

## Influencia del género en la presentación clínica y enfermedades asociadas en adultos con enfermedad celíaca (EC)

Alberto Rubio-Tapia<sup>1\*</sup>, Claire L. Jansson-Knodell<sup>2</sup>, Mussarat W. Rahim<sup>1</sup>, Jacalyn A. See<sup>3</sup> y Joseph A. Murray<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Gastroenterology and Hepatology; <sup>2</sup>Division of Internal Medicine; <sup>3</sup>Division of Endocrinology, Metabolism, and Nutrition; Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, Minnesota, EE.UU.

### Resumen

**Introducción:** La EC se diagnostica más frecuentemente en mujeres. **Objetivos:** El objetivo fue investigar la influencia del género en: 1) la edad al diagnóstico, 2) la presentación clínica y 3) la prevalencia de enfermedades asociadas. **Métodos:** La información clínica fue extraída del expediente médico electrónico en adultos con EC confirmada con biopsia intestinal. **Resultados:** La cohorte consistió en 385 enfermos (mujeres, 71%). Las mujeres fueron diagnosticadas a una edad más temprana (mujeres, 46.1 años; hombres, 52.6 años;  $p = 0.001$ ). La prevalencia de los siguientes síntomas fue más alta en las mujeres: náuseas/vómitos (mujeres, 31%; hombres, 16%;  $p = 0.001$ ), constipación (mujeres, 21%; hombres, 10%;  $p = 0.007$ ) y malestar general/fatiga (mujeres, 43%; hombres, 33%;  $p = 0.06$ ). Heces con grasa fueron reportadas más frecuentemente en hombres (mujeres, 11%; hombres, 22%;  $p = 0.006$ ). Enfermedades autoinmunes asociadas fueron más frecuentes en mujeres (mujeres, 37%; hombres, 23%;  $p = 0.006$ ). La depresión, la osteoporosis y la fibromialgia también predominaron en mujeres. **Conclusiones:** Nuestros resultados sugieren que hay diferencias de género clínicamente relevantes en adultos con EC que deben tomarse en cuenta al tratar al enfermo celíaco.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer. Enfermedad celíaca. Mortalidad. Prevalencia. Serología. Esprúe. Anticuerpos.

### Abstract

**Introduction:** Celiac disease is diagnosed predominantly in women. **Objectives:** We investigated the influence of gender on (i) age at diagnosis, (ii) clinical manifestations, and (iii) prevalence of associated disorders. **Methods:** Clinical data were abstracted from the medical record of adults with biopsy-proven celiac disease. **Results:** The cohort consisted of 385 patients (women, 71%). Women were diagnosed at a younger age (women, 46.1 years; men, 52.6 years;  $p = 0.001$ ). The prevalence of the following symptoms was higher in women: nausea/vomiting (women, 31%; men, 16%;  $p = 0.001$ ), constipation (women, 21%; men, 10%;  $p = 0.007$ ), and malaise/fatigue (women, 43%; men, 33%;  $p = 0.06$ ). Greasy stools were more prevalent in men (women, 11%; men, 22%;  $p = 0.006$ ). Autoimmune diseases were observed in 127 (33%) patients with a female to male ratio of 1.6 (women, 37%; men, 23%;  $p = 0.006$ ). Depression, osteoporosis, and fibromyalgia predominated in women. **Conclusions:** Our findings suggest clinically relevant gender-related differences in celiac disease. These gender differences should be taken into account when managing adult patients with celiac disease. (Gac Med Mex. 2016;152:38-46)

**Corresponding author:** Alberto Rubio-Tapia, rubiotapia.alberto@mayo.edu

**KEY WORDS:** Antibodies. Cancer. Celiac disease. Mortality. Prevalence. Serology. Sprue.

#### Correspondencia:

\*Alberto Rubio-Tapia  
Mayo Clinic  
200 First Street SW  
Rochester, MN 55905, EE.UU.  
E-mail: rubiotapia.alberto@mayo.edu

## **A**ntecedentes

La EC afecta 1:133 personas<sup>1</sup>. Las mujeres constituyen entre el 68 y el 71% de las personas diagnosticadas<sup>2,3</sup>.

La EC puede alterar muchos aspectos de la salud de la mujer<sup>4</sup>. La EC se asocia con problemas de la función reproductiva<sup>5</sup>. La EC también puede ocasionar múltiples complicaciones durante el embarazo, incluyendo aborto, retardo del crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer y parto pretérmino<sup>6-9</sup>.

La EC tiene múltiples formas de presentación clínica<sup>10</sup>. Aunque se han propuesto varias hipótesis sobre el mecanismo de la variabilidad de manifestaciones clínicas de la EC, los factores causantes se desconocen.

