

Seroprevalencia de enfermedad celiaca en pacientes con infertilidad. Un estudio de casos y controles

José M. Remes-Troche,^{1*} Luis A. Sánchez-Vargas,¹ Shareni Ríos-Gálvez,¹ Ana D. Cano-Contreras,¹ Jorge Amerena-Abreu,² Eli de la Cruz-Patiño,¹ Arturo Meixueiro-Daza¹ y Héctor Vivanco-Cid¹

¹Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana;

²Fertilización in Vitro de Veracruz, Centro FIVER. Veracruz, México

Resumen

Antecedentes: Aunque los pacientes con enfermedad celiaca (EC) tienen en su mayoría manifestaciones digestivas, algunos pueden presentarlas de índole extraintestinal (atípicas), como anemia crónica, ataxia y trastornos de la fertilidad. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de anticuerpos relacionados con EC en mujeres mexicanas con trastornos de la fertilidad. **Material y métodos:** Estudio de casos y controles de mujeres que acudieron a valoración por trastornos de la fertilidad en un centro especializado. Se cuantificó h-tTG IgA, gliadina IgA II y gliadina IgG II; los títulos > 30 UI fueron considerados como positivos. **Resultados:** Se incluyeron 171 casos y 171 controles; 137 pacientes (80.1 %) tuvieron infertilidad y 34 (19.9 %), esterilidad. Ocho pacientes (4.6 %, IC 95 % = 2.3-8.9) tuvieron al menos un marcador positivo para EC comparadas con una mujer del grupo control (0.5 %, IC 95 % = 0.01-3, $p = 0.04$, razón de momios = 8.3). Seis de las ocho pacientes presentaron infertilidad inexplicable. **Conclusiones:** Hasta 4.6 % de las mujeres con infertilidad presentó al menos un marcador positivo para EC. Al igual que en otras partes del mundo, podría recomendarse el escrutinio para EC en mujeres con infertilidad, en especial en quienes padecen infertilidad inexplicable.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad celiaca. Enteropatía. Esterilidad. Infertilidad. México.

Celiac disease seroprevalence in patients with infertility. A case-control study

Abstract

Background: Although most patients with celiac disease (CD) have digestive manifestations, in some of them they may be of extraintestinal (atypical) nature, such as chronic anemia, ataxia, and fertility disorders. **Objective:** To determine the prevalence of CD-related antibodies in Mexican women with fertility disorders. **Material and methods:** Case-control study of women who attended evaluation for fertility disorders in a specialized center. h-tTG-IgA, gliadin IgA II and gliadin IgG II were quantified; titers > 30 IU were considered positive. **Results:** One-hundred and seventy-one cases and 171 controls were included; 137 patients (80.1%) had infertility, and 34 (19.9%), sterility. Eight patients (4.6%, 95% CI = 2.3-8.9) had at least one positive marker for CD in comparison with one woman in the control group (0.5%, 95% CI = 0.01-3, $p = 0.04$, odds ratio = 8.3). Six of the eight patients had unexplained infertility. **Conclusions:** Up to 4.6% of women with infertility had at least one positive marker for CD. As in other parts of the world, screening for CD could be recommended in women with infertility, especially in those with unexplained infertility.

KEYWORDS: Celiac disease. Infertility. Enteropathy. Sterility. Mexico.

*Correspondencia:

José M. Remes-Troche
E-mail: jose.remes.troche@gmail.com

Fecha de recepción: 03-11-2022

Fecha de aceptación: 08-11-2022

DOI: 10.24875/GMM.22000360

Gac Med Mex. 2023;159:145-149

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2022 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La enfermedad celíaca (EC) es un padecimiento que se caracteriza por absorción intestinal deficiente secundaria a inflamación crónica y atrofia de la mucosa del intestino delgado causado por la exposición al gluten de la dieta y que afecta a individuos genéticamente predispuestos.¹ Aunque existen sujetos con manifestaciones digestivas típicas como síndrome de malabsorción con diarrea crónica, distensión abdominal, náusea, anemia y fatiga, también se reconoce que la EC puede presentarse con síntomas o manifestaciones extraintestinales (atípicas) que deben hacer sospechar su existencia e, incluso, considerar a quienes las padecen como población de alto riesgo.^{2,3} Por ejemplo, se reconoce que la EC se relaciona con alteraciones endocrinas, así como con trastornos ginecológicos-obstétricos como, por ejemplo, talla baja, pubertad retrasada, infertilidad primaria, abortos recurrentes, retraso del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer, parto prematuro, menopausia temprana, osteopenia y osteoporosis.⁴

