



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado

**POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS
ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES CON
TRISOMÍA 21**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL

TÍTULO DE

PEDIATRIA MÉDICA

PRESENTA:

**DRA. SANDRA ANGELICA JIMENEZ SANCHEZ
RESIDENTE DE PEDIATRIA MÉDICA**

ASESOR DE TESIS:

DRA. LETICIA PILAR BILBAO CHAVEZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD, MX., 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

MARCO TEÓRICO.

Antecedentes 3

Planteamiento del problema 10

Pregunta de Investigación

Justificación 10

Hipótesis 11

Objetivo 11

Objetivos Específicos 11

METODOLOGÍA 12

Diseño del Estudio 12

Población 12

Criterios de Inclusión 13

Criterios de Exclusión 13

Muestreo 13

Variables 13

Descripción del Procedimiento 13

Análisis Estadístico 13

Aspectos Éticos 14

Recursos

Factibilidad del Estudio

Cronograma de Actividades

RESULTADOS 15

DISCUSIÓN 17

CONCLUSIONES 19

BIBLIOGRAFÍA 20

ANEXOS

Consentimiento Informado

MARCO TEÓRICO.

La enfermedad celíaca tiene una prevalencia de 4% a 17% en los niños con síndrome de Down, esta frecuencia es mucho mayor que el 0.5% que se informa en la población general.

Los pacientes con trisomía 21, tienen una variedad de trastornos gastrointestinales e inmunológicos, entre ellos atresia de esófago, atresia de duodeno, malrotación intestinal, Enfermedad de *Hirschsprung*, gastrosquisis, estenosis anal, enfermedad celíaca. Esta última está subdiagnosticada en muchas ocasiones, la cual se compara con un *iceberg*, ya que por cada caso diagnosticado existen entre 5-10 casos sin diagnosticar.

La enfermedad celíaca (EC) es una enteropatía crónica, sistémica, mediada inmunológicamente; afecta a individuos genéticamente susceptibles, que tienen sensibilidad permanente al gluten, el cual se encuentra en trigo (gliadina), del centeno (secalina), de la cebada (hordeína) y del titalca (híbrido de trigo y centeno), desencadenando un estado inflamatorio de la mucosa duodenal. Como resultado hay una menor altura de las vellosidades y criptas hiperplásicas, lo que determina la aparición de una lesión histológica característica, aunque no patognomónica, que en las formas más graves provoca atrofia de las vellosidades intestinales. Como consecuencia puede producirse un defecto de mala absorción de nutrientes que conduce a diversos estados carenciales.

La EC puede presentarse a cualquier edad de la vida y cursa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, aunque en muchos casos la enfermedad es asintomática. Con esto se han establecido varias formas clínicas de presentación que son:

- La EC clásica: Es la más frecuente ya que se presenta en más de la mitad de los casos. Se caracteriza por síntomas gastrointestinales, absorción intestinal deficiente y con serología positiva y atrofia de vellosidades en la biopsia.

- La EC con síntomas atípicos: Cuando no hay sintomatología gastrointestinal o estos son mínimos, predominando manifestaciones extraintestinales como neuropsiquiátricos, osteoporosis y ferropenia que actualmente se reportan con mayor frecuencia.
- La EC silente: Cuando no hay sintomatología pero la serología es positiva y hay atrofia de vellosidades en la biopsia y
- La EC latente: Cuando hay serología positiva pero no hay cambios en las vellosidades intestinales, considerándose como en riesgo para desarrollar EC clínica o histológica.

Las manifestaciones clínicas de la EC se pueden dividir en gastrointestinales y extraintestinales, como puede apreciarse en el Cuadro 1.

Cuadro 1. Manifestaciones clínicas de la EC.

| GASTROINTESTINALES | EXTRAINTESTINALES |
|---|--|
| Diarrea (70-75%). Dolor abdominal (8-90%). Distensión abdominal. Náusea y vómito (5-33%). Flatulencias (5%). Constipación (4-12%). Dispepsia (8%). Síndrome de intestino irritable (5%). | Falla para crecer (48-89%). Pérdida de peso (44-60%). Anorexia (8%). Irritabilidad (10-47%). Anemia (3-16%). Fatiga crónica (5-47%). Transaminasas elevadas (7%). Pubertad retardada. Dermatitis herpetiforme. Osteopenia/Osteoporosis (7%). Trastornos neuropsiquiátricos. Infertilidad. Defectos en el esmalte dental. |

Todas estas manifestaciones, así como las alteraciones serológicas e histológicas, mejoran sensiblemente, e incluso llegan a desaparecer, al retirar el gluten de la dieta, reapareciendo al introducir de nuevo este elemento en la alimentación.