Se han sugerido diferencias relacionadas con el género en las manifestaciones clínicas de la EC<sup>11,12</sup>. En un estudio, el dolor abdominal después de comer fue más frecuente en las mujeres<sup>12</sup>. Los hombres tenían menor duración de los síntomas antes del diagnóstico, y las enfermedades autoinmunes predominaron en las mujeres<sup>11</sup>. La hipertransaminasemia y la dermatitis herpetiforme fueron más frecuentes en los hombres<sup>13</sup>. La EC se asocia con infertilidad en las mujeres, pero no afecta la fertilidad en los hombres<sup>5,14</sup>. Las mujeres que viven con EC informaron peor calidad de vida<sup>15</sup>. Las mujeres con EC tratada expresaron una mayor frustración de tener los síntomas a pesar de la estricta adherencia a la dieta sin gluten (DSG)<sup>16</sup>. Es necesario el estudio de estas diferencias de género en la población norteamericana debido a la controversia existente en los estudios disponibles hasta la fecha.

El propósito de este estudio fue investigar la influencia del género en la edad al diagnóstico, las manifestaciones clínicas y la prevalencia de enfermedades autoinmunes (y otros trastornos seleccionados) en una cohorte de pacientes con EC confirmada con biopsia intestinal.

## **M**aterial y métodos

### **D**iseño

Estudio de cohorte, retrospectivo.

### **G**rupos de estudio

El grupo de estudio incluyó adultos (edad  $\geq$  18 años) con EC confirmada con biopsia intestinal atendidos en

la Clínica Mayo de forma consecutiva entre los años 2008 y 2012. La cohorte está compuesta por una mezcla de pacientes locales (residentes de Minnesota) y pacientes referidos.

### **M**etodología

Se revisó el expediente médico electrónico de manera retrospectiva. Las siguientes variables se investigaron de forma sistemática: edad al diagnóstico, nivel de educación, medidas antropométricas, duración de los síntomas antes del diagnóstico, modo de presentación (clásica, no clásica y silenciosa), síntomas (diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso, náuseas y vómitos, distensión abdominal, estreñimiento, flatulencia, anorexia y malestar general o fatiga), antecedentes familiares de EC, estado serológico relacionado con EC (anticuerpos antitransglutaminasa [tTGA] o anticuerpos antiendomio [EMA]), antígeno leucocitario humano (HLA), cumplimiento de DSG y respuesta clínica a la DSG.

También se revisó el material de patología (completo en gran parte de biopsias endoscópicas del intestino delgado) en el momento del diagnóstico. Las lesiones histológicas fueron clasificadas con el esquema de Marsh modificado por Oberhuber<sup>17</sup>.

Además, examinamos la presencia de las siguientes condiciones: dermatitis herpetiforme, enfermedades autoinmunes (diabetes *mellitus* tipo 1, trastornos de la tiroides autoinmunes, enfermedad de Addison, lupus, artritis reumatoide, polimialgia reumática, síndrome de Sjögren, psoriasis, trastornos autoinmunes del hígado, colitis microscópica, colitis ulcerosa y vitiligo), depresión, osteoporosis y fibromialgia.

El cumplimiento de la DSG se evaluó por la revisión de la historia dietética durante el seguimiento médico. Se utilizó la evaluación por la dietista para establecer el grado de cumplimiento como sigue: 1 = no evidencia de ingestión de gluten, 2 = rara vez no cumple la DSG, 3 = de vez en cuando no cumple la DSG, 4 = intermitentemente come gluten y 5 = no sigue la DSG. Utilizando la escala anterior, el cumplimiento de la DSG se resumió como sigue: bueno (grados 1 o 2), moderado (grado 3) y pobre (grados 4 y 5).

«Respuesta clínica» después del tratamiento con DSG se definió arbitrariamente como «completa» en ausencia de diarrea o cualquier evidencia de los síntomas de presentación, y como «parcial» cuando se documentó mejoría clínica después del

tratamiento con la DSG, pero sin retorno a la normalidad.

La EC grave se definió por la presencia de pérdida de peso y diarrea.

### **Análisis estadístico**

Los datos fueron resumidos con estadística descriptiva, incluyendo recuentos o porcentajes para variables categóricas y medianas o rangos para variables continuas. Las variables continuas se compararon entre mujeres y hombres utilizando la prueba t de Student. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, según corresponda. Para las comparaciones entre géneros se calculó el índice Z para medidas antropométricas para ajustar por edad, etnia y sexo<sup>11</sup>. Como controles en los cálculos del índice Z se utilizaron participantes de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 1999-2002 (NHANES, por sus siglas en inglés)<sup>18,19</sup>. El índice Z se calculó mediante la siguiente fórmula: (observado - esperado) / desviación estándar. Un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis estadísticos se realizaron usando el paquete de *software* JMP versión 8 (SAS Institute Inc., Cary, NC).

