, Arias A, Arata-Bellabarba G, Vivas E, Delgado MC, Paoli M. Concentraciones de hormona tirotrópica y tiroxina libre en niños con síndrome de Down. *Invest Clin*. 2001; 42: 123-130.
- Fisher DA. Maturation of human hypothalamic-pituitary-thyroid function and control. *Thyroid*. 2000; 10: 229-234.
- Sharav T, Landau H, Einarson TR. Age related patterns of thyroid-stimulating hormone response to thyrotropin-releasing hormone stimulation in Down syndrome. *Am J Dis Child*. 1991; 145: 172-175.

35. Konings CH, Van Trotsenburg AS, Ris-Stalpers C, Vulmsa T, Wiedijk BM, De Vijlder JJ. Plasma thyrotropin bioactivity in Down's syndrome children with subclinical hypothyroidism. *Eur J Endocrinol.* 2001; 144: 1-4.
36. Shield J, Wadsworth E, Hassold T, Judis LA, Jacobs P. Is disomic homozygosity at the APECED locus the cause of increased autoimmunity in Down's syndrome? *Arch Dis Child.* 1999; 81: 147-150.
37. Gillespie KM, Dix RJ, Williams AJ, Newton R, Robinson ZF, Bingley PJ, et al. Islet autoimmunity in children with Down's syndrome. *Diabetes.* 2006; 55(3): 185-188.
38. Waller DK, Anderson JL, Lorey F, Cunningham GC. Risk factors for congenital hypothyroidism: an investigation of infant's birth weight, ethnicity, and gender in California, 1990-1998. *Teratology.* 2000; 62: 36-41.
39. Fergeson MA, Mulvihill JJ, Schaefer GB, Dehaai KA, Piatt J, Combs K, et al. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. *Genet Med.* 2009; 11: 548-551.
40. Argente J, Muñoz MT. Hipotiroidismo congénito. En: Cruz M, ed. *Tratado de pediatría*, 9.ª ed. Madrid: Ergon, 2006; 983-995.
41. Rasmussen SA, Whitehead N, Collier SA, Frías JL. Setting a public health research agenda for Down syndrome: summary of a meeting sponsored by the Centers for Disease Control and Prevention and the National Down Syndrome Society. *Am J Med Genet A.* 2008; 146: 2.998-3.301.
42. Garriga MJ, López JP, Ibáñez A, Perán S. Valores normales de TSH en el cribado neonatal del hipotiroidismo congénito en nacimientos gemelares. *An Pediatr (Barc).* 2006; 65: 129-133.
43. Illig R, Rodríguez de Vera C. Radioimmunologischer Nachweis von TSH in Getrockneten Blutstropfen: Mögliche Screening-Methode zur Entdeckung der Hypothyreose bei Neugeborenen. *Schweiz Med Wschr.* 1976; 106: 1.676-1.671.
44. Soriano L, Muñoz MT, Pozo J, Martínez J, Baño A, Argente J. Graves' disease in patients with Down syndrome. *An Pediatr (Barc).* 2003; 58: 63-66.
45. Van Trotsenburg ASP, Vulmsa T, Rutgers SL, Van Baar Anne-loes L, Ridder JCD, Heymans HSA, et al. The effect of thyroxine treatment started in the neonatal period on development and growth of two-year-old Down syndrome children: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 3.304-3.311.
46. Suárez Rodríguez B. Revisiones en medicina interna basadas en la evidencia. Hipotiroidismo subclínico: ¿controversia o consenso? [consultado en abril de 2008]. Disponible en: <http://www.meiga.info/mbe/HipotiroidismoSubclinico.asp>