Una nueva condición clínica asociada al gluten, llamada sensibilidad al gluten, se caracteriza por síntomas gastrointestinales o extraintestinales parecidos a los de pacientes con enfermedad celiaca (Cuadro 2); sin embargo, no hay mecanismo

inmunológico específico o marcadores serológicos que identifiquen a este trastorno. El diagnóstico se hace por exclusión de EC.

Cuadro 2. Signos y síntomas de pacientes con sensibilidad al gluten.

| |
|--|
| <p>Dolor abdominal. Distensión abdominal. Diarrea. <i>Rash.</i> Eccema. Cefalea. Fatiga. Anemia. Artralgias. Edema en extremidades.</p> |
|--|

La causa de la enfermedad es desconocida, pero en su desarrollo contribuyen factores genéticos, ambientales (gluten) e inmunológicos. Existen otros factores como la duración de la lactancia materna, determinadas infecciones que podrían contribuir a su desarrollo y la introducción del gluten en la dieta a temprana edad. Sin embargo, la respuesta inmunológica desencadenada por el gluten en la mucosa intestinal (más extensivo en duodeno y yeyuno proximal), determina la aparición de la lesión histológica de la mucosa intestinal, cuyo espectro oscila desde únicamente aumento de linfocitos intraepiteliales, hasta atrofia de vellosidades. De acuerdo a esta descripción histológica Marsh la clasifico en varios tipos (Cuadro 3):

Cuadro 3. Clasificación de la EC de acuerdo a Marsh.

| Tipo | Descripción Histológica |
|--------|--|
| Tipo 0 | Mucosa normal |
| Tipo 1 | Lesión infiltrativa con aumento de linfocitos intraepiteliales |
| Tipo 2 | Lesión hiperplásica con aumento de linfocitos intraepiteliales y elongación de las criptas |
| Tipo 3 | Lesión destructiva que incluye además de todo lo anterior, una atrofia de vellosidades <ul style="list-style-type: none"> • 3A Parcial • 3B Subtotal • 3C Total |
| Tipo 4 | Lesión hipoplasia que incluye atrofia total con hipoplasia de las criptas |

Los factores genéticos que determinan susceptibilidad a EC son del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) clase II, encontrándose en el brazo corto del cromosoma 6, siendo en el 95% de los pacientes el HLA-DQ 2, y en el 5% HLA-DQ8. Sin embargo, cerca del 30% de la población sana de origen caucásico es portadora de uno de estos haplotipos de riesgo y solo del 0.5 al 1% desarrolla EC, por lo que el genotipo DQ es necesario, pero no suficiente para desencadenar la enfermedad.

Los factores inmunológicos se descubrieron en los años 80, y desde entonces comenzaron a utilizarse como prueba de escrutinio para esta enfermedad, Volta y cols., en 1985 reportaron que los anticuerpos antigliadina se encuentran presentes en el 80% de los pacientes. Posteriormente descubrieron anticuerpos antiendomiso, anticuerpos antitransglutaminasa y anticuerpos anti-péptidos nativos de gliadina. De acuerdo a diferentes estudios, se ha establecido que los anticuerpos antitransglutaminasa tipo IgA tienen una sensibilidad de 90-98% y una especificidad de 95-99%; los antigliadina IgA una sensibilidad del 84% y una especificidad del 94.4% y de los anticuerpos anti-endomiso IgA una sensibilidad >90% y especificidad hasta 100% en manos expertas, ya que se requiere de una evaluación microscópica. Ante esto se acepta en la actualidad que los anticuerpos antitransglutaminasa IgA son de elección para el escrutinio de la enfermedad celiaca, debido a su alta sensibilidad y especificidad; además de que se ha establecido un valor predictivo positivo del 68.8% y un valor predictivo negativo del 98.8%. Siempre se debe cuidar que el paciente se encuentre sin dieta de restricción de gluten para determinar los niveles séricos de IgA ya que hasta el 3% de los pacientes con EC pueden tener deficiencia selectiva de esta inmunoglobulina (10 a 18 veces más frecuente que en la población sana).

