

# Anemia ferropénica refractaria e intolerancia al gluten: respuesta a la dieta sin gluten

Luis Rodrigo Sáez<sup>1</sup>, Dolores Fuentes Álvarez<sup>1</sup>, Isabel Pérez Martínez<sup>1</sup>, Noemí Álvarez Mieres<sup>1</sup>, Pilar Niño García<sup>1</sup>, Ruth de Francisco García<sup>1</sup>, Sabino Riestra Menéndez<sup>1</sup>, Santiago Vivas Alegre<sup>2</sup> y José Luis Olcoz Goñi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. <sup>2</sup>Sección de Aparato Digestivo. Complejo Asistencial Universitario de León

## RESUMEN

**Introducción:** la anemia ferropénica refractaria presenta un origen multifactorial, relacionado con diversas enfermedades digestivas, siendo las más frecuentes la enfermedad celiaca con malabsorción y la EII junto con la intolerancia al gluten aislada.

**Objetivos:** determinar la prevalencia de marcadores serológicos, genéticos e histológicos de intolerancia al gluten y analizar la respuesta a la retirada del gluten de la dieta en estos pacientes.

**Métodos:** se incluyeron de forma prospectiva y consecutiva una serie de pacientes con anemia refractaria. Se les aplicó un protocolo consistente en determinación marcadores serológicos (TGt-2), genéticos (HLA-DQ2/DQ8) e histológicos de enfermedad celiaca. Todos siguieron una dieta sin gluten durante una mediana de 3,6 años. Se interpretó como respuesta positiva la desaparición mantenida de la anemia durante el seguimiento.

**Resultados:** se estudiaron 98 pacientes (84% mujeres) con una edad media de 54 años. Los ac. anti-TGt2 fueron positivos en el 5% de los casos. Un total de 67 casos (68%) presentaban el haplotipo HLA-DQ2 o DQ8 (+). Encontramos atrofia vellositaria (Marsh III) en el 13% de los casos y patrón inflamatorio (Marsh I o II) en el 13%. Los 72 casos restantes (74%) no presentaban alteraciones histológicas duodenales.

Se compararon la edad, el tiempo de evolución de la anemia, número de transfusiones, número de dosis de hierro parenteral y tiempo en dieta sin gluten, en función de la presencia o no de atrofia vellositaria y de la positividad para el HLA-DQ2/8, sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas. La respuesta fue positiva en el 92% de los casos.

**Conclusiones:** la enfermedad celiaca con atrofia vellositaria es causa poco frecuente de anemia refractaria. Las formas de intolerancia al gluten sin lesión histológica asociada, representan cerca del 75% de los casos y desempeñan, por lo tanto, un papel importante en su aparición.

**Palabras clave:** Anemia ferropénica refractaria. Intolerancia al gluten. Dieta sin gluten.

Recibido: 30-08-10.

Aceptado: 10-02-11.

Correspondencia: Luis Rodrigo Sáez. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Central de Asturias. C/ Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo, Asturias.  
e-mail: lrodrigoes@ gmail.com

## ABSTRACT

**Introduction:** refractory iron-deficiency anemia has a multifactorial origin related to various gastrointestinal conditions, with celiac disease plus malabsorption and IBD together with isolated gluten intolerance being most common.

**Objectives:** to determine the prevalence of serum, genetic, and histological markers for gluten intolerance, and to analyze the response to gluten withdrawal from the diet in these patients.

**Methods:** a number of patients with refractory anemia were prospectively and consecutively enrolled. A protocol to measure serum (TGt-2), genetic (HLA-DQ2/DQ8), and histological markers for celiac disease was applied. All followed a gluten-free diet for a median 3.6 years. Sustained remission of anemia during follow-up was interpreted as positive response.

**Results:** ninety-eight patients (84% females) with a mean age of 54 years were studied. Anti-TGt2 antibodies were positive in 5% of cases. A total of 67 cases (68%) were haplotype HLA-DQ2 or -DQ8 (+). We found villous atrophy (Marsh III) in 13% of patients, and an inflammatory pattern (Marsh I or II) in 13%. All remaining 72 patients (74%) had no histological duodenal changes.

