

## Influencia de la enfermedad celíaca en los trastornos de la fertilidad y del embarazo

Isabel María Martos López, María del Mar Murillo de las Heras, Inmaculada Enríquez Rodríguez  
Hospital Torrecárdenas (Almería, España)

Correspondencia: martitos81@gmail.com (Isabel María Martos López)

### Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es una forma crónica de enteropatía de mecanismo inmunológico que afecta al intestino delgado de personas genéticamente predispuestas; es precipitada por la ingestión de alimentos que contienen gluten. También se la conoce como esprúe celíaco, enteropatía sensible al gluten o esprúe no tropical.<sup>1</sup>

La EC es conocida por una intolerancia persistente al gluten del trigo (concretamente a la gliadina), al centeno (a las secalinas), a la cebada (a la hordeína) y al triticale (híbrido de trigo y centeno).<sup>2</sup>

Esta enfermedad provoca, a través de una respuesta inmunitaria, la inflamación del intestino delgado impidiendo la absorción habitual de nutrientes y ocasionando estados carenciales y otros problemas de salud importantes.<sup>3</sup>

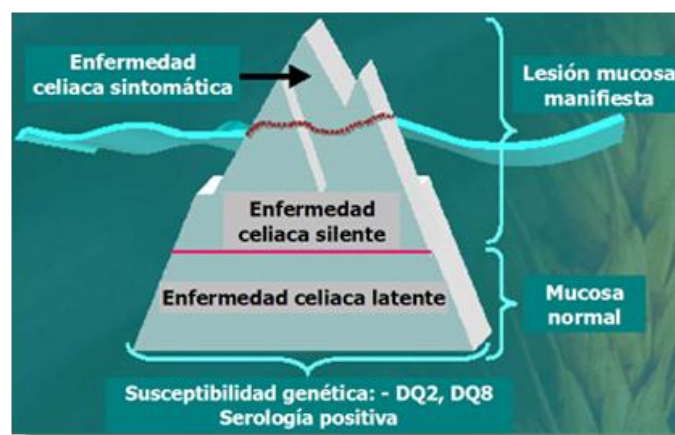
La EC puede desarrollarse tanto en niños como en adultos. Esta enfermedad ha pasado de ser una enfermedad poco fre-

cuenta y dada solo en niños, a ser de alta frecuencia y manifestada tanto en niños como en adultos. Se puede detectar a edades tempranas, ya que la introducción de cereales con gluten comienza a los 6 meses en la alimentación complementaria del lactante.<sup>4</sup>

La EC se puede presentar en cualquier época de la vida, teniendo una relación mujer/hombre de 2:1.<sup>5</sup>

Afecta al 1% de la población general, aunque la prevalencia de enfermedad es menor, y solo uno de cada 5 – 10 casos está diagnosticado, debido a la alta frecuencia de formas atípicas y asintomáticas, lo que produce el comportamiento epidemiológico llamado iceberg celiaco, donde los casos diagnosticados forman la punta del iceberg (o la parte visible de la enfermedad) y la mayoría de los casos no diagnosticados se encuentran en la parte sumergida del iceberg (o la parte oculta de la enfermedad) (Figura 1).<sup>6</sup>

Figura 1. "Iceberg celiaco". Fuente: extraída del trabajo de Iglesias Blázquez<sup>7</sup>



Según la FACE (Federación de Asociaciones de Celíacos de España) hay 40.000 personas diagnosticadas de enfermedad celíaca en España. La prevalencia mundial se estima en 1/266, mientras que en España oscila entre 1/118 en la población infantil y 1/389 en la población adulta. De acuerdo a los valores de prevalencia de enfermedad celíaca mencionados ante-

riormente, se estima que más de 450.000 personas pueden estar padeciéndola.<sup>8</sup>

Hoy por hoy, el único tratamiento es una dieta exenta de gluten de por vida, tanto para los enfermos sintomáticos como para los asintomáticos, con ella se consigue la mejoría de los

síntomas a partir de las dos semanas y la recuperación de las vellosidades del intestino en torno a los dos años.<sup>9</sup>

Como objetivo de la presente revisión bibliográfica se plantea conocer el impacto de la EC en la concepción y el embarazo, mostrando especial interés en la relación de esta enfermedad con la infertilidad en la mujer.

