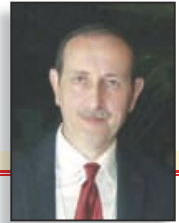


Influencia de la Enfermedad Celíaca en el ciclo vital de la mujer

Prof. Dr. Raúl Emilio Real Delor

Médico Especialista en Medicina Interna,
 Profesor Adjunto de la Primera Cátedra de Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas – Universidad Nacional de Asunción.
 Jefe del Departamento de Medicina Interna del Hospital Nacional. Itauguá, Paraguay.
 Past Presidente de la Fundación Paraguaya de Celíacos.



Resumen: La enfermedad celíaca es una enfermedad sistémica, autoinmune, inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles, en quienes produce lesiones en la mucosa intestinal que llevan a un estado de malaabsorción, presentándose con mayor frecuencia en las mujeres.

En el presente trabajo se analiza la influencia de la Enfermedad celíaca en la vida sexual y reproductiva de la mujer. Se abordan sus manifestaciones más frecuentes y su fisiopatología, sugiriendo algunas recomendaciones para la búsqueda de esta enfermedad.

Palabras clave: enfermedad celíaca, gluten, mujer, enfermedad autoinmune, fisiopatología, diagnóstico, ciclo sexual y reproductivo

Abstract: Celiac disease is a systemic autoimmune disease induced by dietary gluten in genetically susceptible individuals wherein the intestinal mucosa is damaged leading to a state of malabsorption, occurring more frequently in women. In this paper we analyze the influence of celiac disease in sexual and reproductive life of women. It's most common manifestations and pathophysiology is addressed, suggesting some recommendations for finding this disease.

Keywords: celiac disease, gluten, woman, autoimmune disease, pathophysiology, diagnosis, sexual and reproductive life

Concepto

La Enfermedad Celíaca (EC) es una afección sistémica, autoinmune, inducida por el gluten de la dieta en personas genéticamente susceptibles, en quienes produce lesiones características en la mucosa intestinal, que llevan a un estado de malaabsorción.

El gluten, desencadenante de esta enfermedad, se encuentra en el **trigo, avena, cebada y centeno**. Las fracciones tóxicas del gluten para estos sujetos susceptibles incluyen a las gluteninas y prolaminas^(1,2,3).

La prevalencia de la EC es más elevada en europeos donde alcanza proporciones del 2 % en la población general.

En Estados Unidos es tan frecuente como en Europa: 0,5 - 2%⁽¹⁾. En Sudamérica es propio de sujetos con ascendencia mediterránea. Estudios recientes están hallando casos en pakistaníes, hindúes y aún en chinos, raza que se creía no portaba el gen predisponente. Por lo tanto, la distribución es universal⁽⁴⁾.

En Paraguay no se tienen aún datos de prevalencia de la EC a nivel país. De hecho, no es rentable el tamizaje de EC en la población general, sino en grupos de riesgo. Se tienen datos de la incidencia: 5 a 10 casos nuevos por mes. El aumento en la incidencia se debería al mayor conocimiento de la EC y de sus formas atípicas de pre-

sentación, de la accesibilidad a los estudios serológicos y la disponibilidad de la endoscopia⁽⁵⁾.

Etiopatogenia

La EC es en general **más frecuente en las mujeres**, con una relación 7:3.

Estudios genéticos demuestran que la EC aparece en sujetos susceptibles y portadores del antígeno de histocompatibilidad HLA-DQ2 en el 90% y HLA-DQ8 en el 10% restante. La concordancia de la EC entre gemelos monocigóticos es superior al 70% en comparación al 20 -30% entre hermanos que han heredado el mismo HLA⁽⁶⁾.

En relación a la patogenia, recientemente se ha comprobado la existencia de una proteína de peso molecular de 47 KDa denominada **zonulina** que es producida por los enterocitos y posee capacidad de modificar el funcionamiento de las uniones intercelulares densas de los enterocitos o zónula occludens. La zonulina está involucrada en la patogenia del estadio inicial de la EC, al demostrarse que la **gliadina activa la liberación de zonulina en el epitelio intestinal normal de sujetos genéticamente susceptibles**. Estas moléculas de gliadina pasan intactas a la submucosa a través de la zónula occludens incompetente y alcanzan los macrófagos con el gen HLA y activan a los linfocitos T.

E-mail: raulemilioreal@yahoo.com.ar

Formas clínicas de presentación de la Enfermedad celiaca ^(1, 2, 6, 8)					
Característica	Manifiesta clásica	Manifiesta atípica	Latente	Potencial	Silente
Predisposición genética	gen HLA DQ ₂ -DQ ₈ (+)	gen HLA DQ ₂ -DQ ₈ (+)	gen HLA DQ ₂ -DQ ₈ (+)	gen HLA DQ ₂ -DQ ₈ (+)	gen HLA DQ ₂ -DQ ₈ (+)
Marcadores serológicos	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(+++)
Cuadro clínico	(+++)	(+++)	(-)	(-)	(+)
Histología	(+++)	(+++)	(-)	(+)	(+++)
Ejemplos	Diarrea crónica	Anemia ferropénica	Asintomático por dieta sin gluten	Etapas previas al diagnóstico	Familiar consanguíneo
Frecuencia en Paraguay ⁽⁴⁾	62,7%	30,2%	¿?	¿?	7,2%

Tabla 1

Así también ingresarían al cuerpo otros antígenos desencadenantes de otras enfermedades autoinmunes como la Diabetes Mellitus Tipo 1, tiroiditis crónica, hepatitis autoinmune, colagenosis.

Al activarse los linfocitos se inicia una cascada inflamatoria que lesiona la mucosa intestinal ^(2, 7).

Cuadro Clínico

Los síntomas de la EC se manifiestan clásicamente en la niñez, pues se requieren varios meses de estimulación antigénica para desencadenar síntomas, pero hay otro pico de aparición en la edad adulta: entre los 30 y 50 años, aunque se conocen casos de diagnóstico recién en la tercera edad ⁽⁸⁾.

Existe un amplio espectro clínico de presentación de la EC (ver Tabla 1), que se agrupa en cuatro formas clínicas ^(1, 2, 3, 6, 8):

- Enfermedad Celiaca manifiesta,
- Enfermedad Celiaca latente,
- Enfermedad Celiaca potencial,
- Enfermedad Celiaca silente o sub-clínica.