Age, anemia duration, number of transfusions, number of parenteral iron doses, and time on a gluten-free diet were all compared according to the presence or absence of villous atrophy and HLA-DQ2/8 positivity, and no significant differences were found for any of the analyzed variables. Response was positive in 92% of subjects.

**Conclusions:** celiac disease with villous atrophy is rarely a cause of refractory anemia. Gluten intolerance with no histological lesions is seen in almost 75% of patients, and therefore plays a relevant role in its development.

**Key words:** Refractory iron-deficiency anemia. Gluten intolerance. Gluten-free diet.

Rodrigo Sáez L, Fuentes Álvarez D, Pérez Martínez I, Álvarez Mieres N, Niño García P, de Francisco García R, Riestra Menéndez S, Vivas Alegre S, Olcoz Goñi JL. Anemia ferropénica refractaria e intolerancia al gluten: respuesta a la dieta sin gluten. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103: 349-354.

## INTRODUCCIÓN

La anemia crónica globalmente considerada se encuentra muy frecuentemente asociada con diversas enfermedades digestivas. Ello justifica que habitualmente se remita a los pacientes con anemia crónica, a veces denominada de "origen oscuro", a la consulta del gastroenterólogo para tratar de averiguar su origen y aplicar el tratamiento adecuado.

La OMS define la presencia de anemia como la disminución de la concentración de hemoglobina en sangre, por debajo de los 13 g/dl en el varón y de 12 g/dl en la mujer.

En función de su etiopatogenia, se clasifica la anemia crónica en "central" (o arregenerativa), cuando aparece como consecuencia de un defecto de producción de hemátiles por la médula ósea, o "periférica" (regenerativa), si es secundaria a una destrucción excesiva de los eritrocitos formados.

La anemia crónica por déficit de hierro o ferropénica es la causa más habitual, aunque puede tener otros orígenes (ginecológico o urológico). Diversas enfermedades digestivas son por lo general su causa más frecuente (1-4).

De una forma general la anemia ferropénica crónica de causa digestiva puede ser clasificada en dos grandes grupos: a) relacionada por pérdidas crónicas de hierro, tal como sucede en diversas neoplasias benignas o malignas del tubo digestivo, úlcera péptica, uso de AINE, EII, etc.; y b) por disminución en la absorción intestinal del hierro, como ocurre en la enfermedad celiaca, atrofia gástrica, gastrectomía, resección o by-pass intestinal entre otras (5-8).

Se denomina anemia ferropénica crónica refractaria aquella que no responde al tratamiento sustitutivo con administración de preparados de hierro por vía oral (9-12).

El presente trabajo analiza la prevalencia de enfermedad celiaca clásica y de la intolerancia al gluten, en pacientes con anemia ferropénica crónica y su respuesta a la dieta sin gluten, en ausencia de marcadores habituales de celiaquía.

## MÉTODOS

Hemos realizado un estudio observacional prospectivo de una serie consecutiva de pacientes que acudieron a nuestra consulta por anemia refractaria procedentes de los Servicios de Medicina Interna y Hematología de nuestro hospital. Todos los pacientes de la serie estaban diagnosticados en base a la presencia de una anemia ferropénica crónica (> 6 meses de evolución) que no respondían al tratamiento sustitutivo con preparados de hierro oral.

Fueron remitidos a una consulta ambulatoria de aparato digestivo, para el estudio de enfermedades del intestino delgado, ubicada en el mismo hospital y evaluados por el mismo gastroenterólogo (LR). Se les invitó a participar voluntariamente en un estudio para el despistaje de una posible enfermedad celiaca asociada. Su aceptación fue del 90% de los casos, previo consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital.