### **Aspectos éticos**

Este estudio fue aprobado por la Comité de Investigación de la Clínica Mayo.

### **Resultados**

#### **Pacientes**

Se incluyeron 385 adultos con EC confirmada con biopsia intestinal, incluyendo 72 pacientes locales (19%) y 313 (81%) pacientes referidos. En la cohorte predominaron las mujeres ( $n = 272$ , 71%) con una mediana (rango) de edad al diagnóstico de 47 años (18-84 años). La presentación clínica de la EC fue clásica en 256 sujetos (66%), no clásica en 110 sujetos (29%) y silenciosa en 19 sujetos (5%). La EC fue catalogada como grave en 151 sujetos (39%). Un total de 241 (71%) tenía EMA o tTGA en el momento del diagnóstico de la EC, 201 (83%) con resultado positivo. Todos los pacientes tenían algún grado de atrofia de las vellosidades intestinales (tipo Marsh 3) y casi la mitad ( $n = 174$ , 48%) tenían atrofia vellositaria total (Tabla 1).

### **Presentación clínica**

Las mujeres fueron diagnosticadas a una edad más temprana que los hombres (mujeres, 46.1 años; hombres, 52.6 años;  $p = 0.001$ ). Los hombres tenían una menor duración de la enfermedad antes del diagnóstico (mujeres, 70.6 meses; hombres, 44.0 meses;  $p = 0.001$ ), con un número significativamente menor de varones con más de 5 años de síntomas al diagnóstico (mujeres, 26%; hombres, 18%;  $p = 0.06$ ). Las mujeres reportaron haber tenido un familiar afectado con EC más a menudo que los hombres (mujeres, 25%; hombres, 13%;  $p = 0.01$ ).

No hubo diferencias de género en la prevalencia de las siguientes características clínicas: modo de presentación (p. ej., clásica, no clásica y silenciosa), EC grave, anticuerpos positivos (EMA o tTGA) al diagnóstico, hallazgos histológicos y adherencia y/o respuesta clínica a la DSG (Tabla 2).

### **Síntomas**

Las mujeres tuvieron una mayor frecuencia de náuseas y vómitos (mujeres, 31%; hombres, 16%;  $p = 0.001$ ) y estreñimiento (mujeres, 21%; hombres, 10%;  $p = 0.007$ ). Las mujeres tuvieron una tendencia a mayor frecuencia de malestar general o fatiga (mujeres, 43%; hombres, 33%;  $p = 0.06$ ). Las heces grasosas fueron más frecuentes en hombres que en mujeres (mujeres, 11%; hombres, 22%;  $p = 0.006$ ). Las prevalencias de diarrea (mujeres, 68%; hombres 63%;  $p = 0.32$ ), dolor abdominal (mujeres, 51%; hombres, 44%;  $p = 0.22$ ), pérdida de peso (mujeres, 48%; hombres, 50%;  $p = 0.68$ ), distensión de vientre (mujeres, 32%; hombres, 26%;  $p = 0.18$ ), flatulencia (mujeres, 19%; hombres, 26%;  $p = 0.15$ ) y anorexia (mujeres, 7%; hombres, 4%;  $p = 0.27$ ) fueron similares entre hombres y mujeres (Fig. 1).

### **Medidas antropométricas**

Tanto los hombres como las mujeres con EC tuvieron menor peso que los controles de NHANES pareados por edad y sexo. Las mujeres, pero no los hombres, tuvieron una menor estatura que los controles de NHANES pareados por edad y sexo. Las mujeres tenían menor peso, estatura e índice de masa corporal (IMC) en comparación con los hombres previo al ajuste. Las diferencias de género no ajustadas por peso y altura no fueron observadas después del ajuste por edad y sexo (índices Z). El IMC ajustado (índice Z) fue significativamente menor en las mujeres que

**Tabla 1. Resumen de características de una cohorte de 385 pacientes celíacos**

Variable	Total (n = 385)
Edad al diagnóstico de EC	47 años (18-84)
Género	
Hombre	113 (29%)
Mujer	272 (71%)
Fuente	
Paciente local	72 (19%)
Referencia	313 (81%)
Nivel educativo	
Primaria o menos	9/364 (2%)
Secundaria o grado técnico de 2 años	215/364 (59%)
Graduado de la universidad	81/364 (22%)
Estudios de posgrado	59/364 (16%)
Presentación clínica	
Clásica	256 (66%)
No clásica	110 (29%)
Silenciosa	19 (5%)
Diarrea	256 (66%)
Pérdida de peso	188 (49%)
Dolor abdominal	189 (49%)
EC grave	151 (39%)
Historia familiar de EC	82 (21%)
Enfermedad autoinmune	127 (33%)
tTGA o EMA al diagnóstico	201/241 (83%)
Atrofia de las vellosidades al diagnóstico	
Parcial o subtotal	211 (51%)
Total	174 (48%)
Estado HLA DQ2 o DQ8	296/296 (100%)
DQ2	251/296 (85%)
DQ2/DQ8	28/296 (9%)
DQ8	17/296 (6%)
Adherencia a DSG	
Buena	233/377 (62%)
Moderada	84/377 (22%)
Pobre	60/377 (16%)
Respuesta clínica a la DSG	
Sí (completa o parcial)	307/374 (82%)
No	67/374 (18%)