La incapacidad de una pareja para concebir (esterilidad) después de 12 meses de relaciones sexuales frecuentes sin utilizar métodos de planificación familiar se estima que afecta a una de entre seis y 10 parejas.⁵

Por otra parte, se calcula que hasta 15 % de todas las parejas experimentará infertilidad primaria o secundaria (imposibilidad para finalizar la gestación) en algún momento de su vida reproductiva. Estudios previos han reportado que la infertilidad primaria puede ser una manifestación atípica de la EC. Esta asociación puede explicarse por malabsorción crónica de nutrientes que impacta negativamente en la embriogénesis, la nutrición y el crecimiento fetal durante el embarazo. Los resultados de las diversas series son variables y la frecuencia de EC en mujeres con infertilidad varía entre 1.3 y 9 %.^{6,7} A pesar de esta asociación, no se han establecido recomendaciones generales de escrutinio o modificaciones en la dieta de las mujeres con trastornos de la fertilidad, debido a que la prevalencia de EC varía en las diferentes áreas geográficas y los beneficios de la eliminación del gluten implica regímenes rigurosos en comparación con las dietas tradicionales.^{6,7}

Aunque en México en la última década se han publicado diversos estudios en los que se demuestra que la EC puede afectar a entre 0.7 y 1.1 % de la población (IC 95 % = 1.6-3.2 %), se desconoce cuál es la

prevalencia de esta enfermedad en un grupo de alto riesgo como pudieran ser las mujeres con infertilidad.⁸⁻¹⁰

El objetivo de nuestro estudio fue determinar la prevalencia de anticuerpos relacionados con EC (h-tTG [transglutaminasa] IgA, anticuerpos IgA e IgG contra el péptido deaminado de gliadinas) en un grupo de mujeres que acudieron a un centro especializado para el manejo de infertilidad y comparar los resultados con un grupo de control pareado por edad en nuestra población.

Material y métodos

Estudio de casos y controles, observacional y descriptivo, realizado en mujeres que acudieron a un centro especializado para evaluación por trastornos de la fertilidad. Se incluyeron pacientes que de acuerdo con la evaluación ginecológica fueron portadoras de infertilidad o esterilidad. Se definió la esterilidad como la incapacidad para concebir y la infertilidad como la imposibilidad para finalizar la gestación con el nacimiento de un niño sano. Se excluyeron pacientes con factores hormonales, ováricos y tubáricos o cuando se identificó alguna etiología masculina. Se definió a las mujeres como portadoras de infertilidad inexplicable cuando las pruebas de fertilidad fueron incapaces de identificar una causa probable. Se consideró esterilidad cuando las mujeres no lograron el embarazo tras un año de relaciones sexuales sin anticoncepción. Se consideró esterilidad primaria cuando la pareja nunca logró ninguna gestación y esterilidad secundaria cuando el problema apareció después de haber logrado un embarazo y no se logró un siguiente embarazo. En el grupo de control se incluyeron mujeres sanas asintomáticas (de acuerdo con la exploración física y la evaluación clínica), pareadas por edad, provenientes de población abierta.

Las determinaciones bioquímicas se realizaron mediante la toma de una muestra de 5 mL de sangre periférica, de la cual se extrajo suero para realizar las pruebas de h-tTG IgA, gliadina IgA y gliadina IgG mediante técnica de ELISA, conforme a las siguientes descripciones del proveedor:

- QUANTA h-tTG IgA ELISA (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA (*enzyme-linked immunosorbent assay*) para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgA antitransglutaminasa del endomisio en suero humano. Títulos < 20 UI

- se consideran negativos; de 20 a 30 UI, débilmente positivos: > 30, UI francamente positivos.
- QUANTA Lite TM Gliadina IgA II (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgA contra el péptido deaminado derivado de la gliadina en suero humano. Títulos < 20 UI se consideran negativos; de 20 a 30, débilmente positivos; > 30 UI, francamente positivos.
 - QUANTA Lite TM Gliadina IgG II (Inova Diagnostics, San Diego, California, Estados Unidos): ensayo basado en la técnica ELISA para la detección semicuantitativa de anticuerpos IgG contra el péptido deaminado derivado de la gliadina en suero humano. Títulos < 20 UI se consideran negativos; de 20 a 30, débilmente positivos; > 30 UI, francamente positivos. Esta prueba se utiliza cuando existe sospecha de deficiencia selectiva de IgA.

