

Predisposición de enfermedad celiaca en pacientes hipotiroideos con síndrome de Down

Predisposition of celiac disease in hypothyroid patients with Down syndrome

Marlen Rivero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-2503-8852>

Karen Margarita Rico Fragozo¹ <https://orcid.org/0000-0001-5849-9789>

Diana Milena Ordoñez de la Cruz¹ <https://orcid.org/0000-0002-9859-1341>

Oramis Sosa Palacios¹ <https://orcid.org/0000-0002-7074-8853>

Raquel Cabrera Panizo¹ <https://orcid.org/0000-0002-1346-5427>

Thaily Rivero González¹ <https://orcid.org/0000-0002-1949-9804>

¹Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: marlenrg@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Down, es una alteración cromosómica consistente en la presencia de una copia extra del cromosoma 21, se relaciona con enfermedades como el hipotiroidismo y la enfermedad celiaca, aspectos muy poco estudiado actualmente.

Objetivo: Identificar la predisposición de enfermedad celiaca en pacientes hipotiroideos con síndrome de Down.

Métodos: Estudio observacional con diseño transversal realizado en el hospital William Soler, años 2018-2020. Se investigaron 29 pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo, en quienes se realizó perfil tiroideo, edad ósea, y anticuerpos antigliadina y antitransglutaminasa para cribado de enfermedad celiaca.

Resultados: El grupo de edad más afectado fue el de 5 a 9 años 44,8 %, sexo femenino 51,7 %. Como antecedentes familiares, la enfermedad tiroidea y la diabetes mellitus 79,35 y 37,9 %, respectivamente. La edad ósea valorada como normal en 86,8 %, como normopeso 96,6 %. Estuvo presente la constipación y las diarreas 24,1 y 20,7 %, respectivamente. La presencia de

anticuerpos predisponentes de enfermedad celíaca resultó positivo en 6,9 % para anticuerpos antitransglutaminasa en niños comprendidos entre 5 y 9 años de edad y para los anticuerpos antigliadina se encontró positivo 3,4 % correspondiente a un niño entre 5 y 9 años.

Conclusiones: Esta aproximación al tema permite ponderar la enfermedad celiaca en pacientes hipotiroides con síndrome de Down.

Palabras clave: síndrome de Down; hipotiroidismo; enfermedad celíaca.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome is a chromosomal alteration consisting in the presence of an extra copy of chromosome 21; it is related to diseases such as hypothyroidism and celiac disease, aspects which are very little studied currently.

Objective: Identify the predisposition of celiac disease in hypothyroid patients with Down syndrome.

Methods: Observational study with cross-sectional design conducted at "William Soler" Hospital in the years 2018-2020. 29 patients with Down syndrome and hypothyroidism were investigated, in whom thyroid profile, bone age, and antigliadin and antitransglutaminase antibodies were performed by screening for celiac disease.

Results: The most affected age group was 5 to 9 years (44.8 %), female sex (51.7 %). As a family history, thyroid disease and diabetes mellitus (79.35 and 37.9%, respectively) were common. Bone age was rated as normal in 86.8%, and as normal-weight 96.6 %. Constipation and diarrhea were present (24.1% and 20.7%, respectively). The presence of predisposing antibodies to celiac disease was positive in 6.9% for anti-transglutaminase antibodies in children between 5 and 9 years old and for antigliadin antibodies 3.4% was found positive corresponding to a child between 5 and 9 years.

Conclusions: This approach to the topic allows to consider celiac disease in hypothyroid patients with Down syndrome.

Keywords: Down syndrome; hypothyroidism; celiac disease.

Recibido: 15/01/2021

Aceptado: 08/10/2021

Introducción

El síndrome de Down es la primera alteración cromosómica descubierta en el ser humano, consistente en la presencia de una copia extra del cromosoma 21, se considera la causa genética más común de malformaciones congénitas y deficiencias en el aprendizaje.^(1,2)

Un importante porcentaje de los individuos con trisomía 21, presenta alteraciones en su sistema inmunológico, que abarca desde ciertas deficiencias inmunes específicas hasta problemas de índole autoinmune como hipotiroidismo, y la enfermedad celíaca.^(3,4,5)