Otra consideración especial es en menores de 2 años de edad y en aquellos con tratamiento inmunosupresor.

La fisiopatogenia de esta enfermedad entonces se establece con la ingesta de péptidos derivados del gluten y cuando pasan por vía intracelular o transcelular

hacia la lámina propia del intestino delgado activando una respuesta inmune innata al ponerse en contacto con transglutaminasa 2 o transglutaminasa tisular. Aquí son tomados por células presentadoras de antígenos que los exponen a los linfocitos CD4 mediante heterodímeros HLA-DQ2 o DQ8, derivando una respuesta Th1 mediada por interferón gamma con activación de linfocitos citotóxicos, macrófagos y células del estroma que dañan la mucosa de manera directa o mediante liberación de enzimas como metaloproteinasas. Esto conduce a la pérdida de las vellosidades intestinales e hiperplasia epitelial de las criptas. Paralelamente se estimula a los linfocitos B para formar anticuerpos (IgA e IgG) contra el gluten y la transglutaminasa tisular.

Los criterios diagnósticos de la EC en niños se establecieron por primera vez por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) en 1969 con la regla de tres biopsias de duodeno; la primera ante la sospecha de enfermedad evidenciando lesión característica, la segunda posterior a la dieta de restricción, evidenciando remisión de alteración histológica y por último la tercera con una prueba de reto con gluten para confirmar el diagnóstico. A finales de los 80`s fue modificada, aunado al descubrimiento de anticuerpos anti-gliadina, presentes al comienzo de la enfermedad, con desaparición de los mismos con la dieta de restricción de gluten, dejando la prueba de reto solo para los lactantes con dudas diagnósticas.

En 1990 se reconoce a los anticuerpos antiendomiso y transglutaminasa, revolucionando el diagnóstico para EC, el cual actualmente se basa en los hallazgos clínicos, pruebas serológicas, biopsia intestinal y confirmación de la respuesta clínica a la dieta de eliminación del gluten.

Actualmente Kiapp y colaboradores en estudio por parte de la asociación Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (NASPGHAN) propone nuevos criterios diagnósticos de esta enfermedad llamado "triple test" que toma en cuenta los niveles de anticuerpos anti-transglutaminasa IgA elevados 10 veces su valor normal; los anticuerpos anti-endomiso positivos y

los heterodimeros HLA-DQ2 o DQ8, que tienen un valor predictivo positivo del 100%, con lo que se podría excluir la toma de biopsia para ver los hallazgos histológicos.

De acuerdo a diferentes estudios existen varias enfermedades que se han asociado con mayor frecuencia la EC, como es la diabetes mellitus tipo 1 (3-12%), hepatitis autoinmune (13.5%), inmunodeficiencia selectiva de IgA (2-8%), nefropatía por IgA (4%), enfermedad de *Graves* (3-7%), el linfoma No Hodgkin (que de hecho es la complicación de la EC que conduce a la muerte); así como a enfermedades genéticas como el síndrome de Down (5-12%), síndrome de Turner (6.5%) y el síndrome de Williams (9.5%). También se ha encontrado en familiares de primer grado con EC (10-20%). El riesgo de padecer EC en personas con síndrome de Down, puede ser incluso más bajo que la población general.

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más frecuente en el mundo, caracterizada por la presencia de trisomía en el cromosoma 21; se ha reportado una incidencia en Estados Unidos de 1 en 69 personas. Tiene múltiples manifestaciones fenotípicas características que se asocian con el síndrome, así como retraso psicomotor variable, malformaciones esqueléticas, cardiovasculares, hematopoyéticas (con susceptibilidad a leucemias agudas), hipotiroidismo, epilepsia, alteraciones visuales, orofaciales y gastrointestinales.

