

Trabajo Fin de Master en Biología y Tecnología Aplicada a la Reproducción Humana Asistida

**Estudio de la prevalencia de la enfermedad
celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres
con problemas reproductivos**

Laura Barbero Morillo

Tutor: Antonio Cejudo Román

Villaviciosa de Odón 2020-2021

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
3. MÉTODOS.....	5
4. OBJETIVOS.....	6
5. ENFERMEDAD CELÍACA Y FERTILIDAD.....	6
5.1 CAUSAS DE LA INFERTILIDAD POR EC.....	8
5.1.1 Malabsorción de nutrientes.....	8
5.1.2 Factores inmunológicos	14
6. METAANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE LA EC EN MUJERES CON INFERTILIDAD.....	18
7. ARGUMENTACIÓN CRÍTICA.....	22
8. CONCLUSIONES.....	23
9. PERSPECTIVAS FUTURAS: NUTRIGENÓMICA Y REPRODUCCIÓN ASISTIDA	25
10. BIBLIOGRAFÍA.....	28

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

1. RESUMEN

Este proyecto trata de un trabajo bibliográfico con el que se pretende obtener información acerca de la posible asociación de la enfermedad celíaca (EC) y la infertilidad femenina. Es un tema de actualidad debido al interés que ha surgido en los últimos años por la relación entre la nutrición y la fertilidad. La EC es un trastorno sistémico de base inmunológica provocada por la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles y que afecta aproximadamente a un 1% de la población mundial. Durante años, esta enfermedad se ha asociado a mujeres con problemas reproductivos y se han llevado a cabo numerosas investigaciones para comprobarlo. Se ha sugerido que la malabsorción nutricional derivadas de la ingesta de gluten y la activación inmune en mujeres con EC podrían ser los causantes de los problemas reproductivos.

Para la elaboración de este trabajo se ha realizado una búsqueda sistemática de literatura en buscadores bibliográficos como Pubmed y Science Direct mediante el uso de términos MeSH relacionados con la nutrición, la fertilidad, la enfermedad celíaca y la nutrigenómica.

Tras la revisión de numerosos artículos existe una gran diversidad de conclusiones con respecto a este tema. Aunque no hay consenso en las conclusiones publicadas por distintos autores acerca de esta cuestión, los datos apuntan cada vez más a que existe dicha relación y hay mucha información para facilitar las investigaciones futuras. Algunos autores recomiendan un cribado serológico de EMA y anti-TG en mujeres con infertilidad por causas desconocidas antes de un tratamiento FIV-ICSI en reproducción asistida. Además las nuevas tecnologías como la aparición de la nutrigenómica podrían ser de gran ayuda en el futuro para el diagnóstico de la EC en mujeres que se vayan a someter a un tratamiento de reproducción asistida.

Palabras clave: infertilidad, nutrición, gluten, enfermedad celíaca, anticuerpos anti-transglutaminasa, fertilidad, nutrigenómica.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

2. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas se ha observado un aumento significativo de la prevalencia de la infertilidad en todo el mundo siendo en la actualidad de un 15-25% en países occidentales a pesar de los avances en reproducción asistida. En EE.UU el uso de la reproducción asistida ha aumentado de aproximadamente 60.000 ciclos en el año 1995 a 209.000 ciclos en 2015. En España se estima que alrededor de un 15% de las parejas tienen problemas para concebir y esto se debe principalmente al retraso de la edad para gestar de las mujeres, el descenso de la calidad del semen, la exposición a factores ambientales y al estilo de vida. Se ha observado como el estilo de vida y la nutrición influyen directamente en el estado de la fertilidad (1,2). Muchos profesionales insisten en el estudio de factores relacionados con el estilo de vida que pueden influir en la fertilidad. Entre ellos, los hábitos alimenticios pueden jugar un importante papel debido a los problemas de salud asociados a los mismos documentados en los países occidentales (1,3).

En 1848, el filósofo alemán Ludwig Feuerbach afirmó que ‘el hombre es lo que come’ y en la actualidad podemos confirmar que la dieta sigue siendo un elemento importante que afecta a la calidad de vida (3). En los últimos años ha aumentado en gran medida la literatura que pone en relación la dieta y la reproducción humana. Algunos autores se centran en buscar patrones claros de la dieta que afectan a la fertilidad para encontrar la dieta ideal. A pesar de la cantidad de literatura que hay sobre esta relación el papel completo de la nutrición en la fertilidad aún se considera desconocido (1).

La mayoría de los estudios que asocian la infertilidad y la nutrición se centran en buscar los mejores enfoques nutricionales para favorecer la fertilidad pero este método no tiene en cuenta las necesidades individuales de cada persona o las variantes genéticas que pueden influir en el metabolismo de los alimentos, es un modelo de talla única (3). Debido a este problema surge la curiosidad por ir más allá ya que actualmente existen numerosas patologías alimentarias que hacen que sea difícil establecer dietas comunes. Las intolerancias alimentarias provocan alteraciones de la salud humana por diversos factores y además se estima que afectan hasta un 20% de la población (4). En este punto

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

es donde surge la pregunta ¿Influyen algunos tipos de intolerancias alimentarias en la fertilidad? Y si la respuesta es afirmativa, ¿de qué manera afectan?

Existen numerosas intolerancias o patologías alimentarias que pueden causar un deterioro de la salud y entre ellas encontramos la enfermedad celíaca (EC) que ha sido objeto de estudio durante años por su posible asociación con la fertilidad humana. La enfermedad celíaca es un trastorno sistémico de base inmunológica que ocurre tras la ingesta de gluten en individuos genéticamente susceptibles. Afecta hasta un 1% de la población mundial aunque este valor puede variar según la edad, el sexo o la ubicación geográfica (5). Es una enfermedad que provoca un estado inflamatorio crónico de la mucosa intestinal dificultando la digestión y absorción en el intestino delgado y puede ser diagnosticada a cualquier edad presentando una manifestación clínica muy variada, desde formas asintomáticas hasta cuadros graves de malabsorción (6,7).

El gluten es la principal proteína de almacenamiento del trigo, la cebada, la avena y el centeno y está compuesto por gliadinas y gluteninas. Las gliadinas son la porción soluble que representa la mayor parte de los componentes tóxicos. Al ingerir gluten se acumulan moléculas de gliadina no digeridas que interactúan con las células presentadoras de antígenos de la lámina propia. (6). La fisiopatología de la EC en individuos genéticamente susceptibles implica la expresión de los haplotipos HLA-DQ2 y DQ8 que se expresan en la superficie de células presentadoras de antígenos en la lámina propia del intestino y se unen a péptidos de gliadina provocando la reacción inflamatoria (8). Esto provoca una respuesta inmune por parte de la mucosa que se caracteriza por infiltración de linfocitos de la lámina propia y del epitelio con inflamación crónica y atrofia en las vellosidades (6). El tratamiento más apropiado para esta enfermedad es realizar una dieta libre de gluten. Actualmente el diagnóstico de la EC puede realizarse por varias pruebas diferentes.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

Tabla 1: Pruebas de diagnóstico de la EC utilizadas actualmente.

Pruebas de diagnóstico de la EC	
Anticuerpos anti-transglutaminasa (anti-TG)	Prueba serológica más utilizada para determinar anticuerpos específicos anti-transglutaminasa IgA. Alta sensibilidad (93%). (6,9)
Anticuerpos anti-endomisio (EMA)	Prueba serológica para la determinación de anticuerpos anti-endomisio IgA. Alta sensibilidad (93%). (5,9)
Biopsia intestinal	Se realiza para determinar lesiones inflamatorias o atrofia en las vellosidades causadas por la ingesta de gluten. Alta sensibilidad; 99% al combinarla con EMA y 98% al combinarla con anti-TG. (9)
Pruebas genéticas	Más del 90% de los celíacos muestran el heterodímero HLA DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02 y el resto presenta otro heterodímero, HLA DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*03:02. (10)

3. MÉTODOS

En este estudio de revisión bibliográfica se ha realizado una búsqueda sistemática de literatura en buscadores bibliográficos como Pubmed y Science Direct mediante el uso de términos MeSH relacionados con la nutrición, la fertilidad, la intolerancia al gluten y la nutrigenómica. También se han consultado bases de datos nacionales e información de protocolos oficiales del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

En total se localizaron 54 estudios de los cuales se han excluido 34 porque no fueron relevantes para el objetivo de la presente revisión. Los artículos aceptados aportaban información acerca de la enfermedad celíaca, la relación de la enfermedad celíaca y la fertilidad y la nutrigenómica entre otros.

4. OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio bibliográfico fue realizar una revisión de los estudios publicados hasta la fecha sobre la posible relación de la EC y la insuficiencia reproductiva en las mujeres. Por una parte, para estudiar si realmente existe una asociación entre la aparición de problemas reproductivos en mujeres y la EC y por otra parte, para identificar los posibles procesos que derivan de la ingesta de gluten en mujeres que padecen la EC y que pueden afectar el correcto funcionamiento de la reproducción femenina con el objetivo de mejorar la experiencia de mujeres con infertilidad por causas desconocidas y poder ofrecerles un mejor diagnóstico.

5. ENFERMEDAD CELÍACA Y FERTILIDAD

Se ha demostrado que la EC está asociada con la infertilidad y con malos resultados de embarazo, la mayoría de los cuales parece que pueden revertirse después de una dieta libre de gluten. Aunque hay estudios contradictorios sobre el efecto de la EC en la fertilidad de la mujer, varios estudios han informado que la enfermedad no diagnosticada tiene muchas manifestaciones ginecológicas y obstétricas que incluyen retraso de la menarquia, menopausia precoz, amenorrea secundaria, aumento de las tasas de infertilidad por causas inexplicables, de aborto espontáneo y retraso del crecimiento fetal (6).

La EC es una condición clínica que no se suele considerar durante el estudio de la infertilidad. En el norte de América el 15% de la infertilidad se debe a causas

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

desconocidas y en estos casos la infertilidad es la única expresión clínica aparentemente. Por otro lado, la celiaquía puede ser diagnosticada con un retraso de hasta 10 años por ausencia de síntomas, lo que conduce a una exposición prolongada al gluten en la dieta afectando al periodo fértil femenino (11). Además, diversos estudios sugieren que la EC sin sintomatología clásica es más frecuente y es por ello por lo que se considera que la epidemiología de la EC tiene las características de un iceberg, ya que esta prevalencia puede ser mucho mayor debido al importante porcentaje de casos que permanecen sin diagnóstico (10). Según Casella et al. (2016) la prevalencia de EC puede llegar hasta un 4-8% en mujeres con infertilidad desconocida y hasta un 50% de mujeres con EC no tratada informan de un aborto espontáneo o un resultado desfavorable de embarazo (11).

Tabla 2: Cambios reproductivos inducidos por EC. Elaboración propia. (12)

Fertilidad alterada	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio tardío de la menarquía, amenorrea - Menopausia precoz - Abortos recurrentes - Baja tasa de embarazo.
Alteraciones en el embarazo	<ul style="list-style-type: none"> - Abortos repetidos - Parto prematuro - Deterioro del crecimiento fetal - Función placentaria alterada.
Alteraciones postparto	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios hormonales o alteración inmune.

Como vemos en la Figura 1 en los casos de amenorrea, abortos de repetición e infertilidad inexplicable se aconseja el diagnóstico de la EC según la guía elaborada por el *National Institute for Health and Care Excellence*. (7).

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

Signos y síntomas	Otros signos, síntomas y condiciones en los que cabría considerar hacer serología
Diarrea crónica o intermitente	Otras alteraciones gastrointestinales
Síntomas gastrointestinales persistentes o inexplicables incluidos náuseas y vómitos	Estreñimiento persistente o inexplicable
Dolor abdominal recurrente, de carácter cólico y/o distensión abdominal	Colitis microscópica
Retraso de crecimiento o talla baja	Gastritis linfocítica
Astenia	Manifestaciones neuropsiquiátricas
Pérdida de peso repentina no intencionada	Depresión o trastorno bipolar, irritabilidad, distimia
Anemia ferropénica inexplicable u otros tipos de anemia	Cefalea
Osteopenia precoz	Epilepsia
Aumento de aminotransferasa no explicable por otras causas	Ginecológicos
Estomatitis aftosa recurrente o defectos del esmalte dental	Amenorea
	Abortos de repetición
	Infertilidad inexplicable
Condiciones asociadas	Trastornos inmunológicos o autoinmunes
Dermatitis herpetiforme	Déficit selectivo de IgA
Síndrome de intestino irritable	Nefropatía IgA
Tiroiditis autoinmune	Enfermedad de Addison
Diabetes tipo 1	Púrpura trombocitopénica crónica
Hepatopatía autoinmune	Miocarditis autoinmune
Ataxia	Sarcoidosis
Neuropatía periférica	Síndrome de Sjogren
Síndrome de Down, William y Turner	Artritis reumatoide
Antecedente de enfermedad celíaca en familiares de primer grado	

Figura 1: Manifestaciones clínicas y condiciones asociadas que deberían hacer considerar el diagnóstico de enfermedad celíaca de acuerdo con la guía NICE 2009 (7).

5.1 CAUSAS DE LA INFERTILIDAD POR EC

Los mecanismos exactos de las causas de la infertilidad debido a la EC aún se desconocen pero se han descrito varias hipótesis que pueden explicar esta asociación. Entre ellos destaca la malabsorción y la posterior deficiencia de nutrientes y por otro lado mecanismos como la autoinmunidad que también pueden influir en la patogenia de la EC.

5.1.1 Malabsorción de nutrientes

Las causas de infertilidad por EC no tratada se deben a distintos factores. En primer lugar se puede relacionar con malabsorción de nutrientes como hierro y/o folato y la deficiencia de vitaminas y minerales. La malabsorción de macronutrientes y micronutrientes se debe a la respuesta inmune que se da en la mucosa intestinal y a los cambios estructurales que

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

se dan en ella por la respuesta inmune con infiltración de la lámina propia, inflamación crónica y atrofia en las vellosidades. (6)

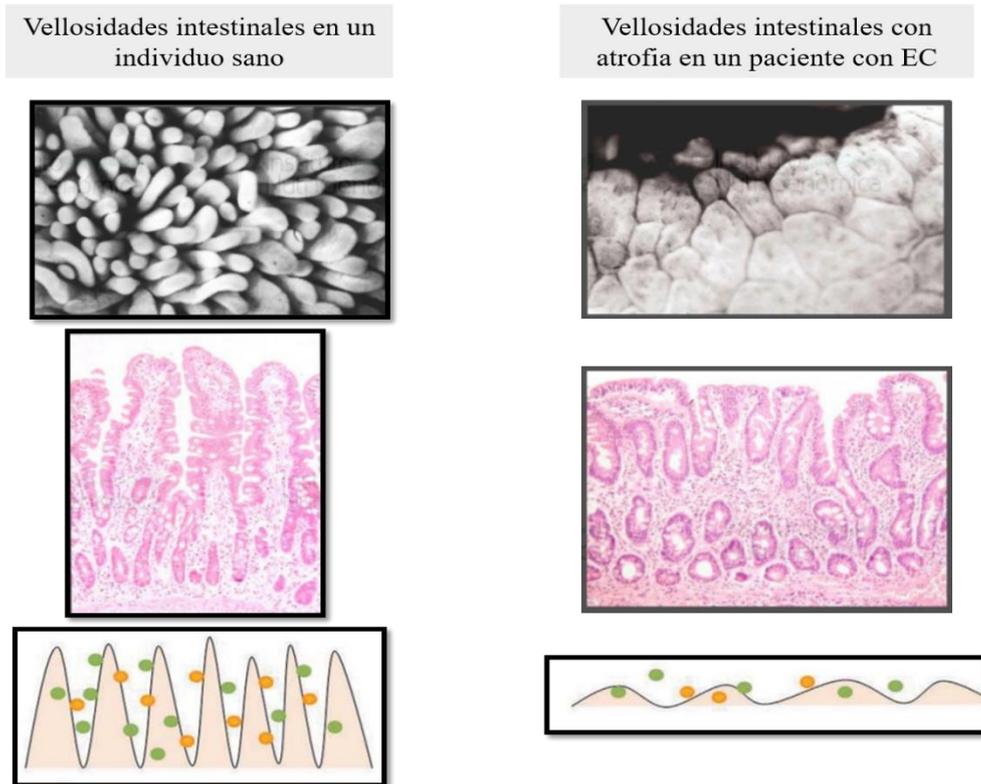


Figura 2: Comparación entre la absorción de nutrientes y la estructura de la mucosa intestinal en un individuo sano y en un paciente celíaco. Elaboración propia (13).