El análisis de los resultados se realizó con estadística descriptiva, se calculó la prevalencia de positividad para anticuerpos y grupo de control. La comparación de la prevalencia entre grupos se realizó mediante prueba de chi cuadrada y prueba t de Student. Se estimó razón de momio (RM) e intervalos de confianza de 95 % (IC 95 %). Se estableció significación estadística con $p < 0.05$. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética Institucional (número 2017-008-IIM) y se cumplieron los derechos de los pacientes de acuerdo con la Declaración de Helsinki. No hubo ningún apoyo económico ni remuneración y los sujetos aceptaron participar de forma voluntaria previa firma del consentimiento informado.

Resultados

Se evaluaron 171 pacientes que acudieron a la clínica de infertilidad, la edad promedio de este grupo fue 35.2 años (rango de 24 a 45). En general, el promedio de la menarca de estas mujeres fue 12 años (rango de 11 a 16) y en el grupo de infertilidad el número promedio de abortos previos fue 3 (rango de 1 a 5). En el grupo de control hubo 171 mujeres, la edad promedio fue 28.2 ± 8 años y el número de abortos previos, 0.5 (rango de 0 a 2).

Del total de 171 casos evaluados, en 58 % se consideró infertilidad primaria ($n = 99$), en 22 %, infertilidad secundaria ($n = 38$); en 10 %, esterilidad primaria

($n = 17$) y en 10 %, esterilidad secundaria ($n = 17$). Las características demográficas de los grupos se muestran en la Tabla 1. De las 99 mujeres con infertilidad primaria, 54 fueron clasificadas como portadoras de infertilidad inexplicable.

Detección de anticuerpos h-tTG IgA, gliadina II IgG y gliadina II IgA

- *Pacientes con infertilidad.* De forma global, ocho pacientes (4.6 %, IC 95 % = 2.3-8.9) tuvieron al menos un marcador positivo para EC; seis (3.51 %, IC 95 % = 1.6-7 %), niveles de anticuerpos h-tTG superiores al punto de corte; dos, anticuerpos gliadina IgA positivos (1.1 %, IC 95 % = 0.3 a 4.2); una, anticuerpos positivos para h-tTG y gliadina. De las ocho pacientes, seis presentaron infertilidad primaria inexplicable y dos se clasificaron con infertilidad secundaria. De estas dos pacientes, al momento se ha confirmado EC mediante biopsia duodenal y se ha demostrado que tienen atrofia de vellosidades grado II de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber. De forma intencionada se interrogó a las ocho pacientes sobre la presencia de síntomas digestivos; cinco de ellas refieren síntomas digestivos que previamente se habían considerado compatibles con síndrome del intestino irritable (dolor abdominal, inflamación, distensión, alteraciones de frecuencia y consistencia de las evacuaciones).
- *Grupo de control.* Una mujer del grupo de control (0.5 %, IC 95 % = 0.01-3) presentó niveles de anticuerpos h-tTG superiores al punto de corte.

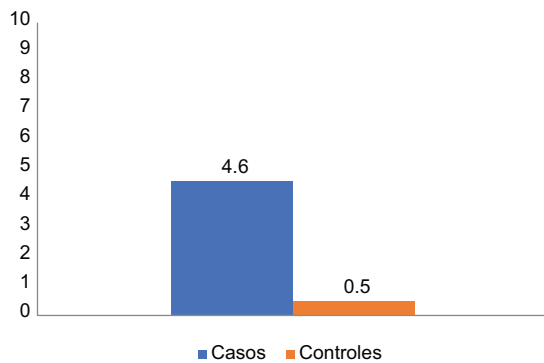
En la Figura 1 se ilustra el porcentaje de positividad en los grupos (4.6 % *versus* 0.5 %, $p = 0.04$). La razón de momios al comparar pacientes con infertilidad y población de control fue 8.3 (IC 95 % = 1.03-67).