La primera asociación entre síndrome de Down y enfermedad celiaca se reportó en 1975 por Bantley y a través del tiempo se han hecho múltiples estudios de prevalencia, reportándose ésta entre 1.6 y 16.7%, variando de acuerdo a la población estudiada. Zubillaga y cols., en España en 1997, con 70 pacientes, reportaron una prevalencia de 4.3%; en Suiza hay dos estudios, el primero por Jonsson y Johansson en el año 1995 con 58 pacientes quienes reportaron una prevalencia de 16.7%, posteriormente Karl Madrit y cols., en el 2013 describieron una prevalencia del 1.6%. En Arabia en el 2012 con 51 pacientes, se reportó una prevalencia del 2%. En Latinoamérica existen pocos estudios, entre ellos el de

Nisshara en el 2005 en Brasil, con un grupo de 77 pacientes con síndrome de Down quien encontró una prevalencia de 5.6%.

Se han descrito que al momento del diagnóstico de enfermedad celiaca en pacientes con síndrome de Down, entre el 44 y 67% manifiesta síntomas gastrointestinales; el 11 al 39% tiene signos de enfermedad celiaca con falla para crecer y anemia y el 17 al 50% son asintomáticos. En otro estudio multicéntrico reportaron a la mayoría asintomáticos, más del 50% con falla para crecer, y también se reportó diarrea, vomito, anorexia y constipación.

No existe un consenso para establecer cuando se tiene que realizar un tamizaje para EC; en la literatura está demostrado que la detección de anticuerpos en una sola ocasión no es suficiente ya que se han encontrado casos nuevos en pacientes que habían sido protocolizados previamente. Por este motivo en los pacientes con trisomía 21 y síntomas sugestivos de EC se debe tener siempre alta sospecha de que se trate de una patología con afección autoinmune, y el seguimiento debe ser hasta la edad adulta.

La Academia Americana de Pediatría recomienda realizar escrutinio en todo paciente con síntomas sugestivos de enfermedad celiaca. Sin embargo, la NASPHG recomienda que se deba realizar tamizaje en pacientes con alto riesgo, aunque estén asintomáticos.

La detección y tratamiento oportuno de la EC en niños con síndrome de Down mejora su condición clínica y evita el daño intestinal.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En México existen pocos estudios sobre enfermedad celiaca (EC), la cual se sabe, es un padecimiento crónico, subdiagnosticado y de diagnóstico tardío, que puede comenzar a cualquier edad.

Se conocen grupos de riesgo para presentar la EC, en los que su prevalencia es más elevada con respecto a la población general, como es el caso del grupo de pacientes con síndrome de Down.

Es importante y necesario hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno para evitar la presentación de complicaciones en los pacientes ya que de acuerdo a la literatura, la toma de anticuerpos en una sola ocasión no descarta la patología y los pacientes deben tener seguimiento por tiempo indefinido.

El presente estudio, es una continuación de un trabajo de investigación que se realizó hace dos años en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza” sobre este tema.

JUSTIFICACIÓN

Desde hace años, se ha descrito la asociación del Síndrome de Down y la enfermedad celiaca (EC), sin embargo, habitualmente no se realiza un estudio de rutina para la detección de los anticuerpos transglutaminasa que pudieran confirmar la EC; además de que la condición es subdiagnosticada.

En la literatura se ha descrito que no es suficiente hacer la detección de los anticuerpos en una sola ocasión y que estos pacientes deben tener un seguimiento estricto a largo plazo para evitar las complicaciones propias de la enfermedad.

El no hacer el diagnóstico oportuno, imposibilita al pediatra llevar a cabo un tratamiento eficaz para controlar la sintomatología de los pacientes, lo que implica que busquen continuamente atención médica y lo que representa a su vez, continuos gastos para los familiares y para la Institución.

HIPOTESIS ALTERNA.

La positividad de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con trisomía 21 es de $< 10\%$ con respecto a la muestra de estudio.

HIPOTESIS NULA.

La positividad de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con trisomía 21 es $\geq 10\%$ con respecto a la muestra de estudio.

OBJETIVO GENERAL.

Identificar la positividad de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes pediátricos con trisomía 21.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Identificar la seropositividad de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes con síndrome de Down.
2. Describir la frecuencia de anticuerpos antitransglutaminasa positivos en pacientes con síndrome de Down.