EC: enfermedad celíaca; tTGA: anticuerpos antitransglutaminasa; EMA: anticuerpos antiendomisio; HLA: antígeno leucocitario humano; DSG: dieta sin gluten.

en los hombres (Tabla 3). Las mujeres tuvieron una mayor frecuencia (mujeres 16%; hombres 7%;  $p = 0.02$ ) de bajo peso ( $IMC < 18.5 \text{ kg/m}^2$ ).

### **Enfermedades autoinmunes**

Las enfermedades autoinmunes se observaron en 127 pacientes (33%). La frecuencia de trastornos

autoinmunes fue significativamente mayor en las mujeres (mujeres, 37%; hombres, 23%;  $p = 0.006$ ), con una relación mujer:hombre de 1.6.

La enfermedad autoinmune más frecuente fue hipotiroidismo autoinmune (ambos sexos,  $n = 67$ ), seguida en orden decreciente de frecuencia por la colitis microscópica (ambos sexos,  $n = 21$ ), la psoriasis (ambos sexos,  $n = 17$ ) y la enfermedad de Graves (ambos

Tabla 2. Características clínicas según género en 385 pacientes celíacos

Variable	Mujer (n = 272)	Hombre (n = 113)	p
Edad al diagnóstico (años)	46,1 ± 14.4	51,6 ± 15.1	0.001
Número de pacientes con > 5 años de síntomas al diagnóstico	68/262 (26%)	19/110 (18%)	0.06
Fuente			0.96
Pacientes locales	51 (19%)	21 (19%)	
Referencias	221 (81%)	92 (81%)	
Nivel educativo			0.17
Primaria o menos	4 (2%)	5 (2%)	
Escuela secundaria grado técnico de 2 años	159 (62%)	56 (52%)	
Graduado de la universidad	54 (21%)	27 (25%)	
Estudios de posgrado	39 (15%)	20 (18%)	
Presentación clínica			0.32
Clásica	185 (68%)	71 (63%)	
No clásica	75 (28%)	35 (31%)	
Silenciosa	12 (4%)	7 (6%)	
EC grave	105 (39%)	46 (41%)	0.70
Historia familiar de EC	67 (25%)	15 (13%)	0.01
tTGA o EMA positivo al diagnóstico	143/169 (85%)	58/72 (83%)	0.44
Resultados histológicos			0.85
Atrófica parcial o subtotal	131 (52%)	55 (51%)	
Atrofia total	121 (48%)	53 (49%)	
Adherencia a DSG			0.79
Buena	167/127 (63%)	66/110 (60%)	
Moderada	57/267 (21%)	27/110 (25%)	
Pobre	43/267 (16%)	17/110 (15%)	
Respuesta clínica a la DSG			0.46
Sí (completa o parcial)	220/265 (83%)	87/109 (80%)	
No	45/265 (17%)	22/109 (20%)	

EC: enfermedad celíaca; tTGA: anticuerpos antitransglutaminasa; EMA: anticuerpos antiendomiso; DSG: dieta sin gluten.

sexos, n = 16) (Tabla 4). El hipotiroidismo predominó en las mujeres (mujeres, 21%; hombres, 8%; p = 0.0008).

Ciento ocho pacientes (85 mujeres y 23 hombres) tenían solamente una enfermedad autoinmune concurrente, 12 pacientes (10 mujeres y 2 hombres) tenían dos enfermedades autoinmunes concurrentes, y 7 pacientes (6 mujeres y 1 hombre) tenían tres enfermedades autoinmunes concurrentes (Tabla 5).