## Metodología

Revisión bibliográfica consultando bases de datos: CI-NAHL, Medline, Cuiden, Cochrane, Scielo y PubMed. Se utilizaron como palabras clave los siguientes descriptores en ciencias de la salud: “enfermedad celíaca”, “embarazo”, “aborto”, “infertilidad”, “trastornos del embarazo”.

Los criterios de inclusión utilizados fueron:

I1: estudios cuyo idioma fuera español o inglés

I2: artículos comprendidos entre los años 2007 y 2017

I3: estudios que relacionasen el efecto de la enfermedad celíaca sobre cuestiones como: abortos, infertilidad y complicaciones en el embarazo.

I4: estudios realizados en mujeres en edad fértil.

Los criterios de exclusión que se usaron:

E1: estudios realizados en varones.

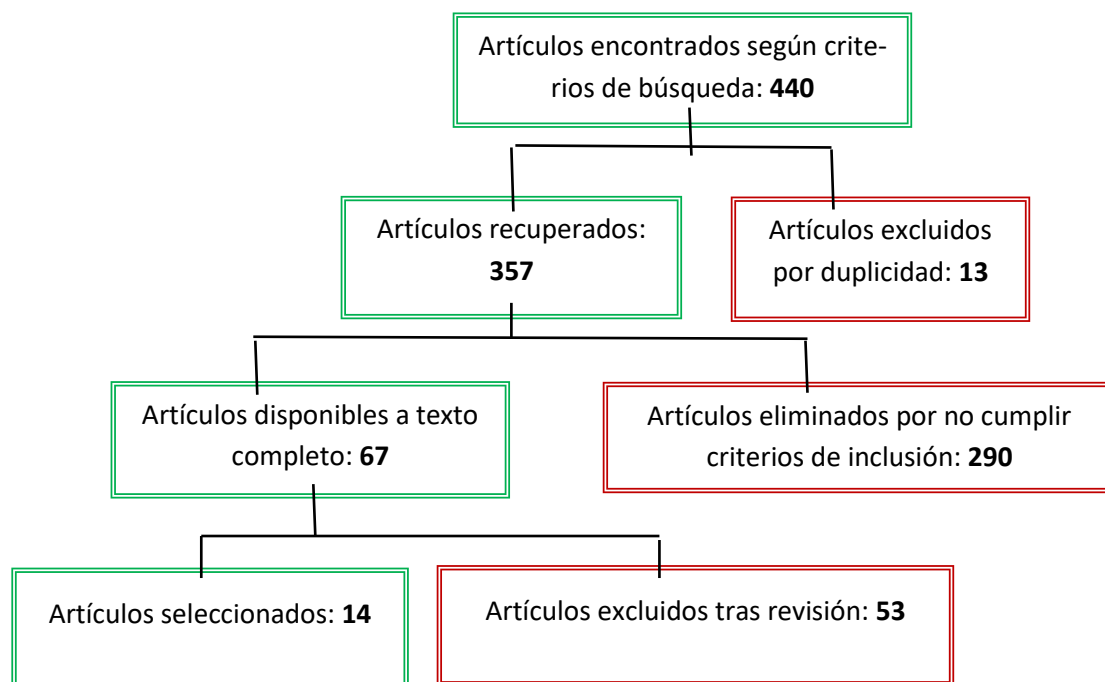
E2: artículos redactados en idiomas diferentes al español o inglés.

Tras realizar la búsqueda en las bases de datos mencionadas anteriormente y seguir la estrategia de búsqueda, se obtuvieron 440 artículos de los cuales 13 estaban duplicados. Tras la primera criba se obtuvieron 357 artículos, y tras leer título y abstract se eliminaron 290 por no tratar el objeto de estudio.

Se procedieron a leer los 67 artículos disponibles a texto completo para valorar si cumplían los criterios de inclusión. Finalmente, se eliminaron 53 artículos obteniéndose 14 como resultado final.