Discusión

En este estudio encontramos que en México, al igual que en otras partes del mundo, existe asociación entre EC e infertilidad. Entre los hallazgos más significativos se encuentra la mayor diferencia en la positividad para h-tTG IgA, ya que estos anticuerpos y los anticuerpos EMA se consideran como las pruebas serológicas con mayor especificidad y sensibilidad en el diagnóstico de EC.

Tabla 1. Características demográficas y antecedentes obstétricos previos en los grupos evaluados

Variable	Infertilidad		Esterilidad		Controles (n = 171)
	Primaria (n = 99)	Secundaria (n = 38)	Primaria (n = 17)	Secundaria (n = 17)	
Edad en años (promedio, DE)	34 ± 4.06	38 ± 4.3	32.28 ± 4.01	38.3 ± 3.8	28.2 ± 8
Edad a la menarca (promedio, DE)	12.1 ± 1.2	11.8 ± 1.3	12.6 ± 2.1	11.8 ± 1.8	11.4 ± 2
Promedio de abortos	3	2	0	0	0-0.5

**Figura 1.** Porcentaje de positividad para anticuerpos IgA h-tTG en las poblaciones estudiadas. h-tTG: transglutaminasa tisular humana; IgA: inmunoglobulina A.

El primer reporte de la asociación entre infertilidad y EC fue realizado en 1970 por Morris *et al.*, quienes describieron a tres mujeres jóvenes con infertilidad que después de seguir una dieta libre de gluten lograron el embarazo.¹¹ A partir de entonces se ha tratado de demostrar la asociación entre infertilidad y EC activa. En una cohorte de población sueca, Zugna *et al.*¹² describieron que las mujeres con EC presentaron fertilidad normal, pero menor durante los dos años previos al diagnóstico, por lo que infirieron que la restricción de gluten normaliza la fertilidad. De igual forma, en un estudio observacional de casos y controles realizado por Sher *et al.*¹³ se describió diferencia en la fertilidad antes del diagnóstico de EC, probablemente debido a una dieta sin gluten posterior al tratamiento; la fertilidad y tasa de abortos espontáneos fue similar entre los grupos analizados.

Aunque actualmente no se dispone de recomendaciones generales acerca de la eliminación del gluten de la dieta en todas las pacientes con infertilidad, dado que este tipo de regímenes suelen ser de menor valor nutricional en comparación con las dietas tradicionales, algunos investigadores han recomendado

que sería razonable realizar pruebas de escrutinio para EC, dada la frecuencia de esta entidad en las mujeres con infertilidad y la mejoría que este tipo de pacientes ha mostrado después del tratamiento.^{14,15}

Se postulan diversos mecanismos fisiopatológicos que explican la relación EC-infertilidad.¹⁶ Además de las deficiencias nutricionales, también se ha descrito el papel de la gliadina (fracción del gluten soluble en alcohol) como promotora de la respuesta inflamatoria y que al estimular la producción de citoquinas puede afectar el entorno intrauterino. Se ha demostrado que la expresión anómala de citoquinas proinflamatorias durante el periodo de implantación es un factor que puede afectar negativamente el desarrollo endometrial, lo cual influye en la fertilidad y pérdida del embarazo.¹⁷ Por otro lado, se ha demostrado que los anticuerpos anti-tTG pueden alterar la función placentaria al desarrollar reacción cruzada con las células del trofoblasto, reduciendo con ello su invasión; como consecuencia, disminuye la actividad de las metaloproteinasas de la matriz celular y se genera mayor porcentaje de apoptosis celular.¹⁸ También se ha descrito que estos anticuerpos tienen la capacidad de inhibir la angiogénesis endometrial.¹⁹

Es importante mencionar que el presente estudio tiene limitantes que se deben considerar como el sesgo de selección, la representatividad de la muestra y la falta de biopsia duodenal en pacientes con anticuerpos positivos. Sin embargo, es prudente aclarar que la mayoría de los análisis de asociación entre EC e infertilidad también se han realizado considerando anticuerpos anti-tTG.