En Paraguay la distribución clínica se caracteriza por afectar al sexo femenino en 72,4% y predominio de la forma clásica clásica (ver Figura 1) ⁽⁵⁾.

Enfermedad Celiaca manifiesta

Es la que se presenta con síntomas.

La forma **clásica o típica** se presenta con *diarrea crónica con esteatorrea, meteorismo, dolor abdominal difuso, pérdida de peso y desnutrición*.

En algunos pacientes las manifestaciones son **atípicas**: *anemia ferropénica, vómitos de origen incierto, dispepsia, estreñimiento, dolor abdominal recurrente, irritabilidad y fatiga crónica, osteopenia y osteoporosis, hipoplasia del esmalte dental, estatura baja, dificultad para subir de peso, aftas bucales a repetición, manifestaciones ginecológicas*.

Las manifestaciones **neurológicas** son variadas: *neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, afecciones desmielinizantes, calcificaciones cerebrales, epilepsia, depresión y otros trastornos psiquiátricos*.

Muchas veces los hallazgos compatibles con EC son laboratoriales: *deficiencia de hierro sérico, vitamina B12 y folatos, hipertransaminasemia, hipalbuminemia, trombocitosis, hipercoagulabilidad, hipocolesterolemia ⁽⁹⁾*.

Enfermedad Celiaca latente

Es la observada en pacientes celiacos que realizaron una dieta libre de gluten por lo que no tienen síntomas, los marcadores serológicos son negativos y la biopsia intestinal es normal. Pero el cuadro clínico puede aflorar en cualquier momento al ingerir un mínimo de gluten.

Enfermedad Celiaca potencial

Corresponde al sujeto con el gen HLA de susceptibilidad, con serología positiva pero sin anomalías histológicas y sin síntomas. Sería una etapa previa a la sintomática.

Enfermedad Celiaca silente o subclínica

En ella el sujeto portador de EC está asintomático a pesar de consumir gluten, presenta los anticuerpos elevados y

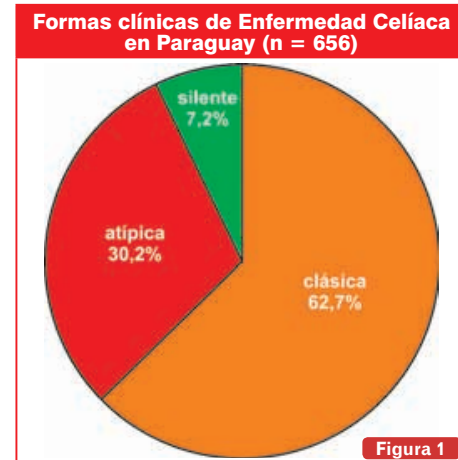


Figura 1

Valor de los marcadores serológicos de la Enfermedad celiaca ^(1, 13)		
Prueba diagnóstica	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Ac. IgA anti gliadina	55-100	71-100
Ac. IgA anti endomisio	86-100	98-100
Ac. IgA anti transglutaminasa	95-100	95-100
Ac. IgG péptido deaminado de glutamina	80-90	86-96
HLA DQ ₂ o HLA DQ ₈	82-97	12-68

Tabla 2

las lesiones intestinales características (*desde infiltración de linfocitos intraepiteliales hasta atrofia vellositaria total*).

Se trata sobre todo de adolescentes y adultos, que pueden ser reconocidos por ser familiares consanguíneos de conocidos celiacos o por pertenecer a los grupos de riesgo de esta enfermedad.

La causa de la forma silente es la afectación parcellar de las lesiones intestinales, que son compensadas por el intestino delgado distal.

Diagnóstico de Enfermedad Celiaca

Debido a que la gran mayoría de las personas afectadas de EC se halla en forma oligosintomática o silente, las guías y consensos recomiendan investigar a aquellas que con mayor probabilidad presentarían la enfermedad ^(4, 8, 10-12).

Dichas personas constituyen los llamados **grupos de riesgo** de EC, ya que tienen una prevalencia más alta de esta enfermedad que la población general. Estos grupos son:

1. **Familiares consanguíneos de EC**: con prevalencia de EC entre 5 y 10% ⁽⁴⁾; 17,6% en Paraguay ⁽⁵⁾.
2. **Pacientes con enfermedades autoinmunes**: Diabetes Mellitus Tipo 1 (2-15%), tiroiditis de Hashimoto (2-7%), hepatitis autoinmune (3-6%), adenitis autoinmune (3-6%)
3. **Síndromes de Down** (6%), de Turner (6%), de Williams
4. **Dermatitis herpetiforme** (98%) y otras **dermatopatías** (vitiligo, alopecia areata, psoriasis, urticaria crónica)
5. **Sujetos de baja estatura, anemia ferropénica** de causa no explicada o refractaria al tratamiento (3-15%), **osteoporosis de inicio precoz** (2-4%), **dispepsia, síndrome de intestino irritable** (3%), **hipertransaminasemia** (2-9%), **infertilidad** (2-4%) y **fatiga crónica**.

El diagnóstico de EC se realiza teniendo alta sospecha de esta afección y solicitando los marcadores serológicos, anticuerpos IgA e IgG contra:

- gliadina,
- endomisio,
- transglutaminasa tisular,
- reticulina y
- péptido deaminado de la gliadina.

Cada uno de ellos posee diferente sensibilidad y especificidad (ver Tabla 2).

La detección de anticuerpos contra la gliadina ha caído en desuso por la alta frecuencia de falsos positivos.

Actualmente, la detección serológica del **anticuerpo IgA anti transglutaminasa** es la más recomendada por ser una prueba altamente específica y sensible, objetiva en su interpretación y de menor costo ⁽³⁾.

Concomitantemente se debe solicitar la medición del valor de la IgA sérica, debido a la frecuente presencia de déficit congénito de IgA en los celiacos, que podría dar falsos resultados negativos en la determinación propuesta ^(4, 8, 10-12).

La serología tiene algunas deficiencias. Se registran **falsos positivos** (1-5%) debido a:

- insuficiencia hepática,
- insuficiencia renal,
- gammapatía monoclonal,
- artritis reumatoide y
- lupus eritematoso sistémico.



Figura 2

Mucosa duodenal con marcada atrofia vellositaria, infiltrado inflamatorio linfocitario y plasmocitario de la lámina propia.