Estos trastornos intestinales están muy relacionados con la absorción de zinc, selenio y ácido fólico. El zinc es esencial en la síntesis de ADN, proteínas, división celular y en una respuesta inmune adecuada. La deficiencia de zinc se manifiesta con una disminución de la síntesis y secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Esto puede conllevar a un anormal funcionamiento del eje ovárico-hipotálamo y producir amenorrea secundaria, preclampsia o aborto espontáneo y además se asocia con trastornos del desarrollo gonadal femenino, complicaciones en el

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

embarazo y muerte fetal. Por otro lado, un aporte inadecuado de selenio puede aumentar el riesgo de diabetes gestacional, promover el aborto espontáneo y preclampsia. (11, 13)

Recordemos que el papel de la LH y la FSH es fundamental en la reproducción humana. Tanto la LH como la FSH son secretadas por la glándula pituitaria anterior por la estimulación de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) que a su vez es secretada por el hipotálamo. La FSH estimula el crecimiento y la maduración de los ovocitos inmaduros en folículos secundarios maduros antes de la ovulación. La LH es la hormona encargada de inducir la ovulación, de la preparación para la implantación uterina de embriones y de la producción de progesterona para mantener el cuerpo lúteo. La progesterona es la responsable de mantener el entorno uterino para favorecer la implantación embrionaria. En general regulan la foliculogénesis, la selección de ovocitos, y la síntesis de hormonas esteroideas sexuales, preparando así el tracto reproductivo para la fecundación, implantación y embarazo entre otras funciones. La relación entre las hormonas FSH y LH es responsable del desarrollo folicular, la ruptura del folículo, liberación del ovocito y recepción o desprendimiento endometrial. La alteración de la comunicación hormonal y de sus receptores puede provocar anovulación, amenorrea o dar lugar a diversas patologías. (14)

Por otro lado, como se puede observar en la Figura 3, los niveles hormonales son esenciales para el mantenimiento del estado del endometrio en cada fase del ciclo menstrual y el correcto funcionamiento de la receptividad endometrial, fundamental para que se dé la implantación del embrión. Como vemos estas hormonas son esenciales en la reproducción humana y sus niveles pueden verse afectados si hay malabsorción de vitaminas y minerales necesarias para su síntesis y secreción.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

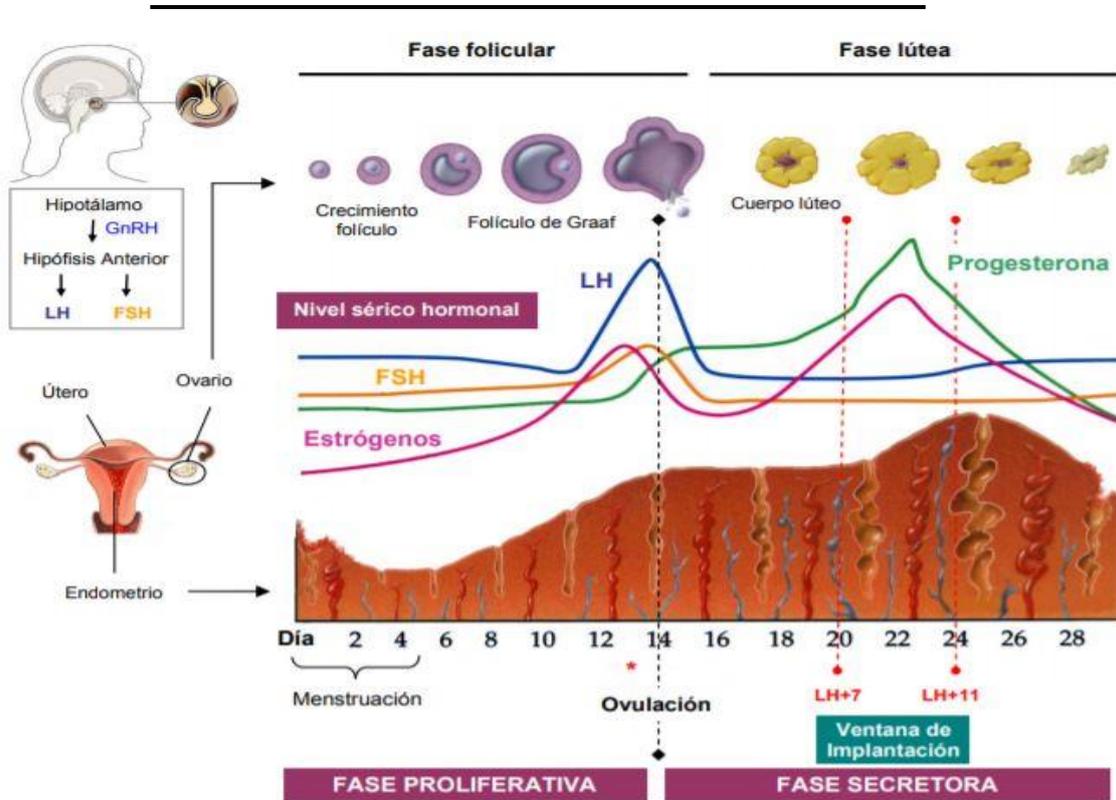


Figura 3: Regulación hormonal y proliferación endometrial durante el ciclo menstrual. Biosíntesis de hormonas LH y FSH que estimulan la producción de hormonas esteroides, estradiol y progesterona en los folículos ováricos, cuerpo lúteo y placenta (15).

Un aporte adecuado de vitaminas y de algunos minerales puede ayudar a mejorar la fertilidad (11). En las tablas 3 y 4 veremos el papel que desempeñan distintas vitaminas y minerales en la nutrición y los efectos negativos de su deficiencia en detalle.

Tabla 3: El papel de las vitaminas en reproducción. Elaboración propia.

Vitaminas	Función	Deficiencia
Ácido Fólico	Es una vitamina clave en el metabolismo de los ácidos nucleicos. Es fundamental en la	Su deficiencia se relaciona con mayor riesgo de alteraciones de la ovulación, defectos del tubo

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

	síntesis de ADN y ARN y, por tanto, en la reproducción. (2,11)	neural, retraso de crecimiento intrauterino y además puede tener efectos negativos al desfavorecer la proliferación de tejidos del embrión (2,11).
Vitamina B12	Es necesaria para el desarrollo y el correcto funcionamiento de la placenta (2).	Afecta al crecimiento celular y al mal funcionamiento y desarrollo de la placenta (2).
Vitamina A	Favorece la síntesis de las hormonas sexuales, protege del daño oxidativo al óvulo y al espermatozoide y facilita la implantación del óvulo fecundado. Además, es de gran importancia en el desarrollo de la placenta, en la organogénesis y en la embriogénesis. (2)	Su deficiencia provoca ceguera nocturna en el embarazo, mayor riesgo de infección puerperal de hemorragia obstétrica, anemia e hipertensión (1).
Vitamina D	Está relacionada con el mantenimiento de la reserva ovárica al favorecer la síntesis de hormona antimülleriana (AMH) e interviene en el correcto desarrollo de la implantación embrionaria (2).	La deficiencia de vitamina D se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas como preclampsia y restricción del crecimiento fetal y con bajos niveles de hormona antimülleriana (AMH) (16).
Vitamina C	Es fundamental para la fertilidad debido a su función antioxidante que contrarresta los efectos del estrés oxidativo sobre los óvulos y de gran importancia para el	Su deficiencia provoca mayor estrés oxidativo sobre los óvulos (2).