Se les realizó a los pacientes una historia clínica específica, junto a una serie de determinaciones analíticas incluyendo marcadores serológicos y genéticos de EC, completados con una gastroscopia y toma de biopsias duodenales múltiples, así como una colonoscopia completa hasta ciego, para descartar patología orgánica.

Se llevó a cabo la determinación de un hemograma con medición de la VSG en un autoanalizador con contador de células automático modelo Cell-DYN 3500 R (Lab. Abbott) y un estudio completo de coagulación con un autoanalizador tipo ACL 3000 (Lab. Menarini). Se consideró anemia ferropénica según criterios de la OMS.

El recuento de leucocitos se consideró normal para valores comprendidos entre  $4-10 \times 10^3/L$  y el de plaquetas en el rango de  $130-400 \times 10^3/L$ .

Se realizó una batería analítica bioquímica amplia, incluyendo los siguientes parámetros: estudio del metabolismo del hierro incluyendo niveles de sideremia, índice de saturación de transferrina (IST) y ferritina sérica. Los valores normales de sideremia fueron de 60-140 mcg/ml y de ferritina de 13-150 ng/ml. El IST fue normal para valores comprendidos entre el 25-45%.

Determinamos las denominadas pruebas de función hepática (PFH), incluyendo FA, AST, ALT, GGT y bilirrubina; medición de los niveles séricos de calcio total, ácido fólico y vitamina B-12, creatinina plasmática, colesterol total (normal de 150-240 mg/dl), HDL, LDL y triglicéridos, urea, glucemia, proteínas totales y albúmina y reactantes de fase aguda como la PCR (proteína C reactiva). Los valores normales de AST y ALT estaban comprendidos entre 1-31 U/L. Todas las determinaciones analíticas se realizaron con un autoanalizador automático modular Hitachi SXA DPPP (Lab. Roche) mediante métodos enzimáticos o cinéticos.

La cuantificación de inmunoglobulinas se realizó mediante técnicas de nefelometría. Para el despistaje serológico de la EC se utilizó como único marcador la cuantificación de los anticuerpos anti-transglutaminasa tisular tipo 2 IgA (TGt-2), determinada mediante técnica de ELISA comercial (Phadia Diagnostics, Uppsala, Sweden). La consideramos positiva para valores > 2 U/ml, tal como recomiendan estudios utilizados en *screening* de población general, puesto que dicho umbral presenta una mayor sensibilidad diagnóstica (13).

Para el estudio de susceptibilidad genética de EC se determinaron los dos marcadores HLA-DQ2 (DQA1\*0501 y DQB1\*0201) y HLA-DQ8 (DQA1\*0301 y DQB1\*0302) mediante técnica de PCR empleando cebadores específicos de secuencia de ADN (SSP) con un kit comercial denominado Protrans® Domino System HLA Celiac Disease (Protrans, Ketsch, Alemania).

A todos los pacientes se les practicó una colonoscopia completa para descartar la posible existencia de patología orgánica, con la presencia de algún tipo de lesiones que pudieran justificar el origen de la anemia a nivel del colon.

Se llevó a cabo igualmente una endoscopia digestiva alta con toma de biopsias duodenales múltiples (entre 4-6) a

todos los pacientes incluidos en el estudio. Las muestras obtenidas fueron teñidas con hematoxilina-eosina (H-E) y tinciones de inmunohistoquímica específicas para CD3, de forma rutinaria, para verificar la presencia de linfocitos intra-epiteliales (LIE), realizando su conteo en relación a cien células epiteliales.

Las biopsias duodenales fueron estudiadas por dos patólogos expertos en EC y clasificadas en los siguientes tipos. Estadio 0 = duodeno histológicamente normal; Estadio I: aumento de los LIE, con un recuento > 25% de células epiteliales; Estadio II: hiperplasia de criptas y/o infiltrado inflamatorio difuso crónico, a nivel de la lámina propia. Estadio III: atrofia vellositaria subdividida en tres categorías: a) leve; b) moderada; y c) severa, según la clasificación anatomopatológica para el despistaje de EC, descrita previamente por Marsh en 1992 (14) y modificada posteriormente en 1999 por Oberhuber y cols. (15).