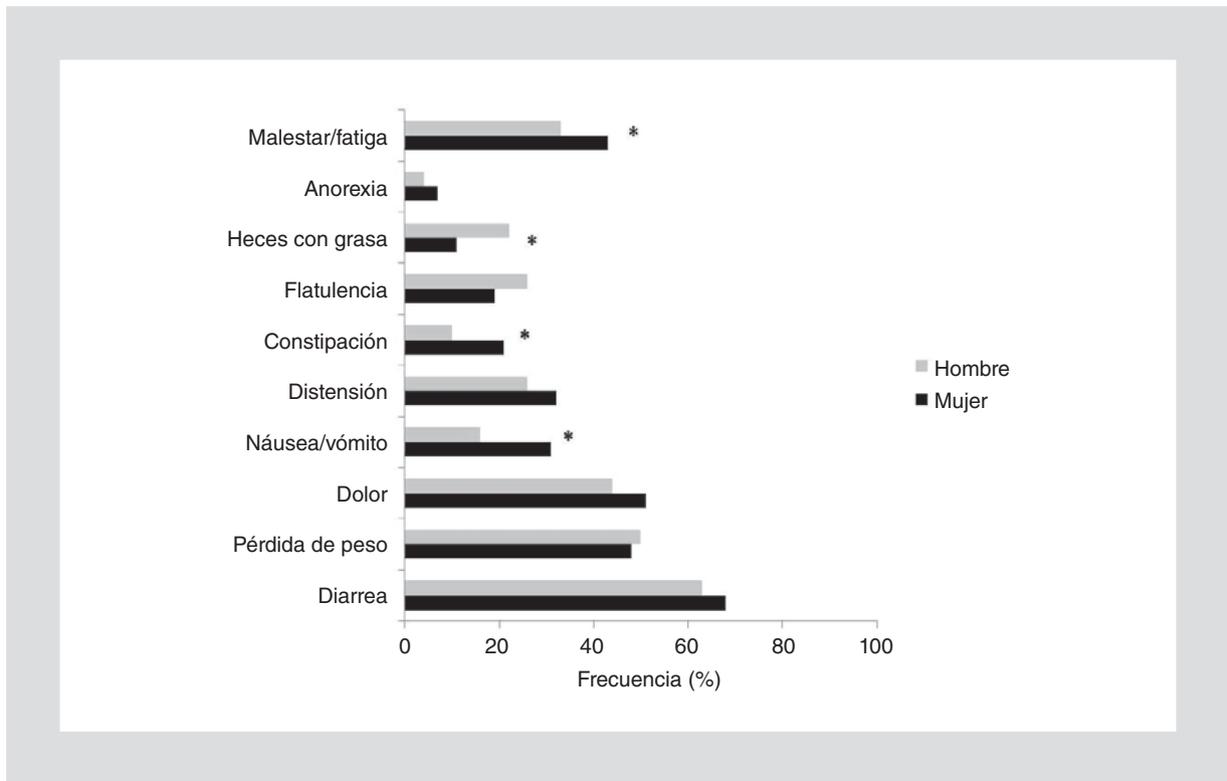
### Otras enfermedades seleccionadas

La dermatitis herpetiforme se diagnosticó en 22 pacientes (10%; 12 mujeres y 10 hombres). La depresión se diagnosticó en 105 pacientes (27%; 91 mujeres y 14 hombres). La osteoporosis fue diagnosticada en

113 pacientes (29%; 87 mujeres y 26 hombres). La fibromialgia fue diagnosticada en 28 pacientes (7%; 28 mujeres y ningún hombre).

### Discusión

Entre los principales hallazgos de este estudio se encuentran: 1) las mujeres son diagnosticadas con EC a una edad más temprana; 2) las náuseas o vómitos y el estreñimiento fueron más frecuentes en las mujeres; 3) tanto las mujeres como los hombres con EC tenían menor peso que los controles pareados por edad y sexo, pero no existió una diferencia entre mujeres y hombres celíacos; 4) las mujeres tuvieron un menor IMC que los hombres; y 5) las enfermedades autoinmunes, la depresión y la fibromialgia fueron



**Figura 1.** Frecuencia de síntomas por género en 385 adultos con EC. \*Diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres.

**Tabla 3.** Mediciones antropométricas al diagnóstico de EC

Antropométricas	Valores sin ajustar			Índice Z		
	Mujeres	Hombres	p	Mujeres	Hombres	p
Peso en kg (193/88)	62.7 ± 19,6	77.4 ± 16.3	< 0.0001	-0.48 ± 0.73	-0,52 ± 0,82	0.91
Estatura en cm (268/110)	1.63 ± 0.06	1.77 ± 0.07	< 0.0001	-0.17 ± 3.09	0.01 ± 2.48	0.35
IMC (191/86)	23.3 ± 5.8	24.4 ± 4.4	0.007	-0.65 ± 0,86	-0.54 ± 0,59	0.005

IMC: índice de masa corporal.

diagnosticados más frecuentemente en mujeres que en hombres.