METODOLOGÍA.

DISEÑO DE ESTUDIO.

Estudio observacional, descriptivo, transversal y prospectivo.

POBLACIÓN.

Pacientes hombres y mujeres de 1 años a 15 años 11 meses de edad con el diagnóstico de Trisomía 21 que fueron atendidos en la consulta externa de los servicios pediátricos de Genética, Cardiología, Endocrinología y Gastroenterología del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional “La Raza”, entre Enero y Julio de 2016.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes hombres y mujeres de 1 año a 15 años 11 meses con el diagnóstico de Síndrome de Down.
2. Pacientes cuyos padres o tutores aceptaron participar en el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

1. Pacientes con dieta libre de gluten.
2. Pacientes con alergias alimentarias múltiples.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes que perdieron la derechohabencia al IMSS en el periodo de estudio.
2. Pacientes que no acudieron a la toma de muestras en el laboratorio.
3. Pacientes que no completaron el protocolo de estudio.

MUESTREO.

La muestra se obtuvo mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

VARIABLES.

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Categorías |
|------------------------------------|--|--|------------------------|---|
| Edad. | Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha de estudio. | La misma. | Cuantitativa discreta. | Años. |
| Género. | Diferencia física que distingue al individuo según su reproducción. | La misma. | Cualitativa nominal. | Masculino, Femenino. |
| Servicio de atención. | Servicio médico especializado en algún sistema u órgano del cuerpo humano. | Servicio médico que indicó el estudio al paciente. | Cualitativa nominal. | Cardiología. Gastroenterología . Hematología. Neumología. |
| Anticuerpos anti-transglutaminasa. | Auto anticuerpo de tipo IgA e IgG que reaccionan contra la transglutaminasa. | Anticuerpos anti-transglutaminasa detectados por medio de la prueba ELISA. | Cualitativa nominal. | < 3U/L. ≥ 3 U/L. |
| Anticuerpos anti endomiso | Auto anticuerpo de tipo IgA o IgE que reaccionan contra el endomiso. | Anticuerpos anti-endomiso detectado por inmunofluorescencia indirecta (IFI). | Cualitativa nominal. | Negativo. Positivo. |
| Resultado de laboratorio. | Resultado final obtenido por las pruebas de laboratorio. | La misma. | Cualitativa nominal. | Negativo. Positivo. |

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.

Se seleccionaron pacientes de los servicio de gastropediatría, cardiopediatría, neumopediatría y hematología pediátrica, con diagnóstico de trisomía 21; previo consentimiento informado se toma la muestra sérica de los pacientes, se envía a laboratorio central, posteriormente se centrifuga la muestra y el suero es enviado a laboratorio, con un tiempo de 1 mes se entregan los resultados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Con el paquete estadístico para las ciencias sociales (SPSS, versión 20) se realizó una estadística descriptiva de las variables de estudio, por medio de las frecuencias, las medianas (como medida de tendencia central) y las proporciones (como medida de dispersión).

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Por ser un estudio en que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de los pacientes, se considera una investigación con riesgo mínimo. Por esto todos los pacientes incluidos en el estudio, contaron con la autorización por escrito de sus padres o tutores.

Con respecto al procedimiento de la toma de muestra sanguínea se explicó a los padres que el riesgo es inherente al procedimiento (dolor en el sitio de la punción, sangrado leve o proceso infeccioso).

RESULTADOS.

| Genero | Frecuencia | Proporción (%) |
|---------------|-------------------|-----------------------|
| Masculino | 8 | 40.0 |
| Femenino | 12 | 60.0 |
| Total | 20 | 100.0 |

| Servicio Pediátrico | Frecuencia | Proporción (%) |
|----------------------------|-------------------|-----------------------|
| Cardiología | 8 | 40.0 |
| Gastroenterología | 6 | 30.0 |
| Hematología | 2 | 10.0 |
| Neumología | 4 | 20.0 |
| Total | 15 | 100.0 |

Edad.

El rango de edad de los pacientes fue de 2 a 8 años. Mediana de edad de 5 años de edad.

IgA.

El rango de valores de IgA fueron de 2.50 a 32.00. Mediana de 5.59.

IgG.

