

Déficit de hierro sin pérdidas hemorrágicas evidentes: ¿un “reto” para la práctica clínica?

Raya Sánchez JM. Déficit de hierro sin pérdidas hemorrágicas evidentes: ¿un “reto” para la práctica clínica? *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 225-226.

El déficit de hierro constituye la causa de anemia más común en todo el mundo (1). Globalmente, cerca del 30% de la población mundial es anémica, y al menos en un 50% de los casos (unos 500 millones de personas) se piensa que la causa es ferropénica. La concentración sérica de ferritina sigue constituyendo la determinación más importante para diagnosticar una situación de déficit de hierro; en casos dudosos, la respuesta a un ensayo terapéutico con hierro oral durante tres semanas o la realización de un aspirado medular con tinción de Perls incluida, son los únicos medios de confirmar definitivamente un déficit de hierro (2). El médico que establece un estado de ferropenia en un paciente, tiene la obligación de investigar su origen, se acompañe o no de anemia. La investigación de las causas de ferropenia en pacientes en los que éstas no son evidentes, constituye en ocasiones un “reto” para el médico que los atiende. Las causas fundamentales de ferropenia se resumen en tres: ingesta o suplementación inadecuadas (más frecuentemente en mujeres embarazadas y en edades pediátricas), pérdidas de sangre crónicas, o secundarias a un problema malabsortivo de origen gástrico o intestinal. Algunas opiniones y reflexiones expuestas a continuación corresponden al que suscribe, hematólogo, por mi modesta experiencia y una vez revisada la literatura actual, pero creo que en lo sustancial no difieren de las que puedan tener un médico generalista, un médico de familia o un internista, en primera instancia, y sobre todo, un gastroenterólogo, colegas con los que compartimos asistencia en el tipo de pacientes que nos trae.

La evaluación habitual de un paciente con anemia ferropénica incluye muchas veces un estudio del tracto gastrointestinal en busca de una fuente de pérdidas hemorrágicas, sobre todo en mujeres postmenopáusicas y en hombres adultos sin un motivo manifiesto para dichas pérdidas, y una vez se haya descartado la circunstancia poco frecuente de un origen dietético. Sin embargo, incluso después de un examen digestivo cuidadoso, muchos pacientes permanecen sin un diagnóstico etiológico. La ausencia de síntomas gastrointestinales puede retraer al médico de realizar pruebas que puedan resultar molestas para el paciente, por invasivas o cruentas. Pero es en estos casos en los que hay que perseverar en la búsqueda de una etiología malabsortiva, que en los casos en que no resulte satisfactoria, puede descubrir otros motivos más peregrinos para la anemia ferropénica.

Desde un punto de vista genérico, el déficit de hierro acontece cuando los requerimientos exceden a las entradas. La absorción del hierro disponible en la dieta está regulada por las células de la mucosa del intestino delgado proximal, y los mayores determinantes fisiológicos de la misma son la cantidad de hierro corporal almacenado y la eritropoyesis, de tal forma que la absorción aumenta cuando disminuye el hierro almacenado o cuando se incrementa la actividad eritropoyética. Sin embargo, existen diversas circunstancias en las que esta absorción de hierro está dificultada: por ejemplo, en el contexto de síndromes generales de malabsorción, acompañando a la esteatorrea, como en el caso del esprúe, enfermedad celíaca o enteritis difusa; en casos de gastritis atrófica con aclorhidria; secundariamente al fenómeno de la “pica”, en personas de todas edades y sexos pero especialmente en mujeres embarazadas y niños, cuando la sustancia ingerida, alimenticia o no, inhibe la absorción del hierro; en pacientes sometidos a resección gástrica parcial o total, o a gastroenterostomía para bypass del duodeno; y del mismo modo, en casos de sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad de Whipple o linfangiectasia. En ausencia de una causa evidente para la anemia ferropénica, incluidas pérdidas hemorrágicas fácilmente detectables, a todos los pacientes se les debería realizar una endoscopia gastrointestinal que incluya una biopsia de intestino delgado, así como una colonoscopia o un enema opaco, para excluir en primer lugar un proceso oncológico digestivo o cualquier otra causa oculta de sangrado, y en segundo lugar un problema de malabsorción. Globalmente, y de acuerdo a trabajos del grupo italiano de Annibale (La Sapienza, Roma), que ha trabajado bastante sobre este tema, los pacientes de este segundo grupo (con causa identificada no asociada a pérdidas) suelen ser más jóvenes que aquellos que tienen una causa hemorrágica, y también más frecuentemente se trata de mujeres (3).