La enfermedad celíaca es una enteropatía mediada inmunológicamente que consiste en una intolerancia permanente a las proteínas del gluten (gliadinas, secalinas, hordeínas y, posiblemente, aveninas) que cursa con una atrofia severa de la mucosa del intestino delgado superior.^(5,6,7,8,9)

Se presenta con mayor incidencia en los pacientes con síndrome de Down, con un riesgo seis veces superior al de la población general, y debe descartarse de forma rutinaria, independientemente de la presencia o no de síntomas o signos de malabsorción intestinal.^(2,3,4,5,6,7,8,9,10)

Esta investigación permite obtener una aproximación al comportamiento de esta enfermedad en nuestra población que documente la asociación entre estas y de igual manera ejercer de forma oportuna acciones preventivas y optimizadas en paciente susceptibles de padecer la enfermedad, que conlleven a mejorar la calidad de vida, lograr un mejor control metabólico y disminuir el riesgo de complicaciones.

El objetivo de este trabajo es identificar la predisposición a enfermedad celíaca en pacientes hipotiroideos con síndrome de Down.

Métodos

Estudio descriptivo, transversal, prospectivo realizado en 29 pacientes con diagnóstico de hipotiroidismo con síndrome de Down que fueron atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” en el área de consulta externa de endocrinología en el periodo de enero de 2018 a diciembre 2020. Estos pacientes se agruparon según sexo y edad y a todos se les realizó, edad ósea, perfil tiroideo, anticuerpos antitransglutaminasa y antigliadina para cribado de enfermedad celíaca.

Las técnicas de recolección de datos que se utilizaron en la investigación fueron: la observación, la revisión bibliográfica, la documental y el cuestionario.

Procesamiento y análisis de la información. Para las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas y relativas; para las variables cuantitativas se utilizó la media aritmética, la desviación estándar como medida de dispersión. Como medida de tendencia central

Para la investigación y la recogida de la información se solicitó la autorización de la dirección del centro a través del consejo científico y la comisión de ética médica. Se aseguró la no existencia de conflicto de intereses para el estudio.

Según la declaración de Helsinki, se tuvo como premisa en el consentimiento de forma explícito el derecho a no participar en la investigación, así como abandonar el estudio cuando lo estime conveniente. La información se mantuvo con la más absoluta fidelidad tratada de forma confidencial y con fines puramente científicos.

Resultados

Se aprecia que ambos sexos se comportaron con distribución cercana, la diferencia fue de apenas un paciente femenino, el masculino 48,3 % mientras el femenino con 51,7 %. La edad más representada resultó entre los 5 y los 9 años con el 44,8 % (Tabla 1).

Tabla 1 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según grupo de edad y sexo

Grupo de edad (años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
1-4	2	6,9	2	6,9	4	13,8
5-9	7	24,1	6	20,7	13	44,8
Más de 10	5	17,27	7	24,1	12	41,4
Total	14	48,3	15	51,7	29	100,0

Se observa que 86,2 % de los pacientes presentan edad ósea normal mientras que 13,7% está retrasada fundamentalmente el grupo de edad de 5 a 9 años con el 10,3% (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según edad ósea y grupo de edad

Grupo de edad (años)	Edad ósea				Total	
	Normal		Retrasada		No.	%
	No.	%	No.	%		
1-4	4	13,8	0	00,0	4	13,8
5-9	10	34,5	3	10,3	13	44,8
Más de 10	11	37,9	1	3,4	12	41,3
Total	25	86,2	4	13,7	29	100,0

Las concentraciones séricas de tirotropina u hormona estimulante de la tiroides (TSH) se encontraron elevadas en 10,3% de los pacientes, distribuidos 6,9% en el grupo de 5 a 9 años y 3,4% en los mayores de 10 años, mientras 89,7% lo presenta en valores normales (Tabla 3).