Todos los pacientes aceptaron realizar una dieta sin gluten durante una media de  $36 \pm 1,6$  años (rango de 1-9 años), con una mediana de 3,6 años.

Se valoraron las necesidades transfusionales, así como la administración de hierro parenteral durante el periodo de seguimiento y la respuesta al tratamiento, considerando positiva la desaparición mantenida de la anemia, sin precisar tratamiento sustitutivo con hierro por vía oral.

### Análisis estadístico

Para las variables continuas el análisis descriptivo se realizó mediante el cálculo de los valores medios, desviación estándar y rangos. Para los parámetros cualitativos se utilizaron los porcentajes. En las comparaciones entre grupos, utilizamos el test de la t de Student para las variables continuas, entre grupos no apareados y el de la Chi-cuadrado para las variables categóricas, empleando el test exacto de Fisher cuando se estimó necesario. Un valor de  $p < 0,05$ , fue considerado como estadísticamente significativo.

**Tabla I. Distribución de los hallazgos de las biopsias duodenales según la clasificación de Marsh**

Estadio de Marsh	n (%)
Cero (normal)	72 (74)
I (aumento de LIE > 25%)	11 (11)
II (hiperplasia de criptas)	2 (2)
III-A (atrofia leve)	11 (11)
III-B (atrofia moderada)	1 (1)
III-C (atrofia importante)	1 (1)

LIE: linfocitos intra-epiteliales.

### RESULTADOS

Se estudiaron 98 pacientes en total. La distribución por sexos fue de 82 mujeres –84% frente a 16 hombres (16%), con un claro predominio del sexo femenino y una relación mujer/hombre de 5/1.

La edad media fue de  $54 \pm 17$  años con un amplio rango, comprendido entre los 22 y los 90 años. La duración media de la anemia ferropénica refractaria fue de  $13 \pm 7$  años, presentando también un amplio rango comprendido entre 1 y 35 años.

El título de anticuerpos anti-TGt resultó positivo únicamente en 5 pacientes (5%) y 67 pacientes (68%) presentaban el haplotipo positivo para el HLA- DQ2 o DQ8.

Los hallazgos histológicos encontrados en las biopsias duodenales y clasificado de acuerdo con los estadios de Marsh se representan a continuación (Tabla I).

Se compararon la edad, tiempo de evolución de la anemia, número de transfusiones, número de dosis de hierro parenteral y tiempo en dieta sin gluten en función de la presencia o no de atrofia vellositaria sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en función de los hallazgos histológicos (Tabla II).

Estas mismas variables fueron comparadas entre aquellos que presentaban positividad para el HLA-DQ2/8 y los que

**Tabla II. Diferencias entre los pacientes con anemia que presentaban atrofia de vellosidades en biopsia duodenal frente a los que no presentaban atrofia**

	Atrofia vellositaria (n = 13)	No atrofia vellositaria (n = 85)
Edad media (DE)	48 (17)	54 (17)
Años de evolución anemia media (DE)	15 (6)	13 (7)
Nº de transfusiones media (DE)	1,1 (2,2)	0,9 (2,4)
Nº dosis de hierro i.v. media (DE)	26 (10)	21 (12)
Ferritina inicial (ng/ml) media (DE)	14 (16)	19 (28)
Sideremia inicial (mcg/ml) media (DE)	34 (18)	35 (18)
Hemoglobina inicial (g/dl) media (DE)	9,3 (2,3)	10,2 (1,1)
IST inicial (%) media (DE)	9 (4)	11 (4)
Nº de años hasta recuperación media (DE)	0,7 (0,4)	0,5 (0,3)
Nº de años con DSG media (DE)	4,4 (2,2)	3,4 (1,5)

Valor de  $p > 0,05$  (no significativo) para todas las comparaciones.