En conclusión, en nuestra investigación hasta 4.6 % de las mujeres con infertilidad tuvo al menos un marcador positivo para EC. De tal forma, como sucede en otras partes del mundo, podría recomendarse el escrutinio para EC en mujeres con infertilidad, en especial en quienes padecen infertilidad primaria. No obstante, se requieren estudios para determinar el

costo-efectividad del cribado del panel de anticuerpos para EC en la población mexicana.

Financiamiento

Este trabajo se financió con recursos propios para la investigación por parte del Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas de la Universidad Veracruzana.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en relación con este trabajo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que siguieron los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores obtuvieron el consentimiento informado de los pacientes o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Bibliografía

- Kelly CP, Bai JC, Liu E, Leffler DA. Advances in diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1175-86.
- Remes-Troche JM, Uscanga-Domínguez LF, Aceves-Tavares RG, Calderón-de la Barca AM, Carmona-Sánchez RI, Cerda-Contreras E, et al. Guía clínica para diagnóstico y tratamiento de la enfermedad celíaca en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:434-50.
- Green PH. The many faces of celiac disease: clinical presentation of celiac disease in the adult population. *Gastroenterology*. 2005;128:S74-8.
- Barton SH, Murray JA. Celiac disease and autoimmunity in the gut and elsewhere. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37:411-28.
- Vite-Vargas JA, Ortiz-Núñez DA, Hernández MI, Tovar RJ, Ayala AR. Análisis epidemiológico de la infertilidad en una población mexicana. *Ginecol Obstet Mex*. 2005;73:360-4.
- Machado AP, Silva LR, Zausner B, Oliveira JA, Diniz DR, de Oliveira J. Undiagnosed celiac disease in women with infertility. *J Reprod Med*. 2013;58:61-6.
- Meloni GF, Dessole S, Vargiu N, Tomasi PA, Musumeci S. The prevalence of coeliac disease in infertility. *Hum Reprod*. 1999;14:2759-61.
- Remes-Troche JM, Ramírez-Iglesias MT, Rubio-Tapia A. Celiac disease could be a frequent disease in Mexico: Prevalence of tissue transglutaminase antibody in healthy blood donors. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40:697-700.
- Valcarce-León JC, Santiago-Lomelí M, Schmulson M. Seroprevalence of IgA antibodies to tissue transglutaminase in a university-based population study in Mexico City. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:S96.
- Méndez-Sánchez N, Zamora-Valdés N, Sánchez-Girón F. Seroprevalence of anti-gliadin and anti-endomysium antibodies in Mexican adults. *Gastroenterology*. 2006;130:A-668.
- Morris JS, Adjukiewicz AB, Read AE. Coeliac infertility: an indication for dietary gluten restriction? *Lancet*. 1970;1:213-4.
- 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;59:1471-1475.
- Sher KS, Mayberry JF. Female fertility, obstetric and gynaecological history in coeliac disease: a case control study. *Acta Paediatr Suppl*. 1996;412:76-77.
- Gunn B, Murphy KE, Greenblatt EM. Unexplained infertility and undiagnosed celiac disease: study of a multiethnic Canadian population. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40:293-8.
- Skoracka K, Ratajczak AE, Rychter AM, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Female fertility, and the nutritional approach: the most essential aspects. *Adv Nutr*. 2021;12:2372-86.
- Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease, and pregnancy outcomes. *Obstet Med*. 2011;4:95-8.
- O'Keefe J, Mills K, Jackson J, Feighery C. T cell proliferation, MHC class II restriction and cytokine products of gliadin-stimulated peripheral blood mononuclear cells (PBMC). *Clin Exp Immunol*. 1999;117:269-76.
- Di Simone N, Silano M, Castellani R, Di Nicuolo F, D'Alessio MC, Franceschi F, et al. Anti-tissue transglutaminase antibodies from celiac patients are responsible for trophoblast damage via apoptosis in vitro. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2254-61.
- Di Simone N, Gratta M, Castellani R, D'Ippolito S, Specchia M, Scambia G, et al. Celiac disease and reproductive failures: An update on pathogenic mechanisms. *Am J Reprod Immunol*. 2021;85:e13334.