Tabla 3 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según TSH y grupo de edad

Grupo de edad (años)	TSH				Total	
	Normal		Alterada			
	No.	%	No.	%	No.	%
1-4	4	13,8	0	0,0	4	13,8
5-9	11	37,9	2	6,9	13	44,8
Más de 10	11	37,9	1	3,4	12	41,4
Total	26	89,7	3	10,3	29	100,0

En 10,3 % de los casos se aprecia concentraciones séricas alteradas de tiroxina (T4), distribuidas 6,9 % en el grupo de 5 a 9 años y 3,4 % en los mayores de 10 años, mientras 89,7 % tiene valores normales (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según concentraciones séricas de tiroxina y grupo de edad

Grupo de edad (años)	T4				Total	
	Normal		Alterada			
	No.	%	No.	%	No.	%
1-4	4	13,8	0	0,0	4	13,8
5-9	11	37,9	2	6,9	13	44,8
Más de 10	11	37,9	1	3,4	12	41,4
Total	26	89,7	3	10,3	29	100,0

Dos casos comprendidos entre 5 y 9 años resultaron positivos a anticuerpos (Ac.) antitransglutaminasa con 6,9 % mientras 93,1 % de los casos fueron negativos (Tabla 5).

Tabla 5 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según anticuerpos antitransglutaminasa y grupo de edad

Grupo de edad (años)	Ac. antitransglutaminasa			
	Negativo		Positivo	
	No.	%	No.	%
1-4	4	13,8	0	0,0
5-9	11	37,9	2	6,9
Más de 10	12	41,4	0	0,0
Total	27	93,1	2	6,9

Un niño del grupo comprendido entre 5 y 9 años resultó positivo a anticuerpos (Ac.) antigliadina para 3,4 % mientras 96,6 % de los casos fueron negativos (Tabla 6).

Tabla 6 - Distribución de pacientes hipotiroideos con síndrome de Down según anticuerpos antigliadina y grupo de edad

Grupo de edad (años)	Ac. antigliadina			
	Negativo		Positivo	
	No.	%	No.	%
1-4	4	13,8	0	0,0
5-9	12	41,4	1	3,4
Más de 10	12	41,4	0	0,0
Total	28	96,6	1	3,4

Discusión

La enfermedad celíaca es un problema de salud pública en el mundo entero, y es los resultados de la interacción entre factores genéticos (HLA-DQ2 y -DQ8), inmunológicos y ambientales (gluten). El consumo de gluten es alto y frecuente en Europa y en América, pero también en el norte de África y en parte del Continente Asiático. Aunque muchos estudios han demostrado que la enfermedad afecta aproximadamente a 0,5-1 % de las personas de origen caucásico, la mayoría de los casos permanecen sin diagnosticar, frecuentemente a causa de su variable presentación clínica y a la baja sospecha por parte del personal de salud.⁽¹¹⁾

La prevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con síndrome de Down oscila entre 3 y 12 %. Los análisis serológicos estiman una prevalencia de 8,0 %, lo que indica que el riesgo de la enfermedad celiaca en los pacientes con síndrome de Down es, al menos, cinco veces mayor respecto de la población general.⁽¹²⁾

El análisis de las variables demográficas de nuestros pacientes con síndrome de Down e hipotiroidismo muestra una distribución cercana en el sexo y una mayor frecuencia de pacientes entre los 5-9 años de edad. Un estudio realizado en Santiago de Cuba en 54 niños y adolescentes con síndrome de Down informa un comportamiento similar por sexo y superioridad de los menores de 1 año 53,7%; seguidos los de 1-5 años con 31,4 %.⁽¹³⁾ Un estudio previo realizado en La Habana, Cuba encuentra superioridad del sexo masculino 75 %.⁽¹⁾

Una investigación realizada en Bolivia difiere de nuestro estudio en que muestra una prevalencia superior del sexo masculino 63% con respecto al femenino, sin embargo, aunque los rangos de edad son diferentes coincide con nosotros, en que los más afectados son los escolares.⁽³⁾ En Ecuador encuentran ligera superioridad 57,69 % de escolares, seguidos por los adolescentes 42,31 %, y el 61,54 % son del sexo masculino.⁽¹⁴⁾

La disfunción tiroidea más frecuente en las personas con síndrome de Down es el hipotiroidismo, diferentes estudios muestran porcentajes que oscilan entre 3 y 54%.⁽¹⁵⁾ El solapamiento de manifestaciones clínicas en estos pacientes complica su detección a no ser que se realicen pruebas de laboratorio para coadyuvar su diagnóstico.⁽³⁾