Fotografía cortesía del Dr. Pedro Rolón Gregorio

También existen **falsos negativos** (1-3%) por la deficiencia de IgA sérica, mala calidad de los reactivos y tratamiento inmunosupresor concomitante ^(4, 8).

Debido a estos probables errores, **el diagnóstico de certeza aún se realiza con los hallazgos histológicos obtenidos con biopsias duodenales, donde se observa el infiltrado linfoplasmocitario de la mucosa, la atrofia de las microvellosidades intestinales y la hiperplasia de las glándulas submucosas** (ver Figura 2).

Existen diversas maneras de clasificar estos signos: clasificación de Marsh (tipos 1, 2 y 3), que luego fue modificada por Marsh-Oberhuber (tipos 1, 2, 3a, 3b y 3c), aunque ahora se propone una muy simple:

- **tipo A** con infiltración linfocítica > 25 cél/100 enterocitos,
- **tipo B1** con atrofia parcial: relación vellosidad/cripta < 3/1
- **tipo B2** con atrofia total ^(3, 13).

Se encuentra en investigación la no necesidad de realizar biopsias duodenales cuando el cuadro clínico es muy sugestivo y la serología tiene valores muy elevados, pero aún ninguna guía avala esta posición ⁽⁸⁻¹²⁾.

No todo hallazgo histopatológico como el citado es confirmatorio de EC. *Otras causas de alteraciones inflamatorias duodenales son:*

- infección por VIH,
- giardiasis intestinal,
- linfoma intestinal,
- duodenitis actínica,
- alergia a proteínas.

Así mismo existen **biopsias duodenales falsamente negativas:**

- mala orientación de la pieza biopsiada,
- escasa cantidad de muestras biopsiadas,
- lesiones duodenales en parches,
- dieta sin gluten ^(4, 8, 10-12).

Ante estos dilemas diagnósticos se halla indicada la detección del gen HLA, pero no es un estudio rutinario, tiene alto costo y no se halla disponible en Paraguay.

La presencia del gen HLA por sí sola tampoco confirma la EC, pero su ausencia la descarta. Su detección está indicada en:

- pacientes con sospecha clínica y estudios serológicos negativos,
- selección de individuos con alto riesgo entre familiares o con enfermedades asociadas,
- pacientes con anticuerpos positivos que rechazan la biopsia y
- pacientes que siguen una dieta exenta de gluten sin haber sido correctamente diagnosticados mediante biopsia intestinal ^(4, 8, 10-12).

El diagnóstico de EC se reconfirma con la mejoría clínica tras la supresión total del gluten en la dieta. Esta mejoría, sobre todo de los síntomas gastrointestinales, se inicia pocas semanas luego de instaurada la dieta estricta sin gluten. En los meses siguientes se observa un aumento de peso, recuperación de la anemia y mejoría del estado de ánimo ⁽¹⁴⁾.

La mejoría de estas manifestaciones clínicas es el mejor marcador del seguimiento de la dieta, ya que *los anticuerpos tardan al menos 12 meses en desaparecer y la mucosa duodenal 24 meses en recuperarse.* Actualmente, la repetición de la biopsia duodenal a los 2 años del inicio del tratamiento no se recomienda como criterio para evaluar la evolución de esta afección ⁽¹²⁾.

Cuando existen dudas diagnósticas, con fines prácticos suele utilizarse la *“regla de los 4 criterios de los 5 disponibles”*:

- cuadro clínico muy sugestivo,
- serología fuertemente positiva,
- hallazgos característicos en la histopatología,
- HLA presente y
- mejoría clínica con la dieta sin gluten.

Así, con 4 de ellos ya se puede confirmar la EC ^(2, 8).

Tratamiento de la Enfermedad Celíaca

La EC es la única afección autoinmune cuyo alérgeno (*gluten*) es conocido. Por lo tanto, el tratamiento aceptado hasta la fecha es la dieta sin gluten ^(10, 12).

La dieta se caracterizará por ser estricta (*no más de 2 ppm de gliadinas por gramo de alimento ingerido según el Codex Alimentarius: www.codexalimentarius.org*) y continúa durante toda la vida del afectado, pues la reingesta desencadenará nuevamente los síntomas, aunque muchas veces los cambios sean sólo histopatológicos.

La dieta nunca debe iniciarse antes de confirmar la afección. Tampoco es una opción, pues la ingesta continua de gluten llevará a las complicaciones de la EC, ya sea nutricionales (*desnutrición, osteoporosis, anemia*), aparición de otras afecciones autoinmunes y de neoplasias del tubo digestivo (*linfomas y carcinomas*).

El riesgo de padecer estas neoplasias es 1,3 a 3 veces más que en la población no celíaca. Afortunadamente, este riesgo disminuye y se vuelve similar al de la población general al suprimirse el gluten de la dieta ⁽¹⁰⁾.

Dado que el gluten sólo se encuentra en el trigo, avena, cebada y centeno, es imprescindible eliminar los alimentos elaborados con ellos: *productos de panadería, pastas, cereales, cervezas de malta, etc.*

Pero el gluten es una proteína que posee características útiles en la industria alimenticia y se la utiliza ampliamente como:

- gelificante (en postres, flanes, yogures, mermeladas, golosinas, helados),
- homogenizante (fiambre, embutidos, patés),
- espesante (salsas de tomate, mayonesas, pastas dentales, alimentos enlatados),
- estabilizante (jugos de frutas),
- secante (anís, orégano y otros condimentos envasados).

Puede además estar presente en alimentos naturalmente libres de gluten por efecto de contaminación cruzada durante la siembra, almacenamiento o procesamiento industrial (*Disponible en www.fisterra.com/guias-clinicas/enfermedad-celiaca*).

La manera más segura de evitar la contaminación con gluten en la alimentación diaria es seguir una dieta con productos frescos: *carnes, menudencias, huevos, leche, frutas, verduras, leguminosas, tubérculos (papa, mandioca, batata), arroz y maíz.*

Cuando estos productos son industrializados corren el riesgo de adición de gluten y muchas etiquetas nutricionales no lo informan.