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

	desarrollo y función de la placenta (2).	
Vitamina E	Ídem que la vitamina C y además facilita la implantación del óvulo fecundado (2).	Su deficiencia provoca mayor estrés oxidativo sobre los óvulos y mayor riesgo de aborto (2).

Tabla 4: El papel de los minerales en reproducción. Elaboración propia.

Minerales	Función	Deficiencia
Hierro	Es esencial en el desarrollo de los óvulos y para mantener la demanda de hierro de los folículos en desarrollo. Favorece la ovulación, interviene en la implantación del ovulo fecundado y además reduce las complicaciones al inicio de la gestación. También es fundamental en el crecimiento y desarrollo del sistema nervioso del feto. (2,13)	La deficiencia de hierro suele acompañar a las mujeres con EC y provoca problemas de ovulación y de implantación embrionaria y además afecta al correcto desarrollo del feto (2).
Zinc y Selenio	Tienen un papel clave en la fertilidad pues protegen al óvulo y al espermatozoide del daño oxidativo, participan en la embriogénesis, en la estructura y en la función placentaria y en el	La deficiencia de zinc se manifiesta con una disminución de la síntesis y secreción de la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH). Esto provoca amenorrea secundaria,

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

	crecimiento y desarrollo del sistema nervioso del feto. (2)	preclampsia o aborto espontaneo. (2,13)
Yodo	Esencial en el mantenimiento de la fertilidad debido a su participación en la síntesis de hormonas tiroideas. Es necesario para el desarrollo y la función placentaria y para el crecimiento y el desarrollo del sistema nervioso del feto. (2)	La deficiencia de yodo se relaciona con un mayor riesgo de aborto espontáneo y con malformaciones congénitas. (2)

5.1.2 Factores inmunológicos

El proceso de implantación embrionaria representa un paso clave en la reproducción humana y depende de una correcta interacción entre el embrión y el epitelio uterino. En este punto, tejidos que son genéticamente distintos y con factores inmunológicos diferentes deben lograr una buena comunicación (17). El papel de los anticuerpos en la EC es otro factor que se puede relacionar con la infertilidad. Se ha demostrado que las mujeres con EC que consumen gluten muestran un aumento de anticuerpos antitransglutaminasa (anti tTG) y podrían estar involucrados con complicaciones en la placenta durante el embarazo. Según Casella et al. (2016) las mujeres con EC no diagnosticada y consumidoras de gluten tienen un riesgo relativo de aborto de 8,9 en comparación con pacientes que llevan una dieta libre de gluten (11).

La gran mayoría de estudios ha demostrado que el 90% de los pacientes con EC presentan genes específicos que codifican proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase II que son HLA-DQ2 y HLA-DQ8. Tanto HLA-DQ2 como HLA-DQ8 se expresan en la membrana de las células presentadoras de antígenos (17). La respuesta inmunitaria adaptativa depende de la desaminación de los péptidos de gliadina por el enzima transglutaminasa tisular (tTG). La acción de tTG favorece la unión de estos

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

péptidos a las moléculas HLA-DQ2 y HLA-DQ8 y su presentación a los linfocitos T CD4 específicos para el gluten en el intestino (10). Las células plasmáticas de la lámina propia producen anticuerpos específicos IgA antitransglutamasa (anti-tTG) e IgA antipéptidos desaminados de gliadina (anti DGP). Los linfocitos T CD4 desencadenan la producción de distintas citosinas proinflamatorias que además de tener acción local pueden atravesar la membrana basal y unirse a receptores de enterocitos y linfocitos intraepiteliales y estimular la producción de metaloproteasas por parte de los fibroblastos. El resultado final es la remodelación de la matriz extracelular y la aparición de lesiones histológicas características de la EC (7). El aumento de anticuerpos anti tTG y la inflamación provocada por citosinas proinflamatorias además de causar problemas intestinales afectan de forma extraintestinal a la salud de los individuos afectados.

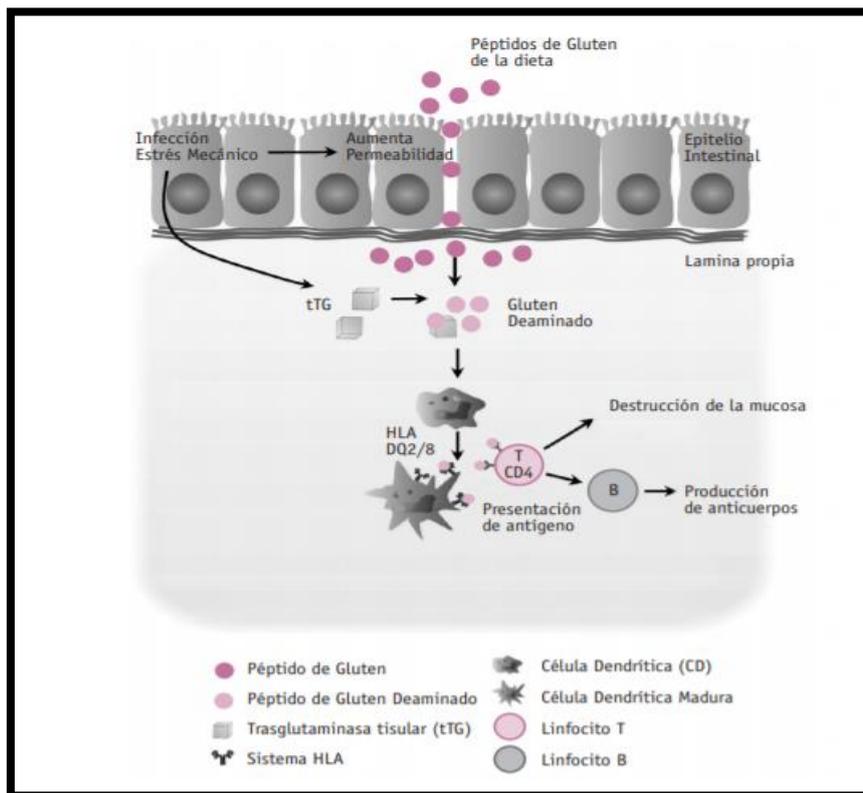


Figura 4: Proceso metabólico de la EC con presentación de los péptidos del gluten en el sistema inmune intestinal (18)

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

Investigaciones recientes han demostrado que los anti tTG se unen a la placenta y causan efectos negativos como pueden ser interferir en la transferencia de nutrientes, alterar la dinámica celular al interferir en la apoptosis, desregulación inmunológica y alteración de la función secretora de la placenta. Según Butler et al. (2011) se encontraron otros efectos adicionales que afectan el funcionamiento de la placenta como pueden ser la reducción de la capacidad para migrar e interactuar con la matriz extracelular y la alteración de la apoptosis cuando el tejido trofoblástico es expuesto a IGg anti tTG (6). Otros autores han informado que los anticuerpos se unen directamente al sincitiotrofoblasto e inhiben la actividad transglutaminasa del tejido placentario (12). Se ha planteado la hipótesis de que la unión directa de los anticuerpos anti tTG a las células del trofoblasto provocan una reducción de la invasividad del trofoblasto debido al daño apoptótico que provocan (13). Por otro lado los anticuerpos anti tTG también pueden ser perjudiciales para la angiogénesis endometrial al alterar la estructura del citoesqueleto en las células endoteliales del endometrio. En un estudio realizado por Hadziselimovic et al. (2007) se observó que la placenta de mujeres con EC diagnosticada y que no realizaban una dieta sin gluten tenían una morfología anormal. Encontraron gliadina en células del trofoblasto y la expresión de la transglutaminasa tisular (tTG) fue más elevada en las mujeres con EC que en el grupo control. La apoptosis fue mayor en aquellas células que expresan tTG. Los autores plantearon que estos hallazgos están asociados con problemas de implantación embrionaria y el éxito de la gestación (13).