La enfermedad celíaca (esprúe no tropical o enteropatía sensible al gluten) es una causa de anemia ferropénica más frecuente de lo esperado. Alguna serie cifra en un 5-8,5% la prevalencia de esta enfermedad en el global de pacientes anémicos, basándose en la positividad para anticuerpos antigliadina (AGA) y antiendomio (EmA), y una biopsia yeyunal patológica (4). Sin embargo, me parece más realista una prevalencia

del 5-6% en pacientes adultos diagnosticados de anemia ferropénica, que puede aumentar hasta un 20% en aquellos que además no responden de forma apropiada (en términos de aumento en la cifra de hemoglobina) a un tratamiento con hierro oral durante dos meses (5). En una serie reciente española, la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes que presentaron anemia ferropénica como única manifestación, fue del 3,3% (6).

Existe aún cierta controversia en cuanto al momento de realización de la biopsia intestinal, y si ésta sólo está indicada cuando existe un resultado positivo del cribado inmunológico para celiaquía, esto es, unos AGA o EmA positivos. Algunos autores encuentran una sensibilidad del 89-93% y una especificidad del 100% para la prueba de detección de EmA (7), recomendándose como de rutina en la metodología laboratorial de cribado de enfermedad celíaca en pacientes con anemia ferropénica (8), o déficit de hierro o de folatos (9). En el trabajo realizado por Alonso y cols. (10) en esta misma revista y en otros trabajos relacionados con el tema, estas determinaciones inmunológicas no se realizaron por falta de disponibilidad y ello no fue obstáculo para practicar la biopsia intestinal. Aducen los autores la posibilidad de falsos positivos y de falsos negativos para estas pruebas, y otros autores argumentan, incluso, que con la práctica inicial de la gastroscopia con biopsia intestinal se evitan retrasos en el diagnóstico. En cualquier caso, lo cierto es que una biopsia de intestino delgado es obligatoria siempre que se sospeche enfermedad celíaca.

La gastritis atrófica aclorhídrica puede ser la causa del estado ferropénico hasta en un 20% de pacientes con anemia ferropénica sin síntomas gastrointestinales, una prueba de sangre oculta en heces negativa y ausencia de una lesión sangrante en procedimientos de endoscopia gastrointestinal y colónica (determinada la aclorhidria por unos niveles plasmáticos de gastrina superiores a 200 ng/l estando el paciente en ayunas); la atrofia vellosa de duodeno puede ser la causa en otro 10% (11). La gastritis atrófica, en algún trabajo reciente, constituye incluso la primera causa de anemia ferropénica en pacientes asintomáticos desde un punto de vista gastrointestinal, incluidas tanto las causas asociadas a pérdidas como las que no se asocian a sangrado, una vez recogido un diagnóstico final (3).

La biopsia de intestino delgado, ya bien sea duodenal o yeyunal, puede también poner de manifiesto la presencia de una infección por *Giardia lamblia*, parásito implicado en estados ferropénicos, asociado o no a aclorhidria (11). La gastritis asociada a infección por *Helicobacter pylori* se ha relacionado con déficit de hierro en una comunidad de nativos de Alaska (12). Más recientemente, se ha comunicado una asociación significativa entre infección por *Helicobacter pylori* y aparición de anemia ferropénica en paciente con enfermedad celíaca (13), hasta el punto de justificar que el descubrimiento de anemia ferropénica en estos pacientes constituye otra indicación para el diagnóstico y tratamiento de esta infección.