El diagnóstico de hipotiroidismo en la etapa neonatal y dentro de los primeros tres años de vida, cobra gran importancia por el impacto que esta entidad tiene en el desarrollo neurológico y físico de los pacientes que la padecen y es de especial interés en poblaciones que presentan una prevalencia de 30-40 % de la enfermedad como son los pacientes con síndrome de Down, quienes presentan un grado variable de discapacidad intelectual, que puede agravarse si no se realiza un diagnóstico temprano del hipotiroidismo. Estos pacientes pueden presentar también alteraciones del desarrollo si no reciben tratamiento oportuno que garantice una velocidad de crecimiento normal y proporcione una progresión adecuada de la edad ósea y evite retrasos y aceleraciones inadecuadas, que puedan repercutir negativamente en la talla final.^(16,17)

En este estudio se encontró que el mayor porcentaje de los pacientes tiene una edad ósea normal y retrasada en un bajo porcentaje principalmente en el grupo de edad de 5 a 9 años. Un estudio previo realizado en La Habana, Cuba en niños hipotiroideos con síndrome Down encuentra que 25 % de los niños tenía retraso en la maduración ósea.⁽¹⁾

El seguimiento de los pacientes con disfunción tiroidea se basa en el control clínico de la sintomatología y en la monitorización analítica o control bioquímico a través de las concentraciones séricas de T4 libre y TSH.⁽¹⁷⁾ La secreción de hormonas tiroideas T4 y T3, está regulada por la TSH, con mecanismo de retroalimentación negativa, por lo que su aumento o disminución sugiere alteración de la función tiroidea. En el control clínico se buscan signos y

síntomas sutiles sugerentes de infra o supra dosificación e incluye la antropometría en cada visita y la evaluación de la edad ósea anualmente. El control bioquímico se realiza de manera periódica habitualmente cada 4 meses.⁽¹⁵⁾

Encontramos que la mayoría de los niños estudiados tenían concentraciones hormonales de TSH dentro de límites normales y altos en bajo porcentaje, distribuidos en el grupo de 5 a 9 años y los mayores de 10 años. Un estudio previo realizado en La Habana, Cuba en niños hipotiroideos con síndrome de Down encuentra que 17 % de los niños tenía valores de TSH muy altos, y 83 % ligeramente altos.⁽¹⁾ Otros autores informan que 50 % de su muestra tiene función tiroidea alterada,⁽¹⁶⁾ que la TSH se encuentran dos desviaciones estándar por encima de la población general⁽¹⁵⁾ y que 47 % tiene función tiroidea alterada.⁽³⁾ Esto no se corresponde con lo encontrado en nuestro estudio donde la mayoría tenía cifras dentro de valores normales en el momento del estudio.

En el presente estudio se encontró que la mayoría de los pacientes presentan concentraciones de T4 normales y un grupo menor presenta valores bajos, distribuidos en el grupo de 5 a 9 años y en los mayores de 10 años. Estos resultados difieren de otros que plantea que 50 % de la población estudiada tiene alteración tiroidea.⁽¹⁵⁾ Los resultados de nuestra investigación pueden explicarse porque el sistema de salud cubano garantiza un seguimiento oportuno y continuo de estos niños.

En 2013 se publicó el consenso de expertos de Oslo que homogeneizó las definiciones relacionadas a la enfermedad celiaca. El consenso acepta los términos de enfermedad celiaca asintomática para aquella diagnosticada con serología y biopsia en pacientes sin síntomas y es equivalente al concepto de enfermedad celiaca silente; enfermedad celiaca clásica la que cursa con síntomas de malabsorción como diarrea, esteatorrea, descenso ponderal e hipoalbuminemia; enfermedad celiaca no clásica sintomáticos pero sin síntomas de malabsorción; enfermedad celiaca subclínica aquella con manifestaciones bajo el umbral de detección clínica, que pueden corresponder, por ejemplo, a alteraciones de laboratorio; enfermedad celiaca sintomática con síntomas gastrointestinales o extraintestinales evidentes y enfermedad celiaca potencial en pacientes con serología positiva y biopsia de intestino delgado normal.⁽¹¹⁾

El diagnóstico precoz es primordial por dos cosas, la primera para evitar complicaciones a largo plazo y la segunda para normalizar la vida de las personas celíacas. Se ha demostrado que factores como el sexo femenino, la edad al diagnóstico, los pacientes de reciente diagnóstico, la pobre adherencia a la dieta o aquellos con comorbilidades asociadas, tienen una menor calidad de vida.^(18,19) El diagnóstico de enfermedad celiaca y su tratamiento implica grandes cambios en los hábitos y costumbres y un impacto psicosocial significativo.^(18,19) Existe riesgo de aislamiento social, soledad, ansiedad, miedo o tristeza y enfado por tener que cumplir la dieta.⁽⁴⁾