Por ese motivo, los productos nacionales aptos para celíacos sólo pueden consumirse si son recomendados por la **Fundación Paraguaya de Celíacos** (www.fupacel.org.py), institución que realiza los análisis de alimentos industrializados y cuyo listado es publicado en Guías anuales. Estas Guías se distribuyen gratuitamente a los portadores de celiaquía una vez que su afección esté confirmada y sean registrados en los archivos de la Fundación.

Los alimentos industrializados y aptos de procedencia argentina pueden consultarse en la Guía oficial del Gobierno Argentino (www.annmat.gov.ar), o pueden tener una etiqueta informativa (trigo barrado), o inscripción SIN TACC (sin trigo, avena, cebada, centeno).

Los alimentos industrializados y aptos de origen brasileño poseen la etiqueta “*nao contém glúten*”, dado que la legislación del Brasil obliga a todas las empresas alimentarias a analizar sus productos y avalar su pertinencia para los celíacos (www.ancelbra.org.br).

Se ha demostrado que los síntomas relacionados a la ingesta de gluten desaparecen rápidamente en la mayoría de los celíacos, sobre todo los portadores de la forma clásica⁽¹³⁾. Estas manifestaciones mejoran a la semana de iniciada la dieta y desaparecen en general antes del mes en al menos 70% de los celíacos.

No obstante, hay sujetos en quienes los síntomas persisten muchos meses (*EC poco respondedora*). En estos casos se deben plantear las siguientes posibilidades⁽¹⁴⁾:

- **Ingesta inadvertida de gluten.** La mayoría de los errores dietéticos se deben a la ingesta de alimentos no autorizados o contaminados accidentalmente con gluten, en algunos casos se debe a la comunión con la hostia cristiana. En algunos casos, sobre todo niños y adolescentes, la ingesta es voluntaria y a escondidas. Esta situación puede detectarse clínicamente por la persistencia de valores elevados de los anticuerpos antitransglutaminasa y antiendomiso, aunque se sabe que los mismos tardan al menos 12 meses en ir descendiendo y hasta desaparecer con la dieta sin gluten.
- **Coexistencia de intolerancia a la lactosa.** Una prueba de restricción alimentaria puede sugerir esta patología. La reintroducción de alimentos con lactosa (prueba de provocación) puede confirmar esta situación. La atrofia vellositaria está implicada en esta intolerancia, muchas veces reversible con la restitución de la mucosa intestinal.
- **Coexistencia de hipertiroidismo.** Es frecuente la asociación de enfermedades autoinmunes, sobre todo las tiroiditis, que en su fase de hiperfunción pueden contribuir a la persistencia de la diarrea. El dosaje de TSH y FT4 pueden sugerir esta eventualidad.

- **Enfermedad celíaca refractaria:** se define por la persistencia de síntomas digestivos, serología positiva y atrofia intestinal a pesar de la estricta dieta sin gluten llevada a cabo por lo menos por un año, siempre que se hayan descartado otras patologías (linfoma, SIDA, etc). Su frecuencia es muy rara, requiere una confirmación histológica donde el hallazgo característico es la presencia de linfocitos intraepiteliales en la mucosa duodenal. Tinciones inmunohistoquímicas permiten diferenciar la ausencia (EC refractaria tipo I) o presencia (EC refractaria tipo II) de linfocitos intraepiteliales con inmunofenotipos anormales. La primera es de mejor pronóstico pues responde a los corticoides mientras que la segunda es un estado preneoplásico pues se asocia al linfoma de células T intestinales en 41-56% de los siguientes 2-5 años⁽¹⁵⁾.

Otras causas más raras de persistencia de síntomas son la colitis microscópica, el sobrecrecimiento bacteriano, la insuficiencia pancreática exocrina y colon irritable^(14,15).

La dieta sin gluten sigue siendo pues el pilar fundamental del tratamiento^(16,12).

Esto conlleva una alteración en la calidad de vida de los celíacos y sus familias. Diversos estudios han comprobado que, si bien la calidad de vida de los celíacos muy sintomáticos mejora con la dieta, no ocurre lo mismo con los celíacos silentes, que deben incorporar un nuevo estilo de vida a pesar de no tener síntomas.

Esto hace que la estricta adherencia a esta dieta restrictiva suele ser muy poco prevalente, sobre todo en personas con escaso apoyo familiar, poca capacidad de asumir con flexibilidad situaciones límite y sobreponerse a ellas (poca resiliencia), e inasistencia a los grupos de autoayuda como son las fundaciones y asociaciones de celíacos. En ellas se brinda información científica, apoyo emocional, contención psicológica, guías de alimentos y recetas de cocina adaptadas al ambiente socio-cultural de los individuos⁽¹⁶⁾.

El futuro de la Enfermedad celíaca se basa en nuevas alternativas terapéuticas: fármacos que hidrolizan la gliadina tóxica o impiden su absorción intestinal, inhibidores de la transglutaminasa, moduladores de la respuesta inmune, vacunas peptídicas, restauradores de la arquitectura intestinal⁽¹³⁾.

Afectación de la vida sexual y reproductiva de la mujer con enfermedad celíaca

Las manifestaciones de la Enfermedad celíaca detectadas en la mujer son muchas veces atípicas o silentes (*ver Tabla 1*). Como se verá, responden a una fisiopatología con determinantes vinculados a la desnutrición, aumento de prolactina y la transglutaminasa tisular.

Menarca tardía

Un estudio poblacional realizado en Polonia halló que la edad media de la menarca en mujeres celíacas sin tratamiento dietético es 16 años vs 12 años en no celíacas⁽¹⁷⁾.

Estos hallazgos fueron también detectados en una muestra de mujeres de Brasil^(18,19) y en Italia⁽²⁰⁾.

Retraso del desarrollo puberal

Esta anomalía se presentó en 11% de celíacos en India. Posiblemente esta alta frecuencia se debe a que la mayoría de esos sujetos tenía diarrea crónica, desnutrición, anemia y, algunos, hipotiroidismo^(21,22).

Otros mecanismos involucrados serían la aparición de autoanticuerpos contra diversas hormonas del crecimiento o la deficiencia del Factor de crecimiento similar a la insulina por efecto de las citoquinas liberadas en la mucosa intestinal inflamada^(23,24).

Chávez E et al⁽²⁵⁾ detectaron estadio de Tanner entre I y II en la mayoría de los celíacos chilenos recién diagnosticados.