El rango de valores de IgG fueron de 3.00 a 12.74. Mediana 5.45

| Resultado | Frecuencia | Proporción (%) |
|------------------|-------------------|-----------------------|
| Negativo | 19 | 95.0 |
| Positivo | 1 | 5.0 |
| Total | 20 | 100.0 |

DISCUSIÓN.

El presente estudio tuvo como objetivo identificar la positividad de anticuerpos antitransglutaminasa en pacientes pediátricos con trisomía 21 y se consideró que esta positividad sería < 10% con respecto a la muestra de estudio.

En una muestra de 20 pacientes se encontró que sólo uno (5%) tuvo un resultado positivo a los anticuerpos transglutaminasa, con lo que se comprobó la hipótesis de trabajo. Si bien la muestra es pequeña, el haber encontrado un caso positivo sugiere que si se amplía el grupo de estudio, seguramente se identificarían más casos.

Pese a que no existe un cuadro clínico patognomónico de la EC, sería importante realizar un estudio en pacientes previamente diagnosticados con la enfermedad para describir cuáles son los principales síntomas gastrointestinales y extraintestinales, que ayudaría a ampliar el conocimiento de la enfermedad y favorecería un diagnóstico precoz oportuno. Es necesario siempre tener una alta sospecha de esta condición cuando el paciente curse con trisomía 21.

La importancia de este diagnóstico y tratamiento oportuno, radica en que se podría mejorar la calidad de vida de esta población; ya que se ha descrito ampliamente en la literatura las múltiples comorbilidades con otros aparatos y sistemas con las que frecuentemente cursan. Estas comorbilidades hacen a los pacientes con trisomía 21 susceptibles a presentar desnutrición.

La orientación por parte del gastropediatra y el consejo nutricional son áreas de potencial desarrollo e investigación, ya que el tratamiento de la EC es simple y está al alcance de la población, es decir, sólo se trata de que el paciente lleve a cabo una dieta con restricción a la ingesta del gluten.

Cuando no se ha confirmado o ya se ha descartado la EC, debe sospecharse que el paciente presente la condición clínica denominada intolerancia al gluten y en la cual todavía no se han descrito los mecanismos inmunológicos específicos o marcadores serológicos que la identifiquen; pese a que los pacientes clínicamente se comportan como portadores de enfermedad celiaca.

El seguimiento de los 19 pacientes que obtuvieron un resultado negativo para la presencia del anticuerpo transglutaminasa debe ser permanente, ya que se ha

descrito numerosas veces en la literatura, que puede desarrollarse años después de iniciada la enfermedad.

En este estudio ocho pacientes fueron atendidos en el Servicio de Cardiología Pediátrica, lo que resulta lógico al considerar las manifestaciones cardiológicas que frecuentemente presentan los menores con Síndrome de Down; sin embargo, el que seis pacientes fueran atendidos en el Servicio de Gastroenterología puntualiza la relevancia de que el Hospital cuente con una clínica exclusiva para descartar o confirmar la EC en pacientes pediátricos y entre ellos los que cursan con trisomía 21.

Este estudio tuvo múltiples limitaciones entre las que se encuentran que el tamaño de la muestra fue reducido; así mismo que no se tomaron los niveles séricos basales de inmunoglobulinas IgA e IgG de los pacientes para descartar una inmunodeficiencia previa, que también es frecuente en los menores con Síndrome de Down y por lo tanto, los resultados de este estudio pudieron haber sido falsos negativos al momento de cuantificar los anticuerpos. En la literatura se refiere que cuando se toma una sola muestra de anticuerpos transglutaminasa y es negativa para la EC, no puede descartarse la patología; ya que se ha encontrado que los pacientes con Síndrome de Down tienen una alta asociación con la EC y por esto, deben tener un seguimiento. Se ha descrito que en pacientes que en un inicio tuvieron los anticuerpos negativos, en una segunda toma los pueden tener positivos. Esto puede explicarse porque muy probablemente hay factores que condicionen el desarrollo de la enfermedad como la lactancia materna, el tiempo que se le proporcionó al bebé, la edad en la que se introdujeron a su alimentación productos (alimentos) alergénicos o las comorbilidades gastrointestinales.