**Tabla III. Análisis comparativo entre los pacientes que presentaban positividad o negatividad para los alelos DQ2 o DQ8 del HLA de clase II**

	DQ 2/8 positivo (n = 67)	DQ 2/8 negativo (n = 31)
Edad media (DE)	56 (18)	49 (14)
Años de evolución anemia media (DE)	13,4 (7,7)	13 (6,9)
Nº de transfusiones media (DE)	0,7 (1,9)	1,4 (3,2)
Nº dosis de hierro i.v. media (DE)	22 (13)	21 (11)
Ferritina inicial (ng/ml) media (DE)	20 (30)	15 (16)
Sideremia inicial (mcg/ml) media (DE)	34 (17)	36 (21)
Hemoglobina inicial (g/dl) media (DE)	10,2 (1)	9,7 (2)
IST inicial (%), media (DE)	10,8 (4)	10,2 (5)
Nº de años hasta recuperación media (DE)	0,7 (0,5)	0,6 (0,2)
Nº de años con DSG media (DE)	3,6 (1,8)	3,5 (1,3)

Valor de  $p > 0,05$  (no significativo) para todas las comparaciones.

expresaban otro alelo diferente, no encontrando diferencias significativas y de la positividad para el HLA-DQ2/8 sin encontrar diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas (Tabla III).

Dentro del grupo que presentaba DQ2/8 positivo (n = 67) se compararon los que tenían atrofia vellositaria (n = 12) frente los que no tenían atrofia vellositaria (n = 55), sin observar tampoco diferencias estadísticamente significativas en las diferentes variables anteriormente descritas. Dentro de los 83 pacientes sin atrofia vellositaria, tampoco se observaron diferencias entre los que presentaban una mucosa duodenal completamente normal (Marsh 0; n = 72), con los que tenían una enteritis linfocítica (Marsh I; n = 11).

La respuesta a la DSG se obtuvo en 90 pacientes (92%) de los casos. En 5 casos fue debida a incumplimiento total o parcial o frecuentes transgresiones de la dieta y en 3 debida a la presencia de angiodisplasias en colon (2) y gastro-duodenales (1), aparecidas en el periodo de seguimiento.

## DISCUSIÓN

En el presente trabajo se pone de manifiesto que la intolerancia al gluten, sin enfermedad celiaca manifiesta asociada, no cumpliendo los criterios diagnósticos establecidos para EC, es capaz de originar una anemia ferropénica crónica en las tres cuartas partes de los casos dentro de una serie amplia de pacientes con anemia refractaria. La explicación más probable es que existe un trastorno de la absorción intestinal del hierro, de tipo funcional o bioquímico (15), sin ser necesaria la presencia de lesión histológica duodenal asociada y tampoco la existencia de una atrofia vellositaria, como se pensaba anteriormente, que debía de hallarse en la mayor parte de los casos de EC de acuerdo con los criterios clásicamente establecidos (16).

Así, en un estudio recientemente publicado realizado sobre 4.120 pacientes con anemia ferropénica, observaron que en 206 (5%) era de origen oscuro y de ellos 30 (15%) presentaban una enteropatía sensible al gluten. De ellos,

16 casos presentaban lesiones de Marsh-III; 12 eran Marsh-II y 2 casos, Marsh-I. La importancia de la anemia guardaba una cierta relación con el tipo de lesión duodenal observada. Todos ellos, al igual que nuestros pacientes, recuperaron de su anemia siguiendo una dieta sin gluten de forma prolongada (17).

La principal limitación del presente estudio es su carácter observacional, ya que carece de grupo control para poder comparar la respuesta de la anemia a la DSG en el amplio grupo de sujetos estudiados que presentan histología normal o linfocitosis intraepitelial.