Esta información sugiere una posible patogenia para la pérdida temprana del embarazo en mujeres que no son tratadas para EC. Una dieta libre de gluten en estas mujeres ha demostrado que reduce los anticuerpos circulantes en sangre, el riesgo de pérdida temprana del embarazo y el riesgo de restricción del crecimiento fetal durante el embarazo.

(6)

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

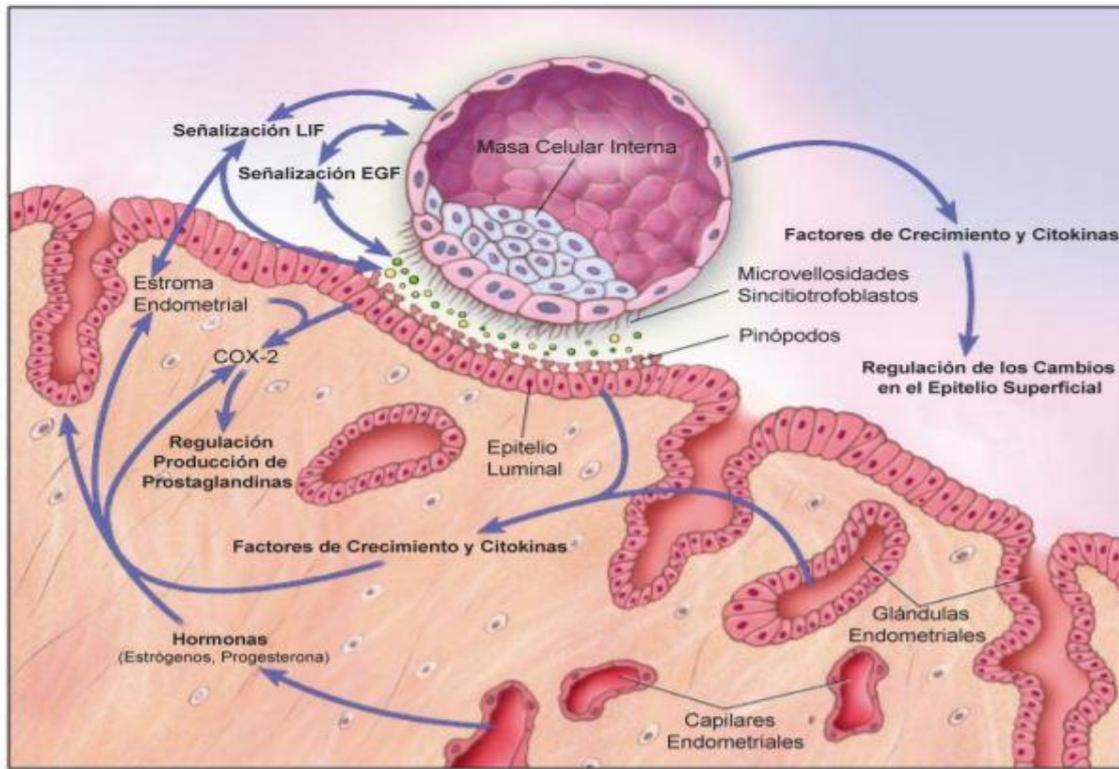


Figura 5. Fase de aposición u orientación del blastocisto. Primera fase del proceso de implantación embrionaria que se desarrolla durante el período de pre-implantación (Norwitz y col., 2001). (15)

En un metanálisis publicado por Tersigni et al. (2014) las mujeres que sufren irregularidades menstruales, infertilidad de origen desconocido, aborto espontáneo o restricción del crecimiento uterino presentaron un riesgo más alto estadísticamente significativo de EC en comparación con la población general. Estos datos también fueron confirmados por otros estudios e indican que los anticuerpos relacionados con la EC pueden afectar negativamente a la invasión del trofoblasto conduciendo a una mala formación de la placenta. (17)

De forma contradictoria, según Simopoulou et al. (2019) existen numerosos estudios que niegan la relación entre la implantación y los anti TG2 por lo que no hay información suficiente para evaluar el impacto de los anticuerpos relacionados con la EC en los

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

resultados de FIV/ICSI en reproducción asistida o en la gestación de forma natural. Cabe destacar que en esta revisión sistemática los resultados se han evaluado de distintas formas ya que utilizan distintos enfoques por lo que para reforzar la información que hay actualmente se necesitan estudios bien diseñados que puedan definir el papel de los anticuerpos en el éxito de los ciclos FIV-ICSI. (17)

6. METAANÁLISIS DE LA PREVALENCIA DE LA EC EN MUJERES CON INFERTILIDAD.

La primera asociación que se estableció entre la infertilidad y la EC fue descrita por Morris et al. en 1970 y desde entonces ha seguido en constante estudio. En los últimos años el interés por dicha asociación ha crecido debido al aumento de la incidencia de la EC y la infertilidad. A pesar de la cantidad de literatura que hay disponible aún no se ha llegado a un consenso en los resultados y hay numerosos estudios contradictorios. Diversos estudios han asociado la EC con malos resultados reproductivos y sin embargo otros no lograron encontrar mayor probabilidad de problemas de fertilidad en mujeres con EC.

En el metaanálisis publicado por Castaño et al. (2019) con el objetivo de estudiar la prevalencia de la EC en mujeres con problemas reproductivos se realizó un análisis sistemático de los artículos publicados hasta la fecha. Los objetivos de este estudio fueron: conocer la seroprevalencia de la EC, comúnmente estimada por IgA anti-TG2; la seroprevalencia de EC estimada por IgA EMA, que presenta mayor especificidad; y la prevalencia de EC en mujeres con infertilidad general, infertilidad por causas desconocidas y con riesgo de aborto espontáneo (RSA). Además se utilizaron datos de biopsia para obtener valores combinados. Los grupos control con los que se compara la prevalencia son variados y dependen del estudio, algunos de ellos son los siguientes: mujeres sanas con al menos un RNV, mujeres sin problemas obstétricos, donantes de sangre sanas, mujeres con al menos 2 RNV, sin abortos espontáneos, con antecedentes obstétricos normales y que se han sometido a esterilización laparoscópica. (5)

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

En la Figura 6 podemos observar una tabla en la que se detallan todos los estudios analizados en este metaanálisis, en concreto 23. En ella aparece el número total de mujeres estudiadas por infertilidad general, infertilidad por causas desconocidas y RSA y el número de aquellas que dieron positivo para las 3 pruebas diagnósticas utilizadas (anticuerpos anti-TG2 positivos, EMA positivo y/o biopsia).