Utilizando las cadenas de búsqueda anteriormente descritas, se han seleccionado los documentos de esta búsqueda bibliográfica, tal y como muestra la figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo de la estrategia de selección de artículos. Fuente: elaboración propia



## Resultados

Tras llevar a cabo la cadena de búsqueda desarrollada anteriormente en la metodología, se han obtenido los resultados siguientes en las diferentes bases de datos utilizadas (tabla 1):

- PUBMED: 236 artículos
- CINHALL: 75 artículos
- CUIDEN: 0 artículos
- COCHRANE: 6 artículos
- MEDLINE: 116 artículos
- SCIELO: 1 artículo

Sheiner et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo donde analizaron los resultados perinatales de 48 embarazos de mujeres con EC conocida y 143.663 embarazos de pacientes

sin esta patología. Concluyeron afirmando que se encontraron tasas más altas de inducción del parto (29.2 vs. 11.9%) y CIR (6.3 vs. 2.1%) entre las pacientes con EC en comparación con las pacientes sin dicha enfermedad.<sup>10</sup>

Da Silva et al. realizaron un estudio de casos y controles en el que compararon un grupo de 200 mujeres con problemas para concebir con un grupo control de 400 mujeres sin alteración de la fertilidad. Ambos grupos se sometieron a un protocolo de anticuerpos anti-endomysium siendo esta prueba positiva en el 1,5% de las mujeres con problemas de infertilidad.<sup>11</sup>

Bast et al. realizaron una revisión bibliográfica donde recopiló diferentes estudios que afirmaban que la edad media de la menarquia en aquellas mujeres celíacas era mayor que en

los controles, a los 13,6 años y 12,7 respectivamente. Por otro lado el riesgo relativo de aborto espontáneo era 8,9 veces más alto en aquellas mujeres con patología celíaca.<sup>12</sup>

Freeman en su revisión sistemática afirma que la EC si no se trata, parece aumentar el riesgo de abortos involuntarios repetidos y partos prematuros, así como una disminución del peso al nacimiento. Además, también pueden aparecer efectos adversos en la madre ya que la tasa de cesáreas es mayor en aquellas mujeres que padecían esta enfermedad.

Concluyó diciendo que las placentas de las madres afectadas por la enfermedad celíaca presentaban ciertas anomalías, se vio que existía un aumento de la apoptosis en las células del trofoblasto, lo que sugería un posible mecanismo de lesión en las caras fetal y materna de la placenta.<sup>13</sup>

Martinelli et al. entrevistaron a 62 mujeres celiacas (media de edad: 31.5 años) y 186 controles sanos (media edad: 32.5 años). En su estudio observaron un mayor porcentaje de trastornos del ciclo menstrual en mujeres celiacas. Informaron de que la aparición de amenorrea ocurría con una frecuencia del 19.4% entre las mujeres con EC frente al 2.2% de los controles sanos. La probabilidad de tener al menos una complicación durante el embarazo se estimó que era al menos cuatro veces mayor en las mujeres celiacas que en las mujeres sanas (OR = 4,1, IC del 95% = 2-8,6, p = 0,000). El estudio demostró una correlación significativa para la enfermedad celíaca y amenaza de aborto, hipertensión gestacional, desprendimiento de placenta, anemia severa y restricción del crecimiento intrauterino (p < 0,001).<sup>14</sup>

Zugna et al. analizaron en Suecia a 60.000 mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 45 años, de las cuales 18.005 estaban diagnosticadas de EC. Las pacientes con patología celíaca diagnosticada después del parto habían presentado un mayor número de partos prematuros, cesáreas y recién nacidos con bajo peso; mientras que aquellas que tenían un diagnóstico de EC antes del parto no habían presentado resultados adversos fetales. El bajo peso neonatal y el mayor riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino puede explicarse por una nutrición fetal insuficiente, demostrada por un menor peso de la placenta en las mujeres con EC diagnosticada después del parto.<sup>15</sup>

Khashan et al. realizaron un estudio de cohortes basándose en todos los nacidos vivos en Dinamarca durante un período de 25 años. De un total de 1.504.342 recién nacidos, 1105 de ellos eran hijos de mujeres con EC diagnosticada y 346 de mujeres con EC no diagnosticada.

Las mujeres con diagnóstico seguían una dieta libre de gluten, mientras que las mujeres no diagnosticadas no lo hacían. Los datos que se evaluaron fueron: peso al nacer, pequeño para la edad gestacional (PEG) (< percentil 10), crecimiento intrauterino retardado (CIR) (< percentil 5) y nacimiento prematuro. Las mujeres con EC sin dieta dieron a luz bebés más pequeños [diferencia = -98 g (IC 95%: -130, -67)], con un mayor riesgo de bebés con PEG [OR = 1,31 (IC 95%: 1,06, 1,63)], niños con CIR [OR = 1,54 (IC 95%: 1,17, 2,03)] y parto prematuro [OR = 1,33 (IC 95%: 1,02, 1,72)] en comparación con las mujeres sin EC. Las mujeres con EC que seguían dieta sin gluten tuvieron hijos con características similares a las mujeres sin patología celiaca.<sup>16</sup>