Este estudio confirma el predominio del diagnóstico de EC en mujeres, con una relación mujer:hombre de 2.4. Las mujeres fueron diagnosticadas a una edad más temprana. Sin embargo, el hallazgo de una menor edad al diagnóstico en las mujeres debe ser equilibrado contra el hecho de que los hombres tenían una menor duración de la enfermedad antes del diagnóstico correcto. Nuestros datos sugieren una larga duración de síntomas antes del diagnóstico tanto en mujeres como hombres, en concordancia con un informe anterior de la EC en adultos en los EE.UU.<sup>20</sup>.

Hasta un 66% de los pacientes de esta cohorte tuvieron una presentación clínica con diarrea; esto puede estar en relación con el predominio de casos referidos más que locales<sup>20,21</sup>. Este hallazgo sugiere una mayor conciencia y reconocimiento de presentaciones no clásicas de la EC<sup>2,22</sup>. Los síntomas más comunes (diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal) tuvieron una frecuencia similar en hombres y mujeres. Sin embargo, náuseas o vómitos y estreñimiento fueron más frecuentes en las mujeres. Náuseas y estreñimiento son síntomas frecuentes de la EC, reportados en el 42 y el 39% de los pacientes, respectivamente<sup>23</sup>. Estos síntomas suelen mejorar con la DSG, aunque pacientes con

**Tabla 4. Frecuencia de enfermedades autoinmunes en 385 pacientes celíacos**

Enfermedad autoinmune	Mujer	Hombre	Ambos sexos
Hipotiroidismo	58	9	67
Colitis microscópica	17	4	21
Psoriasis	10	7	17
Enfermedad de Graves	13	3	16
Diabetes tipo 1	9	3	12
Lupus	6	0	6
Artritis reumatoide	5	1	6
Enfermedad del hígado autoinmune	2	2	4
Polimialgia reumática	3	0	3
Síndrome de Sjögren	2	0	2
Colitis ulcerosa	1	0	1
Vitíligo	0	1	1
Enfermedad de Addison	0	1	1
Total	126	31	157

**Tabla 5. Múltiples enfermedades autoinmunes en pacientes con EC**

Dos enfermedades autoinmunes concurrentes (n = 12)	Tres enfermedades autoinmunes concurrentes (n = 7)
Lupus + enfermedad de Graves	Polimialgia reumática + colitis microscópica + hipotiroidismo
Diabetes tipo 1 + hipotiroidismo	Lupus + hepatitis autoinmune + hipotiroidismo
Colitis microscópica + hipotiroidismo (n = 3)	Psoriasis + artritis reumatoide + diabetes tipo 1
Colitis microscópica + enfermedad de graves	Colitis microscópica + diabetes tipo 1 + hipotiroidismo (n = 3)
Colitis microscópica + lupus	Lupus + psoriasis + hipotiroidismo
Colangitis esclerosante primaria + psoriasis	
Psoriasis + hipotiroidismo	
Artritis reumatoide + síndrome de Sjögren	
Enfermedad de Addison + hipotiroidismo	
Lupus + hipotiroidismo	

EC tratados durante 8-12 años con una DSG informaron más síntomas gastrointestinales que la población general<sup>24</sup>. Las mujeres tratadas tenían el doble de probabilidades que los hombres de informar síntomas gastrointestinales como indigestión, estreñimiento y dolor abdominal<sup>24</sup>. De hecho, el estreñimiento puede ocurrir después del tratamiento con una DSG en el

19% de los pacientes con EC tratados<sup>23</sup>. El estreñimiento observado durante el tratamiento con DSG a menudo mejora con la suplementación de fibra. Las diferencias relacionadas con el género en síntomas gastrointestinales observadas en este estudio requieren confirmación en una muestra poblacional de pacientes no seleccionados con EC. Aunque el sesgo de

selección no puede descartarse, una posible explicación para las diferencias de género podría ser la presencia de trastornos funcionales coexistentes, que son más frecuentes en las mujeres<sup>25,26</sup>. Otra explicación podría ser que las mujeres divulgan más sus síntomas con el médico que los hombres<sup>16</sup>. Sin importar el mecanismo de las diferencias de género, la prueba definitiva de la asociación entre un determinado síntoma y la EC requerirá una remisión clínica completa después del tratamiento con una DSG.

El malestar general y la fatiga fueron frecuentes tanto en mujeres como en hombres, lo que concuerda con informes anteriores<sup>27</sup>. En este estudio se observó una tendencia a ser más frecuentes en las mujeres. Sin embargo, debe tomarse en cuenta que es un síntoma difícil de definir en un estudio retrospectivo por el uso liberal del término en el expediente médico. La etiología de la fatiga es multifactorial en la EC, pero a menudo mejora después del tratamiento con una DSG<sup>9</sup>.

El hallazgo de enfermedades autoinmunes en el 33% de los pacientes con EC coincide con informes anteriores que mostraron una mayor prevalencia de enfermedades autoinmunes en adultos con EC<sup>11,28-31</sup>. Debe resaltarse que la prevalencia de enfermedad autoinmune encontrada en nuestro estudio es significativamente mayor que la prevalencia en la población en general de los EE.UU. (1 de 31)<sup>32</sup>. Así, nuestro estudio apoya la asociación de la EC con el mayor riesgo de enfermedades autoinmunes. Esta asociación debe tenerse en cuenta durante el seguimiento de los pacientes con EC para realizar diagnósticos oportunos de enfermedades concurrentes. Los mecanismos detrás del mayor riesgo de enfermedades autoinmunes en la EC se desconocen, pero probablemente se relacionan con la susceptibilidad genética compartida o con una mayor exposición a antígenos ambientales (p. ej., disfunción de la barrera intestinal inducida por la ingestión de gluten)<sup>33</sup>.

Tanto los hombres como las mujeres con EC tuvieron menor peso que los controles pareados por edad y género de NHANES. Sin embargo, no hubo diferencias entre los índices Z de los hombres y las mujeres, lo que indica que las diferencias de género no se deben a la EC. Este hallazgo es concordante con un informe previo en los EE.UU.<sup>11</sup>.

Tanto los hombres como las mujeres con EC tuvieron un IMC menor que los controles de NHANES pareados por edad y sexo. Las mujeres tuvieron menores puntuaciones de índice Z para IMC que los hombres, lo que indica una diferencia de género real asociada a

la EC. Este hallazgo es apoyado por la mayor frecuencia de peso bajo en las mujeres.

El mayor riesgo de depresión se ha divulgado extensamente en los pacientes con EC<sup>34-36</sup>. La depresión fue diagnosticada en casi un tercio de los pacientes con EC, coincidiendo con informes anteriores.

Posibles limitaciones de este estudio son las relacionadas con el diseño retrospectivo y el posible sesgo de referencia. La falta de un estudio de laboratorio protocolizado impide la evaluación confiable de posibles diferencias de género en los marcadores de estado nutricional (p. ej., ferritina, hierro, vitaminas) o de malabsorción (p. ej., grasa en heces de 72 h). Esta limitación se compensa con la excelente documentación de las características clínicas de los pacientes con EC y de los trastornos asociados en el expediente médico electrónico. Los síntomas fueron recogidos de la historia clínica y no mediante el uso de cuestionarios que contengan todos los posibles síntomas. Así, las diferencias pueden ser afectadas por sesgos de medición, aunque es poco probable que tal sesgo se limite a un género en particular.

En conclusión, hemos demostrado diferencias clínicamente relevantes relacionadas con el género en adultos con EC. Estas diferencias de género deben tenerse en cuenta al tratar a pacientes adultos con EC.

## **Garante del artículo**

Alberto Rubio-Tapia.

## **Contribuciones de autores específicos**

Alberto Rubio-Tapia: concepción, diseño, colección e interpretación de datos, análisis estadístico y preparación del manuscrito. Claire L. Jansson-Knodell: interpretación de datos y preparación del manuscrito. Musarat W. Rahim: recolección de datos. Jacalyn A. See: evaluación de experto dietista y preparación del manuscrito. Joseph A. Murray: concepto, diseño, interpretación de datos y preparación del manuscrito. Todos los autores han revisado y aprobado el proyecto final presentado. Trabajo de Ingreso a la Academia Nacional de Medicina de México presentado por el Dr. Alberto Rubio-Tapia.

## **Financiamiento**

Este trabajo fue financiado en parte por el premio 2010 ACG Junior Faculty Development Award (otorgado a A.R.-T.) y el NIH grant DK57892 (J.A.M.).

## Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses que divulgar.

## Bibliografía

1. Fasano A, Berti I, Gerarduzzi T, et al. Prevalence of celiac disease in at-risk and not-at-risk groups in the United States: a large multicenter study. *Arch Intern Med.* 2003;163:286-92.
2. Murray JA, Van Dyke C, Plevak MF, Dierkhising RA, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Trends in the identification and clinical features of celiac disease in a North American community, 1950-2001. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2003;1:19-27.
3. Rampertab SD, Pooran N, Brar P, Singh P, Green PH. Trends in the presentation of celiac disease. *Am J Med.* 2006;119:355 e9-14.
4. Shah S, Leffler D. Celiac disease: an underappreciated issue in women's health. *Womens Health (Lond).* 2010;6:753-66.
5. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. A nationwide population-based study to determine whether coeliac disease is associated with infertility. *Gut.* 2010;59:1471-5.
6. Gasbarrini A, Torre ES, Trivellini C, De Carolis S, Caruso A, Gasbarrini G. Recurrent spontaneous abortion and intrauterine fetal growth retardation as symptoms of coeliac disease. *Lancet.* 2000;356:399-400.
7. Khashan AS, Henriksen TB, Mortensen PB, et al. The impact of maternal celiac disease on birthweight and preterm birth: a Danish population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2010;25:528-34.
8. Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekborn A. Celiac disease and risk of adverse fetal outcome: a population-based cohort study. *Gastroenterology.* 2005;129:454-63.
9. Ciacci C, Cirillo M, Auriemma G, Di Dato G, Sabbatini F, Mazzacca G. Celiac disease and pregnancy outcome. *Am J Gastroenterol.* 1996;91:718-22.
10. Green PH, Cellier C. Celiac disease. *N Engl J Med.* 2007;357:1731-43.
11. Bai D, Brar P, Holleran S, Ramakrishnan R, Green PH. Effect of gender on the manifestations of celiac disease: evidence for greater malabsorption in men. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:183-7.
12. Ciacci C, Cirillo M, Sollazzo R, Savino G, Sabbatini F, Mazzacca G. Gender and clinical presentation in adult celiac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1995;30:1077-81.
13. Bardella MT, Fredella C, Saladino V, et al. Gluten intolerance: gender- and age-related differences in symptoms. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:15-9.
14. Zugna D, Richiardi L, Akre O, Stephansson O, Ludvigsson JF. Celiac disease is not a risk factor for infertility in men. *Fertil Steril.* 2011;95:1709-1713.e1-3.
15. Hallert C, Granno C, Grant C, et al. Quality of life of adult coeliac patients treated for 10 years. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:933-8.
16. Hallert C, Sandlund O, Broqvist M. Perceptions of health-related quality of life of men and women living with coeliac disease. *Scand J Caring Sci.* 2003;17:301-7.
17. Oberhuber G. Histopathology of celiac disease. *Biomed Pharmacother.* 2000;54:368-72.
18. Ogden CL, Fryar CD, Carroll MD, Flegal KM. Mean body weight, height, and body mass index, United States 1960-2002. *Adv Data.* 2004;(347):1-17.
19. McDowell MA, Fryar CD, Hirsch R, Ogden CL. Anthropometric reference data for children and adults: U.S. population, 1999-2002. *Adv Data.* 2005;(361):1-5.
20. Green PHR, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al. Characteristics of adult celiac disease in the USA: results of a national survey. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:126-31.
21. Talley NJ, Valdovinos M, Petterson TM, Carpenter HA, Melton LJ, 3rd. Epidemiology of celiac sprue: a community-based study. *Am J Gastroenterol.* 1994;89:843-6.
22. Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, et al. Detection of celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1454-60.
23. Murray JA, Watson T, Clearman B, Mitros F. Effect of a gluten-free diet on gastrointestinal symptoms in celiac disease. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:669-73.
24. Midhagen G, Hallert C. High rate of gastrointestinal symptoms in celiac patients living on a gluten-free diet: controlled study. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2023-6.
25. Talley NJ, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Irritable bowel syndrome in a community: symptom subgroups, risk factors, and health care utilization. *Am J Epidemiol.* 1995;142:76-83.
26. Corazzari E. Definition and epidemiology of functional gastrointestinal disorders. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2004;18:613-31.
27. Siniscalchi M, Iovino P, Tortora R, et al. Fatigue in adult coeliac disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005;22:489-94.
28. Cosnes J, Cellier C, Viola S, et al. Incidence of autoimmune diseases in celiac disease: protective effect of the gluten-free diet. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:753-8.
29. Ventura A, Magazzu G, Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. *SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac Disease. Gastroenterology.* 1999;117:297-303.
30. Viljamaa M, Kaukinen K, Huhtala H, Kyronpalo S, Rasmussen M, Collin P. Coeliac disease, autoimmune diseases and gluten exposure. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:437-43.
31. Sategna Guidetti C, Solerio E, Scaglione N, Aimo G, Mengozzi G. Duration of gluten exposure in adult coeliac disease does not correlate with the risk for autoimmune disorders. *Gut.* 2001;49:502-5.
32. Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR, Graham NM. Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;84:223-43.
33. Rubio-Tapia A, Murray JA. Celiac disease beyond the gut. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:722-3.
34. Hallert C, Derefeldt T. Psychic disturbances in adult coeliac disease. I. Clinical observations. *Scand J Gastroenterol.* 1982;17:17-9.
35. Ciacci C, Iavarone A, Mazzacca G, De Rosa A. Depressive symptoms in adult coeliac disease. *Scand J Gastroenterol.* 1998;33:247-50.
36. Ludvigsson JF, Reutfors J, Osby U, Ekborn A, Montgomery SM. Coeliac disease and risk of mood disorders - a general population-based cohort study. *J Affect Disord.* 2007;99:117-26.