First Author	Infertility				Unexplained Infertility			
	Total N	Anti-TG2	EMA	Biopsy	Total N	Anti-TG2	EMA	Biopsy
Wilson [17]	77	-	-	2	-	-	-	-
Collin [9]	200	-	-	4	98	-	-	4
Kolho [18]	192	-	2	-	47	-	1	-
Meloni [19]	99	-	4	3	25	-	2	1
Vancikova [10]	363	4	1	-	275	3	0	-
Fasano [12]	48	-	3	-	48	-	3	-
Shamaly [20]	192	4	5	5	192	4	5	5
Tiboni [14]	200	5	3	5	53	0	0	-
Bustos [21]	118	3	-	-	-	-	-	-
Jackson [22]	121	1	1	-	121	1	1	-
Kumar [11]	334	20	16	-	230	13	11	-
Hogen Esch [23]	654	5	5	-	351	2	2	-
Choi [13]	188	3	3	4	51	2	2	3
Khoshbaten [24]	100	8	-	3*	100	8	-	3*
Sharshiner [25]	116	1	0	-	-	-	-	-
Machado [26]	170	6	3	2**	29	3	3	2**
Karaca [27]	65	0	0	0	65	0	0	0
Sarikaya [28]	45	1	-	-	-	-	-	-
Sabzebari [29]	100	8	-	7	100	8	-	7
Gunn [30]	393	1	-	-	197	1	-	-
Juneau [31]	995	24	22	-	-	-	-	-
Grode [32]	457	4	-	1	-	-	-	-
Kutteh [33]	708	9	6	-	-	-	-	-

First Author	Recurrent Miscarriage				Control Group			
	Total N	Anti-TG2	EMA	Biopsy	Total N	Anti-TG2	EMA	Biopsy
Wilson [17]	-	-	-	-	-	-	-	-
Collin [9]	50	-	-	0	150	-	-	0
Kolho [18]	63	-	1	-	51	-	1	1
Meloni [19]	-	-	-	-	1607	-	-	17
Vancikova [10]	-	-	-	-	1312	92	6	-
Fasano [12]	-	-	-	-	2069	-	15	-
Shamaly [20]	-	-	-	-	210	2	0	1
Tiboni [14]	-	-	-	-	200	2	1	2
Bustos [21]	118	3	-	-	125	0	-	-
Jackson [22]	-	-	-	-	-	-	-	-
Kumar [11]	104	7	5	-	305	4	3	-
Hogen Esch [23]	-	-	-	-	716	2	2	-
Choi [13]	-	-	-	-	-	-	-	-
Khoshbaten [24]	-	-	-	-	200	4	-	0
Sharshiner [25]	116	1	0	-	116	1	1	-
Machado [26]	-	-	-	-	-	-	-	-
Karaca [27]	-	-	-	-	-	-	-	-
Sarikaya [28]	45	1	-	-	41	3	-	-
Sabzebari [29]	-	-	-	-	-	-	-	-
Gunn [30]	-	-	-	-	-	-	-	-
Juneau [31]	-	-	-	-	-	-	-	-
Grode [32]	-	-	-	-	-	-	-	-
Kutteh [33]	708	9	6	-	100	1	1	-

Figura 6: Datos extraídos de los estudios seleccionados para el metaanálisis Castaño et al. (2019). Número total de pacientes analizados con pruebas de anticuerpos o biopsia,

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

número de mujeres con anticuerpos anti-TG2 positivos, número de mujeres con EMA positivo y número de mujeres con biopsia compatible con EC (5).

Para organizar los resultados de los estudios de esta revisión se realizaron 3 metaanálisis, centrados en infertilidad general, infertilidad por causas desconocidas y RSA. Para evitar diferencias en la precisión de diagnóstico de los anticuerpos se recopilaron datos solo de anti-TG2 y EMA y además, como se menciona anteriormente, se utilizaron datos de biopsia para obtener valores combinados.

- **Infertilidad general:**

Para los casos de infertilidad general se observó una mayor seroprevalencia de EC en mujeres con infertilidad en las tres pruebas diagnósticas realizadas siendo el OR 3.4 para anti-TG2, 3 para EMA y 4.1 para Biopsia. En los 3 casos los resultados de asociación del OR son estadísticamente significativos.

Para el diagnóstico por biopsia el número total de pacientes es muy bajo y los valores obtenidos pueden ser poco precisos especialmente el OR obtenido que muestra un intervalo de confianza muy amplio.

- **Infertilidad por causas desconocidas:**

En los casos de pacientes con infertilidad por causas desconocidas la seroprevalencia de la EC fue del 1,3-1,5% con un OR del 3.4, y 3.3 para EMA y anti-TG2 respectivamente. En comparación con los controles estos resultados indican un riesgo 3 veces mayor de EC en mujeres con infertilidad. Para ambas pruebas los resultados de asociación del OR son estadísticamente significativos. No hay datos suficientes para estas pacientes de resultados por biopsia.

- **RSA**

En este caso, la seroprevalencia de la EC fue del 2,2% para anti-TG2 con un OR de 4,4 siendo estadísticamente significativo. Para EMA se obtiene un OR de 1,9 pero en este

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

caso no es significativo. No hay datos suficientes para estas pacientes de resultados por biopsia.

Tabla 4. Resumen de la seroprevalencia y prevalencia de la enfermedad celíaca en los diferentes grupos de mujeres infértiles. (5)

Group of Study	Meta-Analysis Proportion			Meta-Analysis Case-Control			
	I ²	Proportion (95% CI)	N	I ²	OR (95% CI)	p	N infertility:N controls
Overall infertility							
Anti-TG2	69	1.6 (1.0–2.4)	5009	0 *	3.4 (1.7–6.6)	0.0002	1614:1672
EMA	65	1.3 (0.7–2.1)	4233	11	3.0 (1.5–5.9)	0.0024	1859:2859
Biopsy	60	1.5 (0.6–2.8)	1407	0	4.1 (1.3–13.2)	0.0229	592:560
Idiopathic infertility							
Anti-TG2	71	1.5 (0.4–3.0)	1366	0 *	3.3 (1.4–7.7)	0.0056	773:1231
EMA	82	1.3 (0.1–3.4)	1169	10	3.2 (1.4–7.2)	0.009	1048:2543
Biopsy	-	-	-	-	-	-	-
RSA							
Anti-TG2	69	2.2 (0.6–4.8)	1046	0	4.4 (1.5–12.7)	0.005	338:546
EMA	76	1.1 (0–3.9)	928	58 **	1.9 (0.1–25.8)	0.63	230:421
Biopsy	-	-	-	-	-	-	-

En conclusión, la seroprevalencia basada en los datos anti-TG2 y EMA muestra un riesgo tres veces mayor de EC en mujeres con infertilidad general y de origen desconocido que en mujeres fértiles. Los datos de prevalencia no se pueden obtener debido a las limitaciones del estudio, pero considerando los valores de seroprevalencia se debe esperar un mayor riesgo de EC en mujeres infértiles. Con estos resultados se abre el debate de la importancia del cribado de rutina para la EC en pacientes con infertilidad y de concienciar a mujeres con EC del impacto positivo de una dieta libre de gluten sobre la fertilidad. Los autores sugieren que son necesarios más estudios con un aumento en los tamaños de las muestras antes de dar recomendaciones específicas para el cribado de la EC en mujeres con problemas reproductivos, pero los datos actuales apuntan a un mayor riesgo de EC en estas mujeres. (5)

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

7. ARGUMENTACION CRÍTICA

Tras la revisión de numerosos estudios y metaanálisis sobre la asociación de la EC y la infertilidad he observado varias limitaciones o discrepancias que pueden ser objeto de mejorar para obtener resultados más concretos sobre este tema y evitar las contradicciones en los resultados de los distintos estudios.

Una de las principales limitaciones de los proyectos de investigación realizados para estudiar la relación de la infertilidad y la EC es el reducido tamaño de la muestra. En la mayoría de estudios el tamaño de la muestra no es el adecuado para obtener buenos resultados. En los grandes metaanálisis esto provoca una fuente de heterogeneidad en los resultados e intervalos de confianza más amplios. Según Castaño et al. (2019) al considerar una seroprevalencia en la población adulta del 0,5%, un estudio individual necesitaría un tamaño de muestra de aproximadamente 1500 infértiles mujeres y 1500 controles para detectar una $OR = 3$ con 80% de poder estadístico. Este tamaño de muestra se aleja bastante de la realidad de muchas investigaciones (5).

Por otro lado el método de diagnóstico de la EC puede presentarse como otra gran limitación. Como hemos visto es una enfermedad que puede tener un retraso en el diagnóstico debido a la variedad de su sintomatología y al reducido consenso que hay acerca de las pruebas diagnósticas. En algunos estudios se evalúa la prevalencia de EC solo por serología, por determinación de anticuerpos específicos, biopsia intestinal, y en los más sensibles se realizan pruebas combinadas de anticuerpos específicos IgA anti-TG2 / EMA. Este hecho dificulta la agrupación de estos estudios para la realización de grandes metaanálisis puesto que no se pueden comparar debido a las diferencias en metodología. Habría que considerar que en aquellos metaanálisis en los que se comparan estudios con distintas pruebas diagnóstico los resultados no deben ser fiables.