A pesar que esta forma de presentación es inusual en la literatura, muchos autores recomiendan la búsqueda activa de EC en todo caso de retraso en el desarrollo puberal^(23,26).

The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition reconoció en su Guía 2005 al retraso puberal como indicación de solicitar el dosaje de ATG al presentarse el retraso puberal⁽²⁷⁾.

Trastornos menstruales

Periodos prolongados de amenorrea fueron detectados en mujeres recién diagnosticadas de EC, hallándose un riesgo 3 veces más elevado que en los controles: 43,9% vs. 11,4% (p < 0,01)^(19,28).

En mujeres italianas, el riesgo de amenorrea fue aún más elevado: OR 33 (IC95% 7,17-15,8 p < 0,001), así como los riesgos de oligomenorrea, hipomenorrea, metrorragia y dismenorrea⁽²⁹⁾.

• Menopausia precoz

La reducción de la edad fértil de la mujer celíaca no tratada está dada por la menarca tardía y la menopausia precoz, secundarias a la desnutrición^(19,30). El Índice de masa corporal bajo y la hipoestrogenemia son responsables de la reducción del riesgo de neoplasias hormonodependientes: mama (OR 0,85; IC95% 0,72-1,01), endometrio (OR 0,60; IC95% 0,41-0,86) y de ovario (OR 0,89; IC95% 0,59-1,34)⁽³¹⁾.

• Infertilidad

En numerosos estudios se ha detectado EC en 4-8% de mujeres infértiles en quienes se han descartado causas anatómicas y endocrinológicas de la falta de prole. Un estudio prospectivo realizado en 151 mujeres estadounidenses con infertilidad encontró EC en 5,9% de ellas⁽³²⁾. Resultados similares fueron encontrados en otras series: 2,7% en Finlandia, 3,05% en Sardinia, Italia, 2,65% en Arabia⁽³³⁾.

La instauración de la dieta exenta de gluten ha logrado mejorar, en parte, las tasas de infertilidad⁽³⁴⁾.

Abortos a repetición

Algunos estudios no encontraron mayor prevalencia de EC entre mujeres con esta patología⁽³⁵⁾; sin embargo, en otros, la frecuencia de EC en 217 mujeres rusas con abortos a repetición fue 4,1%^(19,36).

Algunos investigadores han hallado una frecuencia de 8% y el riesgo de abortos fue elevado (RR 8,90; IC 95% 1,19-66,3)^(34,37-39).

Restricción del crecimiento intrauterino

Varios estudios han demostrado la asociación entre EC no diagnosticada y esta complicación obstétrica^(34,40-42). La frecuencia según Shah S et al es 15%⁽³⁴⁾.

El peso medio de los recién nacidos de madres celíacas con ATG positivo y con gen HLA DQ2-DQ8 es en promedio 159 g menos que el peso de recién nacidos de madres no celíacas⁽⁴⁹⁾.

Ante la aparición de RN de bajo peso, algunos autores recomiendan el tamizaje de EC en toda gestante, aún en las asintomáticas⁽⁴⁴⁾.

Parto de pretérmino

En una gran serie danesa se halló asociación significativa entre EC no diagnosticada y parto de pretérmino (OR 1,33; IC 95% 1,02-1,72)^(34,41). Hallazgo similar fue obtenido en otro estudio poblacional sueco, donde se encontró que entre los celíacos había 4,2% de posibilidades de haber nacido de pretérmino, en comparación con no celíacos (p 0,004). En el mismo estudio se halló que la cesárea de emergencia se asocia a mayor riesgo de desarrollo de EC en el futuro de esos recién nacidos, posiblemente por alteraciones en la microflora intestinal.

Los defectos en la colonización intestinal de estos niños puede persistir por años e influir en la respuesta inmune del intestino y la función de barrera de esa mucosa⁽⁴⁵⁾.

Bajo peso al nacer

El riesgo de tener recién nacidos de bajo peso asociado a la EC no diagnosticada en una gran muestra de gestantes italianas fue muy alto (OR 6,97; IC95% 1,1-43,5).

Notablemente, sólo 20% de ellas tenía síntomas gastrointestinales^(34,38,39,46). Otro estudio de casos y controles halló un riesgo similar (OR 5,84 IC95% 1,07-31,9)⁽³⁷⁾.

Gestaciones con defectos del tubo neural

Esta anomalía congénita fue detectada en 6,6% de mujeres celíacas sin tratamiento dietético⁽³⁸⁾. Se recomienda la búsqueda activa de EC en toda madre que concibe un feto con este defecto⁽⁴⁷⁾.

Otros estudios, en cambio, no pudieron hallar la asociación entre estas dos patologías⁽⁴⁸⁾.

Es común encontrar niveles séricos bajos de ácido fólico en mujeres recién diagnosticadas con EC⁽⁴⁹⁾. En las mujeres celíacas en edad reproductiva que no pueden ingerir los tradicionales cereales fortificados con ácido fólico y vitamina B12, es imperativo la suplementación

de estos nutrientes en formulaciones farmacéuticas libres de gluten⁽⁵⁰⁾.

Malformaciones congénitas

En un estudio poblacional sueco a gran escala se halló mayor riesgo de malformaciones congénitas en hijos de madres o padres celíacos (RR 1,15; IC 95% 1,05-1,26)⁽⁵¹⁾.

Las malformaciones más frecuentemente descritas fueron el paladar hendido^(52,53) y los defectos cardíacos,⁽⁴⁹⁾ aunque se sabe que existen factores genéticos predisponentes⁽⁵⁴⁾.

Mortalidad perinatal

El mismo estudio poblacional sueco no halló riesgo significativo de mortalidad perinatal entre madres que no se conocían portadoras de EC durante la gestación y madres sin EC (RR 1,09 IC95% 0,95-1,26)⁽⁵⁵⁾.

Disminución en la lactancia

Es 2,5 veces más frecuentes en celíacas no tratadas que en no celíacas^(37,38,56).

Osteoporosis precoz

Se presenta en 3,4% de los celíacos vs 0,2% de la población no celíaca⁽⁵⁷⁾. Está directamente relacionada a la deficiencia de absorción de calcio y vitamina D, aunque también intervienen los altos niveles circulantes de citoquinas. La IL-1 está aumentada en mujeres con EC activa, incluso en sus familiares, y se asocia con pérdida ósea⁽⁵⁷⁾.