Choi et al. en su estudio entrevistaron a 188 mujeres, de entre 25 y 39 años, que se presentaron en un centro de reproducción asistida para la atención de la infertilidad primaria o

secundaria de al menos 12 meses de duración. Cuatro de las 188 pacientes fueron diagnosticadas con enfermedad celíaca. La prevalencia de enfermedad celíaca no diagnosticada previamente en la cohorte de 188 pacientes fue del 2,1%. Las cuatro pacientes se sometieron a asesoramiento nutricional sobre la dieta libre de gluten consiguiendo quedar embarazadas dentro del primer año de su diagnóstico de celiaquía y cambio de dieta.<sup>17</sup>

Tersigni et al en su artículo concluyeron diciendo que las mujeres con infertilidad inexplicada, aborto espontáneo recurrente o CIR tenían un riesgo significativamente mayor de EC que la población general. El OR para la EC fue 5.06 (IC 95% 2.13-11.35) en pacientes con infertilidad inexplicada, 5.82 (IC 95% 2.30-14.74) en mujeres que experimentaron abortos espontáneos recurrentes y 8.73 (IC 95% 3.23-23.58) en pacientes con CIR.<sup>18</sup>

Olivera y Lasa llevaron a cabo un metaanálisis donde evaluaron 413 estudios potencialmente relevantes para la revisión, 12 de los cuales finalmente se incluyeron para el análisis. Se encontró una asociación significativa entre las mujeres con diagnóstico de infertilidad y enfermedad celíaca no diagnosticada [OR 3,09 [IC 95%: 1,74-5,49]]. Al considerar los estudios que evalúan la presencia de infertilidad en sujetos con enfermedad celíaca ya diagnosticada, no se encontraron diferencias entre los pacientes con enfermedad celiaca y los sujetos control [OR 0,99 (0,86-1,13)]. Concluyeron afirmando que la enfermedad celíaca no diagnosticada es un factor de riesgo para la infertilidad.<sup>19</sup>

Tursi et al. en su estudio siguieron a 13 mujeres afectadas de EC con abortos espontáneos recurrentes. Todas las pacientes iniciaron una dieta libre de gluten y se fueron reevaluando a lo largo de 10 años. Durante este período seis mujeres quedaron embarazadas (46,15%) de la siguiente manera: una paciente (7,69%) un año después de comenzar la dieta, 3 pacientes (23,07%) 2 años después de iniciar la dieta, 1 paciente (7,69%) después de 3 años y finalmente 1 (7,69%) 4 años después de que se inició la dieta. Concluyó afirmando que una dieta libre de gluten parecía favorecer la consecución de un embarazo en la mayoría de las mujeres con EC con aborto involuntario recurrente.<sup>20</sup>

Moleski et al. realizaron un análisis de cohortes retrospectivo donde examinaron las características reproductivas de las mujeres con EC. En su estudio incluyeron 970 mujeres de las cuales 733 (75.6%) habían estado embarazadas en algún momento de su vida. No hubo diferencia en cuanto a la consecución de embarazo entre las mujeres con EC (n=245/329, 74.5%) y el grupo control (488/641, 76.1%). Sin embargo, las mujeres con EC tenían porcentajes más altos de aborto espontáneo (50.6% vs. 40.6%) y de parto pretérmino (23.6% vs 15.9%) respecto a las pertenecientes al grupo control.<sup>21</sup>

Fiolková et al. concluyeron su revisión sistemática confirmando la relación entre la enfermedad celíaca y una variedad de trastornos reproductivos. Los problemas en esta área se confirman principalmente en mujeres no tratadas. Entre los síntomas atípicos de la enfermedad celíaca se incluyen la infertilidad, retraso en la menstruación, menopausia precoz, amenorrea secundaria, infertilidad y complicaciones del embarazo, como abortos recurrentes, restricción del crecimiento fetal intrauterino, feto pequeño para la edad gestacional, bajo peso al nacer y nacimiento prematuro.<sup>22</sup>