La enfermedad celiaca (EC) denominada también como "enteropatía sensible al gluten", es un proceso sistémico que se asocia con una frecuente afectación digestiva a nivel del intestino delgado y se presenta con diversas manifestaciones clínicas. Es una enfermedad muy frecuente, cuya prevalencia media es del orden del 1-2% a nivel mundial, afectando a todas las razas y en todos los países, siendo bien conocida por su clásica aparición en la infancia, pero que también aparece con una frecuencia cada vez mayor en la edad adulta y puede reconocerse, y por tanto diagnosticarse, en cualquier momento de la vida (18,19).

Se acompaña con una elevada frecuencia de diversos trastornos hematológicos de los cuales el más predominante sin duda es la anemia. Generalmente esta es de origen multifactorial y habitualmente se acompaña de un déficit de absorción de diversos micronutrientes u oligoelementos, siendo el hierro el más frecuente, pero también se puede acompañar de deficiencia de ácido fólico y vitamina B-12.

La EC se puede asociar también con otras alteraciones hematológicas, tales como leucopenia, trombocitosis, hipofunción esplénica y ocasionalmente de algunos procesos malignos, de los cuales los más frecuentes son los linfomas no-Hodgkin y el linfoma intestinal de células T (20).

La anemia es, por tanto, un hallazgo frecuente en pacientes con EC y es un motivo frecuente de diagnóstico de dicho proceso, pues además puede ser la única alteración analítica (21). Ello ocurre frecuentemente en pacientes al diagnóstico y es especialmente frecuente en la edad adulta, pues en este

grupo es más frecuente que la enfermedad celiaca se presente con formas atípicas u oligosintomáticas, a diferencia de los niños, en los que la clínica abdominal es más florida, predominando en ellos las formas clásicas, con marcada sintomatología digestiva. La anemia ferropénica en el adulto puede ser la única manifestación de EC en ausencia de diarrea (22).

La prevalencia de la anemia varía enormemente en los pacientes celíacos al momento del diagnóstico, pero se citan rangos tan amplios como los comprendidos entre el 15-70% de los casos, siendo más elevada en los casos de anemia refractaria (23,24). No obstante, la cifra media mínima encontrada en diversos estudios epidemiológicos la sitúan en torno a un 5% de los pacientes celíacos antes del comienzo de la DSG (25).

La anemia ferropénica es un proceso muy frecuente en la clínica cuyas causas más frecuentes se encuadran en dos grandes grupos, o bien se deben a pérdidas crónicas generalmente por lesiones localizadas en cualquier tramo del tubo digestivo o bien se deben a defectos crónicos de absorción intestinal (26-28). El hierro se absorbe a nivel de la porción proximal del intestino delgado, principalmente a nivel duodenal, y su mecanismo de absorción, que es complejo, se puede modificar por diversos factores; entre los que más influyen están el tener una mucosa duodenal normal, tanto desde el punto de vista histológico como funcional, pero también otros factores como la acidez gástrica y duodenal. Se caracteriza por presentar niveles bajos de hemoglobina y los hematíes son generalmente microcíticos e hipocrómicos. De forma habitual los pacientes con anemia ferropénica presentan niveles descendidos de hierro circulante, bajo índice de saturación de transferrina y depleción de los depósitos corporales de hierro, traducido por descenso marcado de los niveles séricos de ferritina (29).

Para el estudio de la morfología del intestino delgado resulta de gran utilidad la realización de una cápsula endoscópica, ya que permite la detección de pequeñas lesiones como angiodisplasias y pequeñas erosiones o tumores del intestino delgado que de otra manera pasarían totalmente inadvertidas (30).

La medición de los niveles circulantes del receptor soluble de la transferrina (R<sub>s</sub>Tf) es de utilidad en la evaluación de los pacientes con anemia ferropénica, y la elevación de su cociente con la ferritina puede orientar el diagnóstico de EC en niños que presentan anemia ferropénica refractaria (31). La deficiencia crónica de hierro que es refractaria al tratamiento sustitutivo con hierro oral, puede ser la única manifestación de EC especialmente en pacientes pediátricos. La prevalencia de EC en pacientes adultos con anemia refractaria puede llegar a alcanzar hasta un 20% de los casos.