Los autoanticuerpos actúan contra la osteoprotegerina, encargada de disminuir el efecto de los osteoclastos⁽³⁴⁾. La osteoporosis detectada precozmente es una indicación de búsqueda activa de EC⁽¹⁰⁾.

Un meta-análisis demostró que el riesgo de fracturas es mucho más elevado en celíacos que en no celíacos (OR 1,43; IC 95% 1,15-1,78). La adherencia a la dieta sin gluten reduce el riesgo de fracturas a valores similares a las de la población general⁽³⁴⁾.

En resumen, la búsqueda de EC se recomienda en mujeres premenopáusicas con osteoporosis y en postmenopáusicas con osteoporosis y síntomas sugestivos de EC⁽³⁴⁾.

Síndrome antifosfolípido

La asociación entre EC y este síndrome fue descrita en muchas referencias. Entre casi 1000 sujetos con este síndrome se halló la presencia de marcadores para EC en 6,1%, mucho más que en sujetos sanos (1%) que actuaron de control (p 0,01)⁽⁵⁹⁾.

En un estudio de celíacos y controles sanos, el anticuerpo IgA anticardiolipina es el más frecuentemente detectado (26% vs 4%), en comparación con los anticuerpos IgA e IgG anti beta 2 glicoproteína. Estos celíacos no presentaban al momento del estudio ninguna manifestación clínica del síndrome antifosfolípido⁽⁶⁰⁾.

En otra investigación realizada en 50 sujetos con síndrome antifosfolípido, se detectó EC silente en 14% vs 1% de controles⁽⁶¹⁾.

Por lo tanto, ante mujeres con abortos a repetición, trombosis arterial y/o venosa y anticuerpos antifosfolípidos presentes, debería buscarse la presencia de EC⁽⁶²⁾.

Endometriosis

Esta afección es común en mujeres con infertilidad: 20-50%. Su etiología no está completamente elucidada, pero la teoría más aceptada es la menstruación retrograda. Además, la endometriosis reúne criterios de una afección autoinmune como anomalías en los linfocitos B y T, apoptosis, daño en los tejidos, aumento de interferón gamma e interleukina 6, predominio familiar asociado al antígeno HLA-DBRI.

Algunos autores la consideran una enfermedad inflamatoria crónica del tipo de la artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn⁽⁶³⁾.

Existen algunos estudios poblacionales que demuestran la asociación entre EC y endometriosis. En Brasil, Aguiar FM et al encontraron en 2009 entre 120 mujeres con endometriosis que 2,5% eran celíacas, mientras en el grupo control solo 0,6% eran celíacas⁽⁶⁴⁾.

Por otro lado, las mujeres celíacas tienen riesgo significativo (RR 1,39; IC 95% 1,1-1,7) de padecer endometriosis durante su vida reproductiva, como lo ha demostrado Stephansson O et al en 2011 en una gran número de mujeres de Suecia⁽⁶⁵⁾.

Contrario a tantas evidencias citadas arriba, algunos estudios no han encontrado asociación significativa en EC y abortos a repetición, restricción del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer ni partos prematuros^(37,65,66).

Fisiopatología de las manifestaciones de Enfermedad Celíaca en la mujer

Los mecanismos fisiopatológicos implicados en las manifestaciones de la EC en la mujer se deben a:

- Estados de malnutrición
- Aumento de la prolactina
- Transglutaminasa tisular

Estados de malnutrición

Son debidos a la mala absorción de nutrientes en personas que desconocen su condición celíaca o no realizan la dieta estricta sin gluten.

Esto implicaría la deficiencia de diversos nutrientes, grasas necesarias para la esteroidogénesis, hipocalcemia responsable de la osteoporosis prematura y diferentes elementos necesarios para la organogénesis^(28,56).

El zinc es un elemento imprescindible en la síntesis de ADN y su deficiencia disminuye la secreción de hormona foliculosa estimulante y luteinizante⁽³⁴⁾.

Las necesidades de selenio aumentan durante la gestación y lactación y su deficiencia se asocia a infertilidad y abortos espontáneos en mujeres celíacas⁽³⁴⁾.

La deficiencia en ácido fólico se relaciona con defectos del tubo neural y abortos espontáneos.

La anemia gestacional por déficit de hierro genera disminución del transporte de oxígeno⁽³⁴⁾.

Aumento de la prolactina

Esta hormona ejerce su mayor acción en la lactación, pero se ha demostrado que interviene además en la producción, metabolismo graso, inmunomodulación y osmoregulación.

La prolactina es un estimulador inmunológico y promueve la autoinmunidad al detener la selección de linfocitos B autoreactivos que ocurre durante su maduración en linfocitos B maduros. Por lo tanto, la prolactina ejerce un efecto antiapoptótico, aumenta la respuesta a los antígenos y mitógenos y aumenta la producción de inmunoglobulinas y autoanticuerpos⁽⁶⁷⁾. Las enfermedades autoinmunes se asocian frecuentemente a estados de hiperprolactinemia, responsables de galactorrea, menarca tardía y amenorrea⁽⁶⁸⁾.

Transglutaminasa tisular

La ATG es una enzima distribuida por todos los tejidos. Una de sus funciones es la de catalizar la formación de proteínas. Representa el mayor autoantígeno de la EC^(3,5,9,42).

Di Simone N et al han demostrado los efectos patogénicos de los anticuerpos contra la ATG en la placenta⁽⁶⁹⁾. Así se detectó que esos anticuerpos se ligan a las células endoteliales del endometrio humano y disminuyen la

formación de los vasos sanguíneos, en experimentos in vivo e in vitro.

Este efecto inhibitorio de la angiogénesis es mediado por la activación de la metaloproteasa 2 de la matrix, la desorganización del citoesqueleto, el cambio en las propiedades físicas y mecánicas de las membranas celulares y la inhibición de la fosforilación intracelular de quinasas reguladoras de la activación de la señal extracelular (ERKs) y de la quina de activación focal (FAK). Así, la ATG inhibe la angiogénesis y la degradación de la matriz extracelular, necesarias para la formación de nuevos vasos.

Los autoanticuerpos dirigidos contra la transglutaminasa tisular de las microvelosidades del sincitiotrofoblasto facilitan la apoptosis, y alteran directamente la función placentaria como el pasaje de nutrientes a través de la placenta⁽⁴²⁾. Otros autores han demostrado la correlación directa entre los niveles elevados de ATG y el peso de los recién nacidos de madres celíacas, en comparación con las madres no celíacas⁽⁴³⁾.