Calmak et al. incluyeron en su estudio 46 mujeres con EC y 40 mujeres sanas en edad reproductiva, es decir, edades comprendidas entre los 18 y 45 años. Se les tomaron muestras de sangre para determinar los niveles de hormonas hipofisarias y hormona antimülleriana (AMH). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en términos de hormonas hipofisarias, sin embargo, el nivel de AMH

fue significativamente menor en el grupo EC ( $p = 0.032$ ) encontrándose a su vez, una correlación inversa que muestra que los niveles de AMH disminuyen al aumentar la duración de EC ( $r = -0.054$ ,  $p = 0.001$ ). Con estos resultados queda manifiesta que la reserva ovárica disminuye en mujeres con EC y que ésta disminuye a su vez al aumentar la duración de la enfermedad.<sup>23</sup>

Tabla 1. Artículos seleccionados

| Autor                    | Ciudad          | Tipo de estudio              | Objetivo   |
|--------------------------|-----------------|------------------------------|--|
| Sheiner et al. (2007)    | Israel          | Estudio de cohortes          | Determinar los resultados perinatales de aquellos embarazos de mujeres con EC.   |
| Da Silva et al. (2007)   | Brasil          | Estudio de casos y controles | Verificar la existencia de relación entre infertilidad y EC.   |
| Bast et al. (2009)       | Boston          | Revisión sistemática         | Describir la influencia de la EC en el periodo reproductivo de la mujer.   |
| Freeman (2010)           | Canadá          | Revisión sistemática         | Determinar si la EC aumenta el riesgo de aborto y parto pretérmino.  |
| Martinelli et al. (2010) | Italia          | Estudio de casos y controles | Explorar la asociación entre la enfermedad celíaca y el ciclo menstrual, la gestación y los trastornos puerperales     |
| Zugna et al. (2010)      | Suecia          | Estudio de cohortes          | Examinar la fertilidad en mujeres con EC verificada por biopsia.   |
| Khashan et al. (2010)    | Dinamarca       | Estudio de cohortes          | Describir el efecto de la EC materna tratada y no tratada sobre el peso al nacer y el parto prematuro.                 |
| Choi et al. (2011)       | Nueva York      | Estudio de cohortes          | Determinar la existencia de EC no diagnosticada en una población de mujeres infértiles.                                |
| Tersigni et al. (2014)   | Italia          | Revisión sistemática         | Determinar la relación entre la EC y la aparición de infertilidad, aborto y crecimiento intrauterino restringido.      |
| Olivera y Lasa (2015)    | Argentina       | Meta-análisis                | Determinar la relación entre la EC y la infertilidad.  |
| Tursi et al. (2015)      | Italia          | Estudio de casos y controles | Mostrar como una dieta libre de gluten puede favorecer la consecución de un embarazo.                                  |
| Moleski et al. (2015)    | Philadelphia    | Estudio de cohortes          | Investigar la fertilidad y los resultados del embarazo entre mujeres con enfermedad celíaca.                           |
| Folková et al. (2016)    | República Checa | Revisión sistemática         | Determinar la prevalencia de la enfermedad celíaca y su posible impacto en los trastornos ginecológicos y obstétricos. |
| Cakmak et al. (2017)     | Turquía         | Estudio de casos y controles | Investigar la reserva ovárica en pacientes en edad reproductiva con EC   |

## Discusión

La patogénesis de los trastornos reproductivos relacionados con la enfermedad celíaca aún está pendiente de aclaración. Se han propuesto varias hipótesis para explicar los trastornos de la vida reproductiva en las mujeres. La EC puede inducir malabsorción y deficiencias de micronutrientes como hierro, ácido fólico y vitamina K, que son esenciales para la organogénesis. Además, las deficiencias de oligoelementos específicos podrían estar relacionadas con la disfunción ovárica.<sup>13, 23, 24</sup>

En esta revisión bibliográfica también se ha visto que existe una asociación entre la EC y los trastornos del embarazo. Se ha observado que el número de embarazos que acaban en un aborto espontáneo en mujeres celíacas es casi el doble que en mujeres sanas. En general, se ha observado un mayor número de complicaciones en las mujeres celíacas con embarazos a término, surgiendo una correlación significativa para todos los trastornos considerados como son amenaza de aborto, desprendimiento de placenta, anemia severa, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y prematuridad.<sup>11-13, 15-18, 25</sup>

Es importante señalar que en la mayoría de los estudios, las mujeres con infertilidad inexplicada que tenían EC no

presentaban ninguno de los síntomas clásicamente atribuidos a esta patología. Esta presentación silenciosa combinada con un diagnóstico tardío puede derivar en una exposición prolongada al gluten de la dieta y un efecto prolongado de la enfermedad en la vida fértil de las mujeres.<sup>20, 22, 26</sup>