El diagnóstico de enfermedad celiaca se realiza con criterios de cuatro tipos: clínicos con manifestaciones digestivas de diverso tipo tras ingestión de gluten, histopatológicos basados en la clasificación de *Marsh* modificada, pruebas serológicas por determinación de anticuerpos antitransglutaminasa tisular (AcsantiTGt), anticuerpos antiendomiso (AAEE) y los marcadores

genéticos (HLA DQ2/HLA DQ8. En el diagnóstico de enfermedad celiaca en la red de salud cubana regularmente se emplean los dos primeros. Los dos restantes solo están disponibles en unidades asistenciales más especializadas. La no disponibilidad de todas las herramientas necesarias para el acertado diagnóstico de enfermedad celiaca puede conducir a falsos diagnósticos de esta entidad.⁽²⁰⁾

En Cuba, el diagnóstico de EC ha progresado, desde criterios clínicos a pruebas inmunológicas y genéticas, que se suman a la biopsia intestinal, pero todavía es insuficiente el diagnóstico, razón por la que llegan a la adultez, con una relación mujer-hombre de 2:1.^(1,12) El inmunoensayo *Heber Fast Line*® anti-transglutaminasa, es un tira reactiva inmunocromatográfica cualitativa de flujo lateral, para la detección de anticuerpos IgG e IgA en sangre total, suero o plasma humano, y es un método rápido, simple y de un solo paso, con tiempo de lectura de 15 min. de forma visual. Está recomendado hasta en condiciones de campo,⁽²¹⁾ y es oportuno en las condiciones de bloque económico que sufre Cuba, entre otras.

El estudio histológico de la mucosa intestinal ha sido considerado durante mucho tiempo la regla de oro para el diagnóstico de enfermedad celiaca, sin embargo, en diversos estudios, se ha demostrado que el diagnóstico por biopsias está sujeto a un grado significativo de variabilidad. El diagnóstico serológico (determinación de IgA antiTgG) es considerado, según las guías más recientes de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición (ESPGHAN) y las Guías Clínicas del Colegio Americano de Gastroenterología, como la prueba principal para el diagnóstico de enfermedad celiaca en niños mayores de 2 años de edad.^(2,22)

Los anticuerpos antiendomiso (EMA) y antitransglutaminasa tisular (tTGA) son las pruebas más utilizadas para el diagnóstico de EC. Los EMA tienen una especificidad de 99 % y sensibilidad variable⁽¹⁸⁾ El tTGA basado en IgA (tTGA-IgA) es el test diagnóstico de primera elección con una sensibilidad y especificidad cercanas a 98 %. Debido al déficit de inmunoglobulina A, descrito en 2-3 % de los pacientes con enfermedad celiaca, se recomienda determinar tTGA-IgG o IgG antipeptido gliadina desaminado (DGP) en este grupo de pacientes. El tTGA-IgG solo se justifica en esta situación, pues de lo contrario su rendimiento disminuye. Se sugiere que los familiares de primer grado de pacientes con enfermedad celiaca sean estudiados con serología. Los familiares sintomáticos con serología negativa deberían estudiarse con biopsia duodenal.⁽¹¹⁾

Estudio cubano encuentra 65,2 % positivos a anticuerpos antiTgG⁽²⁰⁾ y uno chileno informa resultados superiores a 8,2 % positivos para dichos anticuerpos.⁽¹¹⁾ Otra investigación encuentra anticuerpos antitransglutaminasa positivos en el 100 % de los pacientes, antiendomiso en el 80 % y antigliadina en 17,5 %.⁽⁸⁾ que en comparación con este estudio se corresponde, aunque nuestra muestra fue menor.

Los niños y adolescentes con síndrome Down constituyen un grupo de pacientes vulnerables porque tienen mayor riesgo de padecer ciertas enfermedades, por ello merecen toda nuestra atención y dedicación en la búsqueda de estas entidades, para garantizar de esta manera una mejor calidad de vida.

En el curso de la investigación las limitaciones fueron la escasa muestra.

Podemos concluir que la aproximación al tema que presentamos permite considerar la enfermedad celiaca en pacientes hipotiroideos con síndrome de Down.