Los efectos adversos en la mujer en etapa reproductiva no se deben solamente a las deficiencias nutricionales sino también a los efectos autoinmunes de ATG. Es sabido que la transglutaminasa es una familia muy grande de enzimas distribuidas por todos los tejidos.

La transglutaminasa placentaria estabiliza los fragmentos desprendidos del sincitiotrofoblasto permitiendo su fagocitosis. La interferencia de anticuerpos contra transglutaminasa disminuye esta fagocitosis y se liberan antígenos fetoplacentarios en la circulación materna, alterando el

reconocimiento del feto por el sistema inmune materno⁽³⁴⁾. Además, los anticuerpos contra la transglutaminasa alteran la función placentaria comprometiendo la transferencia de nutrientes, la dinámica celular, suprimen los factores de crecimiento y altera la función secretoria⁽⁷⁰⁾.

Adicionalmente, se ha demostrado que la EC afecta la embiogénesis y el crecimiento fetal⁽⁶⁶⁾.

Actualmente se recomienda la búsqueda activa de la EC en mujeres con antecedentes de las patologías arriba citadas o en grupos de riesgo de EC^(18,20,34,71,72).

La presencia de anemia en una gestante aumenta las probabilidades de una asociación a EC⁽⁷³⁾.

La adherencia a la dieta sin gluten mejora sustancialmente el riesgo de padecer estas complicaciones en la edad reproductiva^(19,22,34,65). Algunos autores han hallado que el riesgo de abortos espontáneos se reduce 9,18 veces y el riesgo de bajo peso al nacer de 29,4% a cero^(20,37).

Otros autores han encontrado que la falta de la dieta sin gluten aumenta el riesgo de recién nacidos pequeños para su edad gestacional (OR 1,31; IC95% 1,06-1,63), recién nacidos muy pequeños para su edad gestacional (OR 1,54; IC95% 1,17-2,03) y parto de pretérmino (OR 1,33; IC95%1,02-1,72).

Estos hallazgos resaltan la importancia del diagnóstico de EC en la infancia y del tratamiento adecuado⁽⁷⁴⁾. Estas alteraciones del recién nacido no se deberán sólo a estados de desnutrición materna, sino también a desregulación de la transglutaminasa en la placenta, alterando las funciones trofoblásticas y la invasión normal del endometrio⁽⁷⁰⁾.

El Gineco-obstetra debe estar alerta ante la aparición de diarrea y pérdida de peso en el puerperio, pues la gestación puede ser un factor desencadenante de una EC silente^(19,49).

No obstante, las afecciones en la vida sexual y reproductiva no siempre se asocian a la desnutrición. Se ha visto que la desregulación del sistema inmunitario es responsable de estas complicaciones y cuanto más se retrasa el diagnóstico, más complicaciones aparecen⁽²⁰⁾.

Concluyendo, las posibilidades de complicaciones durante la gestación en celíacas sin tratamiento son significativas (OR 4,1; IC95% 2-8,6, p <0,0001)⁽²⁹⁾.

La osteoporosis puede disminuirse significativamente si la EC se detecta antes de la adolescencia, periodo de mayor consolidación ósea⁽⁵⁷⁾.

Finalmente, se coincide con Martinelli P et al⁽²⁰⁾ que proponen la búsqueda sistemática de la EC en todas las gestantes por los siguientes motivos:

- es más frecuente que otras enfermedades tamizadas rutinariamente,
- la mayoría de los casos son silentes u oligosintomáticos,
- los criterios diagnósticos son claros y bien establecidos,
- las graves consecuencias que acarrea la enfermedad,
- la facilidad y efectividad del tratamiento dietético.

Recibido: 20/04/14
Aprobado: 16/06/14

Bibliografía

- Fasano A, Catassi C. Clinical practice. Celiac disease. N Engl J Med. 2012 Dec 20; 367(25):2419-26.
- Sapone A, Bai JC, Ciacci C, Dolinsek J, Green PH, Hadjivassiliou M et al. Spectrum of gluten-related disorders: consensus on new nomenclature and classification. BMC Med. 2012 Feb 7; 10:13
- Mooney PD, Hadjivassiliou M, Sanders DS. Coeliac disease. BMJ. 2014 Mar 3; 348: g1561.
- Bai JC, Fried M, Corazza GR, Schuppman D, Farthing M, Catassi C et al. World gastroenterology organisation global guidelines on celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2013 Feb; 47(2): 121-6.
- Real Delor RE, Arza G, Chamorro ME, Dalles I, Ibarra Douglas A. La Enfermedad celíaca en el Paraguay. Rev Nac (Itauguá) 2011; 3(2): 7-15.
- Kneepkens CM, von Blomberg BM. Clinical practice: celiac disease. Eur J Pediatr. 2012 Jul; 171(7): 1011-21.
- Fasano A. Intestinal zonulin: open sesame! Gut 2001; 49 (August): 159-162.
- Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó IR, Mearin ML, Phillips A, Shamir R et al. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Jan; 54(1): 136-60.
- Admou B, Essaadouni L, Krati K, Zaher K, Sbihi M, Chabala L et al. Atypical celiac disease: from recognizing to managing. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012: 637187.
- National Institutes of Health Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consensus State Sci Statements. 2004 Jun 28-30; 21(1):1-23.
- Jones HJ, Warner JT. NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of coeliac disease. Arch Dis Child. 2010 Apr; 95(4):312-3
- American Gastroenterological Association Institute. AGA Institute medical position statement on the diagnosis and management of celiac disease. Gastroenterology. 2006 Dec; 131(6):1977-80.
- Gujral N, Freeman HJ, Thomson AB. Celiac disease: prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012 Nov 14; 18(42):6036-59.
- Dewar DH, Donnelly SC, McLaughlin SD, Johnson MW, Ellis HJ, Ciclitira PJ. Celiac disease: management of persistent symptoms in patients on a gluten-free diet. World J Gastroenterol. 2012 Mar 28; 18(12):1348-56.
- Rubio-Tapia A, Murray JA. Classification and management of refractory celiac disease. Gut. 2010 Apr; 59(4):547-57.
- de Lorenzo CM, Xikota JC, Ways MC, Nassar SM, de Souza Pires MM. Evaluation of the quality of life of children with celiac disease and their parents: a case-control study. Qual Life Res. 2012 Feb; 21(1):77-85.
- Rujner J. Age at menarche in girls with celiac disease. Ginekol Pol. 1999 May; 70(5): 359-62.
- Kotze LM. Gynecologic and obstetric findings related to nutritional status and adherence to a gluten-free diet in Brazilian patients with celiac disease. J Clin Gastroenterol. 2004 Aug; 38(7): 567-74.
- Smecul E, Mauriño E, Vazquez H, Pedreira S, Niveloni S, Mazure R, Boer L, Bai JC. Gynaecological and obstetric disorders in coeliac disease: frequent clinical onset during pregnancy or the puerperium. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1996 Jan; 8(1): 63-89.
- Martinelli P, Troncone R, Paparo F, Torre P, Trapane E, Fasano C, Lambertini A, Budillon G, Nardone G, Greco L. Coeliac disease and unfavourable outcome of pregnancy. Gut. 2000 Mar; 46(3): 332-5.
- Philp R, Patidar P, Saran S, Agarwal P, Arya T, Gupta K. Endocrine manifestations of celiac disease. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Dec; 16(Suppl 2): S506-8.
- Elatikim R, Sherer DM. Celiac disease: fertility and pregnancy. Gynecol Obstet Invest. 2001; 51(1): 3-7.
- Israel EJ, Levitsky LL, Anupindi SA, Pitman MB. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 3-2005. A 14-year-old boy with recent slowing of growth and delayed puberty. N Engl J Med. 2005 Jan 27; 352(4): 393-403.
- Bona G, Marinello D, Oederda G. Mechanisms of abnormal puberty in celiac disease. Horm Res. 2002; 57 Suppl 2: 63-5