Otra limitación, está dada por el hecho de que en el Hospital no se cuenta con los reactivos para procesar los anticuerpos, por lo que fueron maquilados en un laboratorio particular y el resultado se proporcionaba casi un mes después. Aunado a esto, el laboratorio que apoyó en el procesamiento de las muestras, tomaron un valor de < 20 UI para considerar negativos los resultados; sin embargo es necesario recordar que en pediatría frecuentemente los valores cambian de acuerdo a la edad del niño o su grupo etario y en esta mu para el desarrollo de

este estudio se pretendía usar controles históricos con base al estudio que se realizó hace dos años en la Institución; sin embargo, no fue posible acceder a los datos completos de estos 28 pacientes.

Se considera interesante desarrollar un estudio en el que se evalúen las repercusiones antropométricas que presentan los pacientes con diagnóstico de enfermedad celiaca; si estas se modifican cuando al niño se le retira el gluten de la dieta y si los aportes calóricos que reciben son adecuados para su edad.

CONCLUSIONES.

- El 5% de la muestra de pacientes con Síndrome de Down presentó positividad de anticuerpos transglutaminasa. Se sugiere que posiblemente se tendrían más resultados positivos si se amplía el tamaño de la muestra.
- Es necesario hacer un seguimiento de los pacientes con Síndrome de Down en los que se sospecha EC, ya que el resultado negativo de los anticuerpos transglutaminasa, no asegura que la enfermedad no se desarrolle años después.
- La importancia del diagnóstico y el tratamiento oportuno de los pacientes con Síndrome de Down y EC, mejoran su calidad de vida y sus condiciones antropométricas (por las múltiples comorbilidades con otros aparatos y sistemas que los predisponen a la desnutrición).
- El tratamiento de la EC está al alcance de la población, mediante una dieta de restricción de gluten.
- Los pacientes con intolerancia al gluten deben ser tratados igual a los que tienen una EC y ser sujetos de una estrecha vigilancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. M_arild K, Stephansson O, Grahnquist L, Cnattingius S, Soderman G, Ludvigsson JF. Down Syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: A nationwide case-control study. *The Journal of Pediatrics* 2013; 163(1): 37-42.
2. George EK, Mearin ML, Bouquet J, van Blomberg BME, Stapel SO, van Elburg RM, de Graaf EAB. High frequency of celiac disease in Down syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2011; 128(4): 122-34.
3. Salazar QJC, Jaimea BE, Rodríguez MA, Argüelles MF, García JR, Rubio MM, Pizarro MA. Valoración nutricional de la dieta sin gluten. ¿Es la dieta sin gluten deficitaria en algún nutriente? *An Pediatr (Barc)* 2015; 83(1): 33-39.
4. Rodríguez MA, Espín JB, González-Meneses LA, González Fernández-PM, Pizarro MA, Gómez de Terreros SI. Celiac disease profile in Down syndrome patients. *Gastroenterology Section, Paediatric Hepatology and Nutrition, Social Paediatrics and Dismorphology Section, Virgen del Rocío University Hospitals, Seville, Spain* 2010; 14(1): 3-9.
5. Roizen NJ, Patterson D. Down syndrome, *Lancet* 2013; 361: 1281–89
6. Husby S, Koletzko R, Shamir R, Korponay-Szabo M, Mearin L, et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Celiac Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 54: 136-160.
7. Mazurek D, Wyka J, Down syndrome—genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Rocz Panstw Zakl Hig* 2015; 66(3): 189-194.
8. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, et al. Guideline for the Diagnosis and Treatment of Celiac Disease in Children; Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 1-19.
9. Green PHR, Cellier C. Celiac Disease, *N Engl J Med* 2007; 357: 173-43.