Se recomienda diseñar estudios de cohorte más amplios con cribado para enfermedad celíaca en niños y adolescentes con síndrome de Down e hipotiroidismo en Cuba y de esta forma promover estrategias médicas, educativas y sociales con la finalidad de lograr un trato ético e igualitario, enfocado en la prevención de complicaciones y promoción de estilos de vida saludable en la familia y la sociedad.

Referencias bibliográficas

1. Rivero M, Cabrera R, García A, De León E. Hipotiroidismo primario en pacientes con síndrome de Down. Rev. cuban. pediatr. 2012 [acceso 03/05/2021];84(2):146-54. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S00347531_2012000200004&lng=es
2. Quiles Catala MD. Alteraciones tiroideas en el niño con síndrome de Down [tesis]. Valencia: Universidad de Valencia, Facultad de medicina; 2017 [acceso 16/05/2020]. Disponible en: https://roderic.uv.es/bitstream/handle/10550/59156/AltTirSD_AQuiles.pdf?sequence=1&isAllowed=y.
3. Manassero G. Guía de práctica clínica del síndrome Down. Rev fac med hum. 2016;16(1):37-45. DOI: <http://dx.doi.org/10.25176/RFMH.v16.n1.338>
4. Davidson M. Primary Care for children and adolescents with Down syndrome. Pediatr Clin North Am. 2008;55:1099-111.xi. DOI: [10.1016/j.pcl.2008.07.001](https://doi.org/10.1016/j.pcl.2008.07.001)
5. Espinosa Reyes T, Carvajal Martínez F. Endocrinología. En: de la Torre Montejo E, Pelayo González Posada EJ, editores. Pediatría. 6 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 2504.
6. García de Salgueiro, Luna Barron B, Hauzateng Sotomayor N, Contreras Castro D, Paz R, Burgos Zuleya JL, *et al*. Enfermedades tiroideas en personas con síndrome de Down en el departamento de La Paz-Bolivia. Rev Cient Cienc Méd. 2017 [acceso 03/05/2020];20(1):11-5. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817743_32017000100003&lng=es
7. Jiménez M, Carvalho L, Carpena PJ, Hernández M, Peñas A, García R, Gómez MA. Seguimiento de una cohorte de niños celíacos durante 22 años. Gen 2017 [acceso 3/05/2020];71(3):98-103. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0016-35032017000300003&script=sci_arttext&tlng=pt
8. Rodríguez A, Celada P, Bastida S, Sánchez FJ. Acerca de la enfermedad celiaca. Breve historia de la celiacía. JONNPR. 2018 [acceso 12/05/2020];3(12):980-97. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Paloma-Celada/publication/328766847Acercade_la_enfermedad_celiaca_Breve_historia_de_la_celiacua

</links/5be95f3c299bf1124fcc895b/Acerca-de-la-enfermedad-celiaca-Breve-historia-de-la-celiacia.pdf>

9. Real R. Actualización en el diagnóstico de la enfermedad celiaca. An fac med. 2016 [acceso 16/05/2020];77(4). Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/afm/v77n4/a13v77n4.pdf>

10. Román R, Castillejo G, Cilleruelo ML, Donat E, Polanco I, Sánchez F, *et al.* Aplicación racional de los nuevos criterios de la European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) 2020 para el diagnóstico de la enfermedad celíaca. An Pediatr (Barc). 2020 [acceso 16/05/2020];92(2): 110.e1-110.e9. Disponible en: <file:///C:/Users/BIBLIO~1/AppData/Local/Temp/S1695403319304175.pdf>

11. Moscoso J, Quera R. Enfermedad celíaca. Revisión. Rev Méd Chile. 2016;144 (2). DOI: [10.4067/S0034-98872016000200010](https://doi.org/10.4067/S0034-98872016000200010)

12. Szaflarska A, Soroczyńska A, Barg E, Józefczuk J, Korczowski B, Grzybowska-Chlebowczyk U, *et al.* Assessment of coeliac disease prevalence in patients with Down syndrome in Poland - a multi-centre study. Prz Gastroenterol. 2016 [acceso 24/05/2020];11(1):41-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4814541/pdf/PG-11-26931.pdf>