Al igual que el problema que presenta la diversidad de pruebas de diagnóstico, la diversidad de grupos control o la falta de grupos control bien definidos es otra de las grandes limitaciones de estos estudios, pues hay que tener en cuenta que la EC depende de la región geográfica y además varía en función del sexo y la edad. Una adecuada

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

selección del grupo control es muy importante para obtener buenos resultados. Por otro lado, al hacer los metaanálisis sobre este tema se comparan estudios que tienen grupos de control muy diferentes unos de otros y se comparan estudios de distintas zonas geográficas y edades, los cuales puede afectar en los resultados del estudio.

Por último, los cambios reproductivos causados por la EC pueden suponer un problema en las revisiones al comparar estudios en los que se estudian distintas causas de infertilidad relacionadas con la EC, es decir, hay estudios que ponen en relación la infertilidad por causas desconocidas con la EC y otros la relacionan con los abortos. Por otro lado también hay investigaciones que estudian las dos asociaciones en un mismo estudio. Para obtener buenos resultados habría que hacer estudios de forma individual para cada causa y compararlos solo con otros estudios que cumplan los mismos requisitos o con estudios que se centren en el recién nacido vivo (RNV) en casa ya que es el objetivo final de un proceso reproductivo.

Sería interesante considerar las limitaciones anteriores enfocadas al futuro de las investigaciones y la realización de estudios bien diseñados para conocer el verdadero impacto y las implicaciones de la EC en reproducción y en los ciclos de FIV-ICSI. (5)

8. CONCLUSIÓN

Tras la revisión de diversos estudios es difícil establecer si la EC está vinculada a la infertilidad ya que existe una gran diversidad de lo que se refiere a conclusiones. El conocimiento actual aún no permite dar recomendaciones sobre el cribado general de la EC en mujeres con insuficiencia reproductiva y se necesitan nuevos estudios para obtener resultados acerca del efecto beneficioso de la dieta libre de gluten sobre la reproducción.

Las mujeres con EC no diagnosticada pueden recibir tratamientos de reproducción asistida excesivos que pueden extenderse en largos periodos de tiempo. En un futuro para estos casos se puede sugerir un cribado serológico de EMA y anti-TG en mujeres con infertilidad por causas desconocidas antes de un tratamiento FIV-ICSI, aunque se

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

necesiten más datos para empezar a emplear estas técnicas de cribaje. Debe tenerse en cuenta que las mujeres que se someten a tratamientos de reproducción asistida están afectadas por un gran impacto económico y emocional y por eso es necesario conocer el impacto y las implicaciones que tiene la EC sobre la infertilidad femenina. (5)

Existen diversas razones por las cuales aún no se han obtenido mejores conclusiones según los diversos estudios revisados. Como se ha visto en el punto anterior, hay diferentes limitaciones en las investigaciones realizadas hasta el momento que interfieren en los resultados. La celiacía es una condición clínica que no se suele considerar durante el estudio de la infertilidad y que puede ser diagnosticada hasta con 10 años de retraso, por lo que la etapa fértil de la mujer puede pasar con una EC sin diagnosticar y lleva a una exposición prolongada del gluten en la dieta afectando al periodo fértil. Numerosos ensayos clínicos sugieren que esta patología debe ser considerada en mujeres con problemas de fertilidad desconocidos y que una dieta libre de gluten puede ser un tratamiento eficaz. Aunque los mecanismos que producen infertilidad en estas mujeres aún son desconocidos, cada vez está más claro que se deben a los problemas de deficiencia nutricional que se dan por la malabsorción intestinal provocados por el gluten y/o al papel de los anticuerpos en la EC.

A pesar de la falta de consenso a la hora de establecer la relación entre la EC y la infertilidad los datos apuntan cada vez más a que existe dicha asociación. El proceso completo por el que se produce la infertilidad aún no se conoce por completo pero a pesar de esto, el tratamiento de la EC (realizar una dieta libre de gluten) tiene efectos beneficiosos sobre la infertilidad. Teniendo en cuenta las investigaciones actuales el diagnóstico de la EC debería tenerse en cuenta en las pacientes que acuden a reproducción asistida por insuficiencia reproductiva para así poder tratarlas de la forma adecuada en el caso de que sea necesario y evitar que mujeres con EC sin diagnosticar se sometan a ciclos en exceso o incluso pase su etapa fértil.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

Se necesita seguir investigando en este tema para obtener conclusiones más sólidas, pero para ello se necesitan nuevos enfoques y factores a tener en cuenta. Obtener buenos resultados permitirá abrir nuevas líneas de investigación.

9. PERSPECTIVAS FUTURAS: NUTRIGENÓMICA Y NUTRIGENÉTICA EN REPRODUCCIÓN ASISTIDA

Desde la determinación de la secuencia del ADN humano por el Proyecto Genoma Humano y la aparición de la genómica se han desarrollado nuevas herramientas con el objetivo de prevenir enfermedades, buscar tratamientos para enfermedades hereditarias etc. Como hemos visto a lo largo de este trabajo la nutrición es un factor clave capaz de interactuar con el genoma y el epigenoma para influir en la salud y fertilidad humana. Existen variaciones genéticas específicas que influyen en la respuesta a los componentes dietéticos y viceversa, es decir, la dieta es capaz de modular la expresión génica. A partir del interés actual por la relación entre los genes, la dieta y las enfermedades y gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación surge la nutrigenómica y la nutrigenética.

La nutrigenómica y la nutrigenética pueden definirse como el campo de la genética nutricional que estudia el papel de las variantes genéticas en la modulación de la respuesta a componentes dietéticos y la influencia en el estado de salud y predisposición a enfermedades relacionadas con la nutrición. La nutrigenética estudia el efecto de las variaciones genéticas en la interacción que se da entre dieta y enfermedad para identificar las variaciones genéticas asociadas a las distintas respuestas producidas por los nutrientes. El objetivo principal de esta herramienta es diseñar estrategias nutricionales personalizadas. Por otro lado la nutrigenómica estudia el efecto que producen los nutrientes sobre la expresión génica para prevenir posibles patologías mediante la dieta. Hay que destacar que aunque estas nuevas herramientas han generado gran interés son muy recientes y aun son objeto de estudio.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

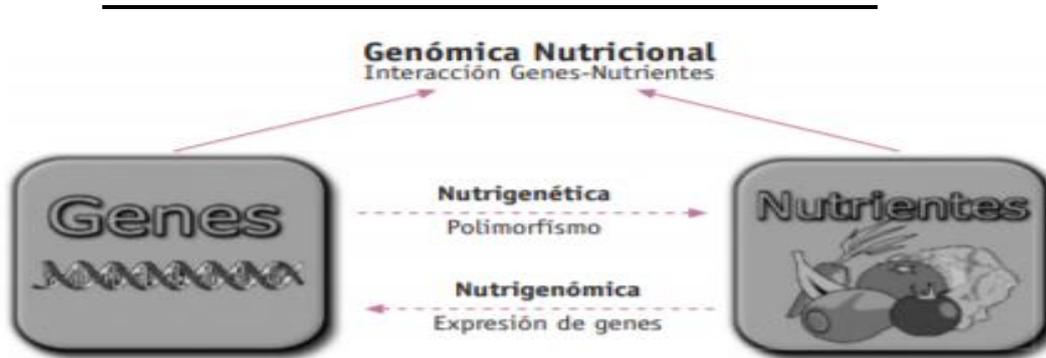


Figura 7: Interacción gen-nutriente (18).