En el año 2000, la *British Society of Gastroenterology* diseñó una guía sobre el manejo de la anemia ferropénica, algunas de cuyas sugerencias he recogido en este artículo; esta guía deja para posteriores ocasiones, entre otras, la investigación de la anemia ferropénica en varones jóvenes y mujeres premenopáusicas (14). En definitiva, existe bastante consenso en que la investigación de la causa de anemia ferropénica refractaria en pacientes sin sintomatología gastrointestinal y sin evidencia de pérdidas hemorrágicas, debe incluir un estudio colonoscópico y una gastroscopia con biopsia gástrica (idealmente de antro y de cuerpo) y también duodenal, metodología con la que se puede encontrar una causa para la anemia ferropénica hasta en un 85% de los casos según algunos estudios (3). Parece claro que el rendimiento diagnóstico de la gastroscopia aumenta considerablemente cuando se asocia a una biopsia intestinal (15).

Contestando a la pregunta que me hacía en el título de este trabajo, creo que la investigación del origen de una anemia ferropénica en pacientes en los que no existen pérdidas sanguíneas evidentes, debe constituir un "reto" diagnóstico para el médico que asiste al enfermo, afrontando siempre cada caso teniendo en cuenta los conocimientos actuales y basándonos en protocolos de estudio asistenciales fruto del consenso entre especialistas.

J. M.^a Raya Sánchez

Servicio de Hematología. Hospital Universitario de Canarias. Santa Cruz de Tenerife

Bibliografía

1. Cook JD, Skikne BS, Baynes RD. Iron deficiency: the global perspective. *Adv Exp Med Biol* 1994; 356:219-228.
2. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, Willan A, McIlroy W, Patterson C. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: an overview. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 145-153.
3. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med* 2001; 111: 439-445.
4. Corazza GR, Valentini RA, Andreani ML, D'Anchino M, Leva MT, Ginaldi L, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent causa of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 153-156.
5. Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 673-678.
6. Garrido C, Gaya J, Liompart A, Vaquer P, Sanso A, Riera J, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroenterol Hepatol* 1997; 20: 172-174.
7. Pearce AB, Sinclair D, Duncan HD, Saas M, Poller DN. Use of the anti-endomysial antibody test to diagnose coeliac disease in clinical practice. *Clin Lab* 2002; 48: 319-325.
8. Ransford RA, Hayes M, Palmer M, Hall MJ. A controlled, prospective screening study of celiac disease presenting as iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 228-233.
9. Howard MR, Turnbull AJ, Morley P, Hollier P, Webb R, Clarke A. A prospective study of the prevalence of undiagnosed coeliac disease in laboratory defined iron and folate deficiency. *J Clin Pathol* 2002; 55: 754-757.
10. Alonso C, Casellas F, Chicharro ML, de Torres I, Malagelada JR. Ferropenia: no siempre son pérdidas. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 227-231.
11. Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Porter KG, McConnell JB. Gastric as well as duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 469-472.
12. Yip R, Limburg PJ, Ahlquist DA, Carpenter HA, O'Neill A, Kruse D, et al. Pervasive occult gastrointestinal bleeding in an Alaska native population with prevalent iron deficiency: role of *Helicobacter pylori* gastritis. *JAMA* 1997; 277: 1135-1139.
13. Cuoco L, Cammarota G, Jorizzo RA, Santarelli L, Cianci R, Montalto M, et al. Link between *Helicobacter pylori* infection and iron-deficiency anaemia in patients with coeliac disease. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 1284-1288.
14. Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut* 2000; 46 (suppl. 4): iv1-iv5.
15. Van Mook WN, Bourass-Bremers IH, Bos LP, Verhoeven HM, Engels LG. The outcome of esophagogastroduodenoscopy (EGD) in asymptomatic outpatients with iron deficiency anemia after a negative colonoscopy. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 122-126.