10. Wouters J, Weijerman ME, Marceline VFA, Schreurs MWJ, Crusius JBA. Prospective Human Leukocyte Antigen, Endomysium Immunoglobulin-A Antibodies, and Transglutaminase Antibodies Testing for Celiac Disease in Children with Down Syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2009; 154(2): 239-242.
11. Madrazo de la Garza JA, Santiago-Lomeli M, Mejía Arengure JM, et al. Prevalence of serum IgA anti-transglutaminase antibodies in an open population in Mexico, *Rev. Gastroenterol Mex* 2006; 71(2):118-19.
12. Tulgar KS, Ozca F, Varan B. Type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in an adolescent with Down syndrome. *Pediatrics International*, 2006; 48: 433–435.
13. Swigonski NL, Kuhlenschmidt HL, Bull MJ, Corkins MR, Downs SM. Screening for Celiac Disease in Asymptomatic Children With Down Syndrome: Cost-effectiveness of Preventing Lymphoma. *Pediatrics* 2006; 118(2): 594-602.
14. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, Reimand T, Saat R, Sillat T, Reimand K, Talvik T, Uibo R. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of subtotal villous atrophy without typical for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies. *World J Gastroenterol* 2006; 12(9):1430-1434.
15. Csizmadia CGDS, Mearin L, Oren A, Kromhout A, Crusius JBA, von Blomberg BME, Peña AS, Wiggers MNL, Vandenbroucke JP. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics* 2000; 137(6): 756-61.

ANEXOS.

Anexo 1. Carta de consentimiento informado.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
U.M.A.E. HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA C.M.N. "LA RAZA"
CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACION**

Nombre del Paciente: _____
Número de afiliación: _____
Edad: _____
Domicilio: _____
Representante legal Padre _____ Madre _____ Abuelo _____ Tío _____ Tutor _____
Nombre del Representante legal _____
Domicilio _____ Teléfono _____
He sido informado por el (la) Dr. (a) _____ de los
beneficios y riesgos a que todo paciente está expuesto derivado de:
TOMA DE MUESTRA SANGUINEA.

Que requiere mi paciente, debido a que se está realizando un protocolo titulado: "POSITIVIDAD DE ANTICUERPOS ANTITRANSGLUTAMINASA EN PACIENTES CON TRISOMIA 21"; para el cual se requiere realizar tomas de muestra para búsqueda de anticuerpos antitransglutaminasa. De encontrarse positivos el paciente recibirá atención y seguimiento en clínica de diarreas, ya que esta entidad se asocia a incremento en la morbilidad de los pacientes que la portan si no llevan un tratamiento adecuado. El investigador principal me ha dado seguridad de que no se identificara a mi hijo (a) en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma confidencial. De igual forma se me ha explicado que todo acto médico, diagnóstico o terapéutico, sea quirúrgico o no, lleva implícito una serie de complicaciones, mayores o menores, a veces potencialmente serias, incluyendo riesgo de mortalidad o pérdida de la función de un órgano y que pueden requerir tratamientos complementarios médicos o quirúrgicos.

Entre las complicaciones que pueden surgir son: infección en el sitio de punción, sangrado, equimosis.

Por lo que he comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo, y el médico tratante me realizó todas las observaciones y aclaró todas las dudas que he planteado.

También entiendo que en cualquier momento y sin otorgar ninguna explicación puedo revocar el consentimiento que ahora presto.

Por ello manifiesto que estoy satisfecho (a) con la información recibida y que comprendo el alcance de los riesgos del tratamiento o procedimiento.

CONSIENTO

En que se realicen el procedimiento de diagnóstico, que me fue explicado y que me doy por enterado (a), en mi declaración, y autorizo al Instituto Mexicano del Seguro Social a realizar los procedimientos necesarios en caso de surgir una urgencia.

México, Distrito Federal, a los _____ días del mes de _____ del 20 _____

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA DEL TESTIGO

En caso de que le representante legal niegue el consentimiento.
Niego la autorización para que se realicen los procedimientos de diagnóstico y tratamiento que me fueron explicados, eximiendo de toda responsabilidad al médico tratante una vez que me ha explicado los alcances clínicos.

México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año 20 _____ a las _____ hrs.

NOMBRE Y FIRMA DEL MEDICO TRATANTE

NOMBRE Y FIRMA DEL TUTOR

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a Investigador responsable: Leticia del Pilar Bilbao Chávez. Tel: 55 39 01 87 93.
Colaborador: Sandra Angélica Jiménez Sánchez. Tel: 044 55 67 92 43 60.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330, 4º piso bloque "B" de la Unidad de congresos. Colonia Doctores, México, DF, CP 06720. Teléfono (55)56 27 69 00, extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx.