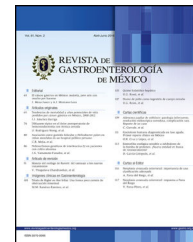




# REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

[www.elsevier.es/rgmx](http://www.elsevier.es/rgmx)



## COMUNICACIÓN BREVE

# La anemia ferropénica como presentación de enfermedad celíaca subclínica en una población argentina



J.S. Lasa\*, P. Olivera, L. Soifer y R. Moore

Sección de Gastroenterología, Departamento de Medicina Interna, CEMIC, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 2 de julio de 2016; aceptado el 16 de diciembre de 2016

Disponible en Internet el 31 de mayo de 2017

### PALABRAS CLAVE

Anemia;  
Enfermedad celíaca;  
Endoscopia

### Resumen

**Introducción:** Existe una extensa heterogeneidad en los reportes de la prevalencia de enfermedad celíaca en el contexto de la anemia ferropénica.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con anemia ferropénica.

**Materiales y métodos:** Pacientes adultos con anemia ferropénica fueron reclutados para realizarse una endoscopia digestiva alta con biopsia duodenal. Se reclutaron asimismo voluntarios sanos de la comunidad como controles.

**Resultados:** Se reclutó a 135 pacientes con anemia y 133 controles. La prevalencia de enfermedad celíaca fue mayor en el grupo de anemia (11.11% vs. 1.51%, OR 8.18 [1.83-36.55],  $p=0.001$ ); el 73.3% de los celíacos en el grupo de anémicos presentaron algún signo endoscópico de atrofia vellositaria, mientras que el 100% de los celíacos en el grupo control presentaron por lo menos un signo endoscópico.

**Conclusión:** Los pacientes con anemia ferropénica presentan un riesgo incrementado de enfermedad celíaca. Hasta un 25% de estos pacientes pueden no presentar signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### KEYWORDS

Anemia;  
Celiac disease;  
Endoscopy

### Iron-deficiency anemia as a subclinical celiac disease presentation in an Argentinian population

### Abstract

**Background:** There is a wide heterogeneity in the reports of celiac disease prevalence in iron-deficiency anemia patients.

\* Autor para correspondencia. Austria 1958, 1425 Buenos Aires, Argentina. Teléfono: (5411) 48234642.

Correo electrónico: [drjuanlasa@gmail.com](mailto:drjuanlasa@gmail.com) (J.S. Lasa).

**Aim:** To determine the prevalence of celiac disease in patients with iron-deficiency anemia.

**Materials and methods:** Adult patients with a diagnosis of iron-deficiency anemia were enrolled for upper endoscopy with duodenal biopsies. Healthy volunteers that underwent upper endoscopy were enrolled as controls.

**Results:** A total of 135 patients with iron-deficiency anemia and 133 controls were enrolled. Celiac disease prevalence was higher in the iron-deficiency anemia group [11.11 vs. 1.51%, OR: 8.18 (1.83-36.55),  $P=.001$ ]. Of the celiac disease patients in the iron-deficiency anemia group, 73.3% had at least one endoscopic sign suggesting villous atrophy, whereas 100% of the celiac disease patients in the control group presented with at least one endoscopic sign.

**Conclusions:** Patients with iron-deficiency anemia have an increased risk for celiac disease. Up to 25% of these patients may not present any endoscopic sign suggesting villous atrophy.

© 2017 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno autoinmune caracterizado por la respuesta inflamatoria intestinal crónica debida a la ingestión de gluten, llevando a un grado de atrofia vellositaria y a una potencial malabsorción de nutrientes<sup>1</sup>. Su diagnóstico se basa en la presencia de signos histológicos de atrofia vellositaria en las biopsias duodenales y anticuerpos positivos contra objetivos específicos, principalmente la transglutaminasa tisular, la gliadina o el endomisio<sup>2</sup>. Ciertos hallazgos de la endoscopia alta pueden indicar atrofia vellositaria, como los pliegues festoneados o un patrón de mosaico<sup>3</sup>. Sin embargo, la EC puede ser diagnosticada aun sin la presencia de signos endoscópicos<sup>4</sup>.

La anemia ferropénica es uno de los rasgos clínicos comúnmente relacionados a la EC<sup>5</sup>. Es el tipo de anemia más común entre los sujetos con EC<sup>6</sup> y puede ser el único rasgo presente en el momento del diagnóstico.

Se ha reportado anteriormente la prevalencia de EC en los pacientes con anemia ferropénica<sup>6-9</sup>. Sin embargo, existe una heterogeneidad metódica notoria en los estudios publicados que lleva a una prevalencia variada. Además, la evidencia de prevalencia de la EC en los pacientes con anemia ferropénica en el contexto de una población latinoamericana es poca.

Buscamos determinar la prevalencia de la EC en los pacientes con anemia ferropénica. A la vez, evaluamos la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo (VPP) y el valor predictivo negativo (VPN) de los signos endoscópicos dentro del contexto de la anemia ferropénica.

## Materiales y métodos

### Población de estudio

Se llevó a cabo un estudio con el diseño de casos y controles. Desde enero hasta diciembre del 2015, se enlistó a sujetos mayores a los 18 años de edad con diagnóstico de anemia ferropénica y se les ofreció una endoscopia alta. La anemia ferropénica se definió como un valor de hemoglobina

menor que 14 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres, con un valor de ferritina menor que 15  $\mu\text{g/l}$ . Después de realizar la evaluación clínica y las pruebas de laboratorio iniciales, las cuales se realizaron para excluir otras causas de anemia (p. ej., deficiencia de folato o vitamina B12, anemia de trastornos crónicos), se ofreció la endoscopia alta. En cada caso se determinaron los niveles de anticuerpos IgA de transglutaminasa tisular (así como el total de niveles IgA). De acuerdo con el protocolo de nuestra institución, de ser necesaria se realizó una colonoscopia.

A la vez, se reclutó a voluntarios sanos de la comunidad como controles, ofreciéndoles una endoscopia alta con biopsia duodenal.

Se excluyó a los sujetos que presentaron otros síntomas, como diarrea, pérdida de peso inesperada, dolor abdominal recurrente, distensión abdominal o melena.

También se excluyó a los pacientes con historial previo de EC.

Se pidió a los sujetos enlistados firmar una declaración de consentimiento informado. El protocolo de estudio se aprobó por el comité de ética de la institución y se financió a través de los fondos para la investigación de nuestra institución.

### Procedimientos endoscópicos e histopatológicos

Las endoscopias altas se realizaron utilizando los endoscopios High Definition Pentax® EPK-I 5010 (Pentax Medical America, Montvale, NJ, EE. UU.). Se tomaron al menos 4 a 6 biopsias duodenales en cada paciente, incluyendo 2 biopsias del bulbo duodenal. Estas se mandaron al departamento de patología, donde se analizaron de acuerdo con el protocolo previamente publicado<sup>2</sup>. Los hallazgos histopatológicos se clasificaron de acuerdo con la clasificación de Marsh-Oberhuber. Se realizaron biopsias de cada caso, aún en la ausencia de signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria. Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, valor de hemoglobina, valor del anticuerpo de transglutaminasa tisular (anti-tTG), la presencia de signos endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria (ausencia de pliegues

duodenales, festoneados, o patrones de mosaico en la mucosa duodenal) y la clasificación de Marsh-Oberhuber.

La EC se definió como la presencia de cualquier grado de atrofia vellositaria y un incremento significativo en los linfocitos intraepiteliales (LIE), con anticuerpos positivos o marcadores histopatológicos y serológicos indicativos de EC. Estos se corrigieron después de la implementación de una dieta libre de gluten.

### Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el software Stata (v 11.1, Statacorp, College Station, TX, EE. UU.). Las variables categóricas se describieron como porcentajes. Las variables numéricas se describieron como medias con sus desviaciones estándar. Para la comparación de las variables categóricas, se utilizó la prueba de la chi al cuadrado. Para las variables numéricas, se empleó la prueba t de Student. Se calcularon las razones de momios (RM) con sus intervalos de confianza (IC del 95%) correspondientes. Se comparó la prevalencia de EC entre los grupos. Se consideró estadísticamente significativo un valor p menor que 0.05. Se comparó entre los pacientes con EC de ambos grupos la prevalencia de signos endoscópicos de atrofia vellositaria. Se calcularon la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de los signos endoscópicos en un marco de pacientes con anemia ferropénica.

### Resultados

Se enlistó a un total de 135 pacientes con anemia ferropénica y a 133 controles en el estudio. No hubo diferencias significativas de edad y sexo entre los grupos, como se muestra en la [tabla 1](#). La prevalencia de EC fue significativamente más alta en el grupo con anemia ferropénica vs. el grupo de controles (11.11 vs. 1.51%, RM: 8.18 [1.83-36.55], p=0.001). Todos los pacientes con EC presentaron anticuerpos anti-t TG positivos.

Los resultados del análisis histopatológico fueron los siguientes: en el grupo con anemia ferropénica, el 46.67% de los pacientes con EC presentó atrofia vellositaria subtotal (Marsh 3b), el 40% tuvo atrofia vellositaria total (Marsh 3c) y un 13.33% presentó solo un incremento significativo en la cantidad de LIE e hiperplasia críptica (Marsh II). Todos los pacientes con EC en el grupo de controles tuvieron atrofia vellositaria subtotal (Marsh 3b). Ninguno de los controles presentaba anemia. Todos los pacientes con EC en el grupo de controles presentaron anticuerpos anti-t TG IgA positivos (valor promedio:  $40 \pm 8$  U/ml).

Al considerarse los marcadores endoscópicos, como los pliegues festoneados o los patrones de mosaico en la mucosa duodenal, el 73.3% de los pacientes con EC en el grupo con anemia ferropénica presentó por lo menos un marcador endoscópico. En contraste, el 100% de los pacientes con EC en el grupo de controles presentó al menos un marcador endoscópico. Dentro del marco de la anemia ferropénica, la sensibilidad, la especificidad, el VPP y el VPN de los marcadores endoscópicos fueron: 73.33, 95.83, 68.75 y 96.63%, respectivamente.

### Discusión

Nuestros resultados confirman la prevalencia incrementada de EC en los pacientes con anemia ferropénica. El hallazgo principal de nuestro estudio fue la cantidad alta de sujetos con anemia ferropénica con EC subyacente y sin signos endoscópicos de atrofia vellositaria. Esto realza la necesidad de llevar a cabo biopsias duodenales al realizar la endoscopia alta en los pacientes con anemia ferropénica, aun sin la presencia de signos endoscópicos.

La anemia por malabsorción es una de las manifestaciones extraintestinales más comunes de la EC subclínica<sup>5</sup>. Entre los diferentes mecanismos responsables del desarrollo de anemia en la EC, se ha observado con mayor frecuencia la deficiencia de hierro debido a malabsorción.

La prevalencia de EC en los sujetos que presentan anemia ferropénica se ha descrito previamente<sup>6-9</sup>, con resultados

**Tabla 1** Características generales de pacientes con anemia ferropénica y los voluntarios controles

	Anemia ferropénica (n = 135)	Controles sanos (n = 133)	RM (IC del 95%)	p
Sexo femenino (%)	65.18	56.39	1.45 (0.88-2.37)	0.16
Edad <sup>a</sup>	51 ± 18	49 ± 15	N/A	0.1
Hemoglobina (g/dl) <sup>a</sup>	10.5 ± 1.2	13.5 ± 1.5	N/A	0.03
Índice de masa corporal <sup>a</sup>	24.5 ± 4	26.3 ± 4.6	N/A	0.07
Historial familiar de EC (%)	5.18	1.51	3.58 (0.73-7.57)	0.17
Atrofia vellositaria (%)	9.62	1.51	6.97 (1.54-31.56)	0.005
Marcadores endoscópicos indicativos de atrofia vellositaria (%)	8.14	1.51	5.81 (1.26-26.74)	0.02

EC: enfermedad celíaca.

<sup>a</sup> Resultados expresados como media ± desviación estándar.

heterogéneos. Esto puede deberse principalmente a las diferencias en los diseños de estudio: la mayor parte de los análisis han empleado definiciones distintas de la EC, algunos han utilizado exclusivamente el valor de los anticuerpos<sup>9</sup> como la única herramienta de cribado para la EC y otros no han considerado a los sujetos con atrofia vellositaria (Marsh I y II).

Nuestro estudio se diseñó con la intención de evitar sesgos como los mencionados anteriormente. Desde un inicio, se decidió evaluar a todos los pacientes diagnosticados con anemia ferropénica realizando una endoscopia alta y biopsias duodenales (incluyendo biopsias del bulbo) y no únicamente a aquellos que presentaban anticuerpos positivos o anemia ferropénica de origen desconocido (después de una evaluación extensa).

Con respecto a los marcadores endoscópicos de atrofia vellositaria, algunos autores, como Mauriño et al.<sup>3</sup>, mostraron que los marcadores endoscópicos tenían sensibilidades y especificidades altas. Interesantemente, Oxentenko et al.<sup>10</sup> demostraron que, en los sujetos con anemia ferropénica, todos los marcadores endoscópicos presentaban una decepcionante sensibilidad baja con una especificidad relativamente alta. Aunque nuestros resultados mostraron que los marcadores endoscópicos tenían un VPN alto, cabe destacar que un 25% de los pacientes con anemia ferropénica que fueron diagnosticados con EC no presentaban marcador endoscópico. Esto es un hallazgo relevante, ya que resalta la importancia de hacer biopsias duodenales en pacientes con anemia ferropénica, aun en la ausencia de signos endoscópicos de atrofia vellositaria.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones: se incluyó una cantidad relativamente pequeña de pacientes y no realizamos pruebas de HLA en los sujetos con y sin EC.

En conclusión, los pacientes con anemia ferropénica presentan un riesgo incrementado de EC subclínica. Hasta un 25% de esos pacientes pueden no presentar algún signo endoscópico indicativo de atrofia vellositaria. Este hallazgo convierte en una necesidad a la biopsia duodenal de rutina cuando se realiza la endoscopia alta en pacientes con anemia ferropénica.

## Responsabilidades éticas

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

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

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

## Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este artículo.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Referencias

1. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut*. 2013;62:43–52.
2. Vives-Pi M, Takasawa S, Pujol-Autonell I, et al. Biomarkers for diagnosis and monitoring of celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013;47:308–13.
3. Mauriño E, Capizzano H, Niveloni S, et al. Value of endoscopic markers in celiac disease. *Dig Dis Sci*. 1993;38:2028–33.
4. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, et al. The clinical pattern of sub-clinical/silent celiac disease: An analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:691–6.
5. Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109:412–21.
6. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, et al. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol*. 2002;55:754–7.
7. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, et al. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2002;35:228–33.
8. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri R, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol*. 2008;14:7381–5.
9. Murray JA, McLachlan S, Adams PC, et al. Association between celiac disease and iron deficiency in Caucasians, but not non-Caucasians. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:808–14.
10. Oxentenko AS, Grisolano SW, Murray JA, et al. The insensitivity of endoscopic markers in celiac disease. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:933–8.