Por esta razón y dada la simplicidad de las pruebas de detección de EC en comparación con las costosas y extensas pruebas que típicamente se realizan a parejas infértiles, es razonable sugerir que todas las mujeres con infertilidad inexplicada se sometan a pruebas de celiaquía.<sup>17, 18</sup>

## Conclusiones

Los estudios demuestran que la prevalencia de EC puede llegar a alcanzar entre un 4 y 8% en aquellas mujeres con infertilidad inexplicable. Por otro lado, varios autores respaldan el riesgo de aborto espontáneo recurrente, retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer en la EC, aunque el riesgo de parto prematuro es algo menos claro.

La aparición de una correlación significativa entre la enfermedad celíaca y los trastornos del ciclo menstrual y / o los trastornos del embarazo sugiere la posibilidad de considerar la enfermedad celíaca como una de las causas potenciales de los problemas de fertilidad.

## Bibliografía

1. Stern M, Ciclitira P, Van Eckert R, Feighery C, Janssen FW, Méndez E et al. Analysis and clinical effects of gluten in coeliac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 741–7.
2. Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green P, Hadjivassiliou M et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. *BMC Med.* 2012, 10: 13.
3. Allué IP. Actualización en enfermedad celíaca: diagnóstico y actuación clínica y dietética. *Nutr Clin Med.* 2015; 9(2).
4. Rewers M. Epidemiology of celiac disease: what are the prevalence, incidence, and progression of celiac disease?. *Gastroenterology.* 2005; 128: 47–51.
5. Lionetti E, Catassi C. New clues in celiac disease epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, and treatment. *Int Rev Immunol.* 2011; 30: 219–31.
6. Fasano A, Catassi C. Current approaches to diagnosis and treatment of celiac disease: an evolving spectrum. *Gastroenterology.* 2001; 120: 636–51.
7. Iglesias Blázquez C. Análisis de la densidad mineral en niños celíacos. Efecto de la exclusión del gluten de la dieta (tesis doctoral). León: Universidad de León; 2015. 27 p.
8. Coronel Rodríguez C, Guisado Rasco MC. Enfermedad celíaca. *Pediatr Integral.* 2011; 15 (2):109-125.
9. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet.* 2003; 362: 383–91.
10. Sheiner E, Peleg R, Levy A. Pregnancy outcome of patients with known celiac disease. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;129(1):41-45.
11. Da Silva C, Gandolfi L, Tauil P, Picanço M, de Araujo M, Pratesi R. Celiac disease and female infertility: a frequently neglected association. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007;28(10):601-606.
12. Bast A, O'Bryan T, Bast E. Celiac disease and reproductive health. *Pract Gastroenterol.* 2009:10-21.
13. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(46):5810-5814.
14. Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. *BMC Gastroenterol.* 2010;10(1):89.
15. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut.* 2010;59(11):1471-1475.
16. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, McNamee R, McCarthy FP, Pedersen MG et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25(2):528-534.
17. Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MV, et al. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. *J Reprod Med.* 2011;56(5):199-203.
18. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, et al. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. *Hum Reprod.* 2014;20(4):582-593.
19. Olivera P, Lasa J. Celiac Disease and the Risk of Infertility. *International Journal of Celiac Disease.* 2015;3(3):84-86.
20. Tursi A, Giorgetti G, Brandimarte G, Elisei W. Effect of gluten-free diet on pregnancy outcome in celiac disease patients with recurrent miscarriages. *Dig Dis Sci.* 2008;53(11): 2925-2928.
21. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenber D, et al. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol.* 2015;28(2):236-240
22. Fiolková K, Biringer K, Hrtánková M, Fiolka R, Danko J. Coeliac disease as a possible cause of some gynecological and obstetric abnormalities. *Ceska Gynekol.* 2016;81(6):470-476.
23. Cakmak E, Karakus S, Demipence O, Coskun B. Ovarian Reserve Assessment in Celiac Patients of Reproductive Age. *Med Sci Monit.* 2017;24:1152-1157.
24. Ozgor B, Selimoglu MA. Coeliac disease and reproductive disorders. *Scand J Gastroenterol.* 2010;45(4):395-402.
25. Pellicano R, Astegiano M, Bruno M, Fagoonee S, Rizzeto M. Women and celiac disease: association with unexplained infertility. *Minerva Med.* 2007;98(3):217-219.