Bibliografía

- Chávez E, Ceresas S, Guevara G, Espinoza J, Pizarro B, Rossel M. Celiac disease in adolescents. Rev Chil Pediatr. 1991 Jul-Aug; 62(4): 238-41.
- Abaci A, Esen I, Unuvar T, Arslan N, Bober E. Two cases presenting with pubertal delay and diagnosed as Celiac disease. Clin Pediatr (Phila). 2008 Jul; 47(6): 607-9.
- Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S et al. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 Jan; 40(1): 1-19.
- Bykova SV. Reproductive disorders in women with celiac disease: effect of etiotropic therapy. Eksp Klin Gastroenterol. 2011; (7): 116-21.
- Martinelli D, Fortunato F, Tafuri S, Germinario CA, Prato R. Reproductive life disorders in Italian celiac women. A case-control study. BMC Gastroenterol. 2010 Aug 6; 10: 89.
- Santonico A, Iovino P, Cappello C, Capone P, Androzzì P, Ciacci C. From menarche to menopause: the fertile life span of celiac women. Menopause. 2011 Oct; 18(10): 1125-30.
- Ludvigsson JF, West J, Ekbo A, Stephansson O. Reduced risk of breast, endometrial and ovarian cancer in women with celiac disease. Int J Cancer. 2012 Aug 1; 131(3): E244-50.
- Choi JM, Lebwohl B, Wang J, Lee SK, Murray JA, Sauer MW, Green PH. Increased prevalence of celiac disease in patients with unexplained infertility in the United States. J Reprod Med. 2011 May-Jun; 56(5-6): 199-203.
- Freeman HJ. Reproductive changes associated with celiac disease. World J Gastroenterol. 2010 Dec 14; 16(46): 5810-4.
- Shah S, Leffler D. Celiac disease: an underappreciated issue in women's health. Womens Health (Lond Eng). 2010 Sep; 6(5): 753-66.
- Sharshiner R, Romero ST, Bardsley TR, Branch DW, Silver RM. Celiac disease serum markers and recurrent pregnancy loss. J Reprod Immunol. 2013 Dec; 100(2): 104-8.
- Prevalence of gluten-sensitive celiac disease in women with reproductive dysfunction. Ter Arkh. 2012; 84(2): 31-6.
- Ciacci C, Cirillo M, Aurierma G, Di Dato G, Sabatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. Am J Gastroenterol. 1996 Apr; 91(4): 718-22.
- Hancock R, Koren G. Celiac disease during pregnancy. Can Fam Physician. 2004 Oct 5; 60: 1361-3.
- Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of celiac disease. Lancet. 2000 Jul 29; 356(9227): 399-400.
- Moore ML, Gainer CL. Celiac Disease and Preterm and/or Low Birthweight Births. MCN Am J Matern Child Nurs. 2014 Mar-Apr; 39(2): 88-93.
- Suciú N, Pop L, Panaitescu E, Suciú ID, Pop A, Anca I. Fetal and neonatal outcome in celiac disease. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013 Nov 15.
- Kieffe-de Jong JC, Jaddoe VW, Uitterlinden AG, Steegers EA, Willemsen SP, Hofman A, Hooijkaas H, Moll HA. Levels of antibodies against tissue transglutaminase during pregnancy are associated with reduced fetal weight and birth weight. Gastroenterology. 2013 Apr; 144(4): 726-735. e2.
- Anjum N, Baker PN, Robinson NJ, Aplin JD. Maternal celiac disease autoantibodies bind directly to syncytiotrophoblast and inhibit placental tissue transglutaminase activity. Reprod Biol Endocrinol. 2009 Feb 19; 7: 16.
- Baldassarre ME, Laneve A, Fontana A, Manca F, Salvia G, Barcaglionni P et al. Usefulness of tissue transglutaminase type 2 antibodies in early pregnancy. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2012 Dec; 34(6): 932-6.
- Märild K, Stephansson O, Montgomery S, Murray JA, Ludvigsson JF. Pregnancy outcome and risk of celiac disease in offspring: a nationwide case-control study. Gastroenterology. 2012 Jan; 142(1): 39-45.e3.
- Salvatore S, Finazzi S, Radaelli G, Lotzniker M, Zuccotti GV. Prevalence of undiagnosed celiac disease in the parents of preterm and/or small for gestational age infants. Am J Gastroenterol. 2007 Jan; 102(1): 168-73.

La bibliografía completa se encuentra disponible en la Editorial y en la página Web: www.tendenciasenmedicina.com