13. Rubio T, Norbert L, García C. Evaluación del crecimiento y desarrollo de pacientes con síndrome Down en Santiago de Cuba. Medisan (Santiago de Cuba). 2018 [acceso 05/05/2020];22(1):19-26. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192018000100003&lng=es

14. Freire J. Estado nutricional y hábitos alimentarios de niños y adolescentes con síndrome de Down del instituto de educación especial de Ibarra, 2017 [tesis]. Ibarra, Ecuador: Univ. Técnica del norte, Facultad de Ciencias de la Salud; 2018 [acceso 20/05/2020]. Disponible en: <http://repositorio.utn.edu.ec/bitstream/123456789/8072/1/06%20NUT%20233%20TRABAJO%20DE%20GRADO.pdf>.

15. García F, Gómez I, Perán M, Sánchez F, Perán S. ¿Son aplicables los criterios analíticos generales para definir el hipotiroidismo en personas con síndrome de Down? Acta Pediatr Esp. 2014 [acceso 03/05/2020];72(8):146-51. Disponible en: <http://www.actapediatrica.com/index.php/secciones/originales/1015-son-aplicables-los-criterios-analiticos-generales-para-definir-el-hipotiroidismo-en-personas-con-sindrome-de-down#.WUsvKvEnIU>

16. Machado J, Villada A. Factores sociales y de la atención médica asociados al diagnóstico temprano de hipotiroidismo en el síndrome de Down [tesis]. Colombia: Univ. CES; 2019 [acceso 05/05/2020]. Disponible en: http://ns3112306.ip-213-251-184.eu/bitstream/10946/3975/2/1032384743_2019.pdf

17. Carvajal F, Marín S, Basuan J, Gómez J, García J. Hipotiroidismo subclínico en niños y adolescentes: su importancia. Ciencia Salud. 2018 [acceso 15/8/2019];2(2):33-40. Disponible en: <http://repositoriobiblioteca.intec.edu.do/bitstream/handle/123456789/2310.22206cysa.2018.v2i2.pp33-40.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

18. Araya M, Bascuñán K. Enfermedad celíaca. Una mirada actual. Rev Chile Pediatr. 2014 [acceso 03/05/2020];85(6):658-65. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v85n6/art02.pdf>

19. Leonard M, Sapone A, Catassi C, Fasano A. Enfermedad celíaca y sensibilidad al gluten no celíaca. Actualización de la detección, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca y la sensibilidad al gluten no celíaca. JAMA. 2017 [acceso 03/05/2020];318(7):647-56. Disponible en: http://www.afam.org.ar/textos/13_09/enfermedad_celiaca_y_sensibilidad_al_gluten_no_celiaca.pdf
20. García MG, Andrade R, Valbuena R, Alfonso G, Hernández A, Kokuina E, Fonte G. Insuficiencias metodológicas lastran el diagnóstico de la enfermedad celíaca. Rev. cuban. pediatr. 2019 [acceso 16/05/2020];91(4):e898. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcubped/cup-2019/cup194g.pdf>
21. Andrade M, García F, Rodríguez R, Davas Y. Uso del Heber Fast Line® anti-transglutaminasa para pesquisa de enfermedad celíaca en pacientes pediátricos. Rev. cuban. pediatr. 2017 [acceso 16/05/2020];89(4). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v89n4/ped15417.pdf>
22. Silvester A, Weiten D, Graff A, Walker J, Duerksen D. Is it gluten-free? Relationship between self-reported gluten-free diet adherence and knowledge of gluten content of foods. Nutrition. 2016 [acceso 16/05/2020];32(7-8):777-83. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899900716000757#!>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

Contribución de los autores

Marlen Rivero González: conceptualización; curación de datos; análisis formal; creación de la metodología; redacción del borrador original; redacción - revisión, edición y resultado final.

Karen Rico Fragozo: conceptualización; curación de datos; análisis teórico; recursos de información (tratamiento de la bibliografía); revisión del borrador original y del resultado final.

Diana Milena Ordoñez de la Cruz: conceptualización; curación de datos; análisis formal; planificación de recursos; redacción-borrador original

Oramis Sosa Palacios: conceptualización; curación de datos; análisis formal; supervisión; redacción. *Raquel Cabrera Panizo:* curación de datos; análisis formal; redacción- borrador original.

Thaily Rivero González: supervisión; recursos de información (tratamiento de la bibliografía); validación; redacción-borrador original.