Para el estudio de la nutrigenómica se utilizan variaciones genéticas en forma de polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs), causantes de las enfermedades monogénicas. En estas enfermedades un único gen es necesario y suficiente para causar la enfermedad por lo que el ambiente tiene poco efecto en la determinación del fenotipo. En el caso de enfermedades monogénicas influenciadas por la dieta encontramos la fenilcetonuria, la galactosemia, la intolerancia a la lactosa, la enfermedad celíaca y la hipercolesterolemia familiar entre ellas. En estas enfermedades es evidente que la dieta influye en su expresión fenotípica y como hemos visto anteriormente, en el caso de la EC el tratamiento de la enfermedad consiste en una dieta libre de gluten. (19)

En el caso de la EC se han estudiado distintos factores genéticos que son responsables de la enfermedad y que han sido muy estudiados en los últimos años. Se ha encontrado una fuerte asociación entre la expresión fenotípica de la EC con genes que codifican las moléculas del tipo HLA de clase II. Más del 90% de los celíacos muestran el heterodímero proteico HLA DQ2 (haplotipos DR3-DQ2 y DR5/DR7-DQ2) codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02 de los genes HLA-DQA1 y HLA-DQB1 cuya posición se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3). Respecto al resto de los pacientes, muchos presentan el otro heterodímero de riesgo, HLA DQ8, codificado por los alelos DQA1*03 y DQB1*03:02. Estos alelos parecen ser factores necesarios pero no suficientes para el desarrollo de la EC. Recientemente se han identificado genes como MIC-B, IL2, IL21, TENR o KIAA1109 que podrían estar implicados en la expresión de la EC. (10, 19, 20)

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

En la actualidad, estudios de asociación del genoma completo (GWAS) han identificado más de 57 SNPs asociados a la EC. Se trata de SNPs encargados de la regulación de expresión de otros genes y SNPs implicados directamente en la respuesta inmune (7). En un futuro, con el objetivo de mejorar el diagnóstico de la infertilidad en mujeres que acuden a la reproducción asistida se podría utilizar la nutrigenómica. Gracias a esta nueva herramienta se podrían realizar diagnósticos más exactos y completos en mujeres con insuficiencia reproductiva ya sea por infertilidad desconocida o por sospecha de problemas dietéticos y nutricionales.

Con esta información y los estudios que actualmente se están llevando a cabo se podría considerar utilizar las pruebas genéticas para el diagnóstico de la EC en mujeres que acuden a la reproducción asistida. Sabiendo el impacto que tiene la nutrición y como hemos visto en detalle, las implicaciones de la EC en la fertilidad, sería un buen avance tenerlo en cuenta en el momento de estudiar a las pacientes para poder hacer dietas personalizadas bajo supervisión de especialistas en nutrición. En el caso de que se confirme por diagnóstico la EC en las pacientes con infertilidad el tratamiento más adecuado sería realizar una dieta sin gluten. Esta dieta podría tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la infertilidad y evitaría el exceso de ciclos para conseguir la gestación. Además hay que tener en cuenta que la etapa fértil de la mujer puede pasar con una EC no diagnosticada, lo que se podría evitar con el uso de la nutrigenómica.

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Gaskins AJ, Chavarro JE. Diet and Fertility: A Review. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2018 [Consultado 14 FEB 2021]; 218(4): 379–389. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28844822/>
2. González-Rodríguez LG, López-Sobaler AM, Perea Sánchez JM, Ortega RM. Nutrición y fertilidad. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [Consultado 4 MAR 2021]; 35:7-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30351153/>
3. Franzago M, Santurbano D, Vitacolonna E, Stuppia L. Genes and Diet in the Prevention of Chronic Diseases in Future Generations. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 [Consultado 14 FEB 2021]; 21(7):2633. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32290086/>
4. Tuck CJ, Biesiekierski JR, Schmid-Grendelmeier P, Pohl D. Food Intolerances. *Nutrients* [Internet]. 2019 [Consultado 7 MAR 2021]; 11(7):1684. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336652/>
5. Castaño M, Gómez-Gordo R, Cuevas D, Núñez C. Systematic Review and Meta-Analysis of Prevalence of Coeliac Disease in Women with Infertility. *Nutrients* [Internet]. 2019 [Consultado 3 MAR 2021]; 11(8):1950. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31434238/>
6. Butler MM, Kenny LC, McCarthy FP. Coeliac disease and pregnancy outcomes. *Obstet Med* [Internet]. 2011 [Consultado 3 MAR 2021]; 4(3): 95–98. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27579100/>
7. Arguedas Lázaro Y, Santolaria Piedrafita S. Enfermedad Celíaca. *Medicine* [Internet]. 2016 [Consultado 10 ABR 2021]; 12(4): 168–77. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216000445>
8. Moleski SM, Lindenmeyer CC, Veloski JJ, Miller RS, Miller CL, Kastenberg D, DiMarino AJ. Increased rates of pregnancy complications in women with celiac disease. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2015 [Consultado 3 MAR 2021]; 28(2):236-240. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25831067/>

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

9. Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Ware Branch D, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. *J Reprod Immunol* [Internet]. 2013 [Consultado 3 MAR 2021]; 100(2):104-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24176553/>
10. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [Internet] Canarias: Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2018 [Consultado 10 MAR 2021]. Protocolo para el diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca; [146p]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiacia/enfermedadCeliaca.pdf>
11. Casella G, Orfanotto G, Giacomantonio L, Di Bella C, Crisafulli V, Villanacci V et al. Celiac disease and obstetrical-gynecological contribution. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* [Internet]. 2016 [Consultado 3 MAR 2021]; 9(4):241-249. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27895849/>
12. Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2010 [Consultado 3 MAR 2021]; 16(46): 5810-5814. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21155001/>
13. Pieczyńska J. Do celiac disease and non-celiac gluten sensitivity have the same effects on reproductive disorders?. *Nutrition* [Internet]. 2018 [Consultado 8 ABR 2021]; 48:18-23. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29469015/>
14. Holesh J.E, Bass A.N, Lord M. Physiology, Ovulation. Review en *StatPearls* [Internet]. 2021 [Consultado 10 MAY 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28723025/>
15. Norwitz E.R, Schust D.J, Fisher S.J. Implantation and the survival of early pregnancy. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [Consultado 10 ABR 2021]. 345:1400-1408. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11794174/>
16. Koga F, Kitagami S, Izumi A, Uemura T, Takayama O, Koga T, Mizoguchi T. Relationship between nutrition and reproduction. *Reprod Med Biol* [Internet]. 2020 [Consultado 14 FEB 2021]; 19(3):254-264. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32684824/>

Estudio de la prevalencia de la enfermedad celíaca y sus posibles implicaciones en mujeres con problemas reproductivos.

17. Simopoulou M, Sfakianoudis K, Maziotis E, Grigoriadis S, Giannelou P, Rapani A, et al. The Impact of Autoantibodies on IVF Treatment and Outcome: A Systematic Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019 [Consultado 3 MAR 2021]; 20(4):892. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30791371/>
18. Informe de Vigilancia Tecnológica madri+d [Internet] Madrid: Fundación madri+d para el Conocimiento; 2008 [Consultado 25 MAR 2021]. Informe de Vigilancia Tecnológica madri+d “Panorama Actual de la Nutrigenómica”; [189p]. Disponible en: http://www.madrid.org/media/mtec/16_Panorama_actual_Nutrigenomica.pdf
19. Rueda B.M. La enfermedad celiaca: la complejidad de la intolerancia al gluten. *Pasaj. Cienc.* [Internet]. 2011 [Consultado 3 MAY 2021]; 14:64-67. Disponible en: <https://www.pasajealaciencia.es/2011/pdf/09-blancarueda.pdf>
20. Megiorni F, Pizzuti A. HLA-DQA1 and HLA-DQB1 in Celiac disease predisposition: practical implications of the HLA molecular typing. *J Biomed* [Internet]. 2012 [Consultado 4 JUL 2021]; 19(1):88. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050549/>