Es también un hallazgo frecuente en pacientes con lesiones cutáneas del tipo de la dermatitis herpetiforme, que es la forma más frecuentemente asociada con la EC.

La presencia de los denominados marcadores endoscópicos de EC, en pacientes con anemia ferropénica, ha mostrado por lo general una baja sensibilidad diagnóstica y por

tanto tiene una limitada utilidad para seleccionar pacientes a los que hay que realizar la toma de biopsias duodenales. Estas deberían llevarse a cabo incluso aunque la apariencia de la mucosa sea completamente normal para el endoscopista. Un estudio reciente ha puesto de manifiesto que muchos pacientes a los que se les realiza una endoscopia digestiva alta para estudio de una anemia ferropénica de origen no aclarado, no se les practican biopsias duodenales, por estimar que la apariencia macroscópica de la mucosa duodenal es completamente normal (32).

La anemia ferropénica es frecuente en población general. Se presenta a menudo en mujeres jóvenes y se atribuye generalmente a pérdidas menstruales aumentadas y es habitual en la práctica clínica el efectuar en primer lugar un tratamiento empírico, antes de hacer un diagnóstico causal. De forma similar, la persistencia de la anemia después de la menopausia debe ser un hilo conductor que motive la puesta en marcha de una serie de estudios encaminados a la detección de una EC asociada (33).

Ciertamente muchas pacientes son sometidas a una histerectomía por hipermenorrea o miomas asociados, para tratar una anemia ferropénica antes de averiguar su verdadero origen, persistiendo esta después de la intervención, hasta que se llega a un diagnóstico correcto de su causa y se tratan de forma adecuada. Curiosamente la anemia ferropénica se diagnostica poco en niños, siendo mucho más frecuente en jóvenes al llegar a la adolescencia. Una explicación de esta discrepancia podría ser que la hemoglobina no se determina rutinariamente en los niños. Lo que resulta realmente sorprendente es que no todos los pacientes que presentan una intolerancia al gluten manifiesten anemia. Una explicación en algunos casos es que sean portadores del gen de la hemocromatosis, C282Y o H63D (34).

En conclusión, la anemia ferropénica refractaria es frecuente en pacientes con EC, incluso aunque la mucosa duodenal tenga una apariencia macroscópica normal y las biopsias duodenales no muestren lesiones aparentes en el estudio histológico se puede observar una respuesta a la DSG. La retirada del gluten de la dieta podría ser una medida eficaz, junto con la administración de preparados de hierro por vía oral o parenteral, hasta la normalización de los depósitos de hierro y la desaparición permanente de la anemia. Este proceso es lento y paulatino, pudiendo llevar hasta un año de promedio y hasta 2 años en estar completamente normalizado. La realización de estudios prospectivos aleatorizados con DSG, frente dieta normal, podrán llegar a confirmar de forma concluyente, la eficacia de instaurar una DSG en pacientes con anemia refractaria, avalando así los resultados preliminares obtenidos en el presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and digestive diseases: An update for the clinician. *World J Gastroenterol* 2009;15:4615-6.
2. Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol* 2009;15:4627-37.

3. Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase inhibition in the gastrointestinal tract: a trip from peptic ulcer to colon cancer. *Am J Med Sci* 2009;338:96-106.
4. Gómez Rodríguez BJ, Ortiz Moyano C, Romero Castro R, Caunedo Álvarez A, Hernández Durán MD, Hergueta Delgado P, et al. Diagnostic yield of 335 push video-enteroscopies. *Rev Esp Enferm Dig* 2006;98:82-92.
5. Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, helicobacter pylori and autoimmune gastritis. *Semin Hematol* 2009;46:339-50.
6. Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. AGA Institute medical position statement on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology* 2007;133:1694-6.
7. De la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100:285-93.
8. Sharma N, Begum J, Eksteen B, Elagib A, Brookes M, Cooper BT, et al. Differential ferritin expression is associated with iron deficiency in celiac disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:798-804.
9. Clark SF. Iron deficiency anemia. *Nutr Clin Pract* 2008;23:128-41.
10. Finberg KE. Iron-refractory iron deficiency anemia. *Semin Hematol* 2009;46:378-86.
11. Oreiro MB. Iron-deficiency anemia. Treatment. *Rev Esp Enferm Dig* 2009;101:70.
12. Lawrence LW. Refractory anemia and the myelodysplastic syndromes. *Clin Lab Sci* 2004;17:178-86.
13. Marine M, Fernández-Bañares F, Alsina M, Farré C, Cortijo M, Santaolalla R, et al. Impact of mass screening for gluten-sensitive enteropathy in working population. *World J Gastroenterol* 2009;15:1331-8.
14. Marsh MN. Gluten, major histocompatibility complex, and the small intestine. A molecular and immunobiologic approach to the spectrum of gluten sensitivity ('celiac sprue'). *Gastroenterology* 1992;102:330-54.
15. Oberhuber G, Granditsch G, Vogelsang H. The histopathology of celiac disease. Time for a standardized report scheme for pathologists. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1185-94.
16. Pemmaraju N, Dossopoulos T, Moliterno AR. An absorbing problem. *Am J Med* 2007;20:229-30.
17. Murray JA. Celiac disease in patients with an affected member, type 1 diabetes, iron-deficiency or osteoporosis?. *Gastroenterology* 2005;128:S52-6.
18. Zamani F, Mohamadnejad M, Shakery R, Amiri A, Najafi S, Alimohamadi SM, et al. Gluten sensitive enteropathy in patients with iron deficiency anemia of unknown origin. *World J Gastroenterol* 2008;14:7381-5.
19. Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
20. Brousse N, Meijer JW. Malignant complications of coeliac disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2005;19:401-12.
21. Unsworth DJ, Lock FJ, Harvey RF. Iron-deficiency anaemia in premenopausal women. *Lancet* 1999;353:1100.
22. Bottaro G, Cataldo F, Rotolo N, Spina M, Corazza GR. The clinical pattern of subclinical/silent celiac disease: an analysis on 1026 consecutive cases. *Am J Gastroenterol* 1999;94:691-6.
23. Garrido C, Gayá J, Llopart A, Vaquero P, Sansó A, Riera J, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroenterol y Hepatol* 1997;20:172-4.
24. Bode S, Gudman-Hoyer E. Symptoms and haematologic features in consecutive adult celiac patients. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:54-60.
25. Takei N, Mukai Y, Hasegawa Y, Suzukawa K, Nagata M, Noguchi M, et al. Refractory iron deficiency anemia as the primary clinical manifestation in celiac disease. *Ann Hematol* 2003;82:53-6.
26. Ackerman Z, Eliakim R, Stalnikovic R, Rachmilewitz D. Role of small bowel biopsy in the endoscopic evaluation of adults with iron deficiency anemia. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2099-102.
27. Andrews NC. Disorders of iron metabolism and heme synthesis. En: Greer JP, Foerster J, Lukens JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B, editors. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 11th ed. Vol 1. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p. 979-1009.
28. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:319-32.
29. De Caterina M, Grimaldi E, Di Pascale G, Salerno G, Rosiello A, Passaretti M, et al. The soluble transferrin receptor (sTfR)-ferritin index is a potential predictor of celiac disease in children with refractory iron deficiency anemia. *Clin Chem Lab Med* 2005;43:38-42.
30. Caunedo A, Rodríguez Téllez M, García Montes JM, Gómez Rodríguez BJ, Guerrero J, Herrerías JM Jr, et al. Usefulness of capsule endoscopy in patients with suspected small bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2004;96:10-21.
31. Economou M, Karyda S, Gombakis N, Tsatra J, Athanassiou-Metaxa M. Subclinical celiac disease in children: refractory iron deficiency as the sole presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26:153-4.
32. Riestra S, Dominguez F, Fernández-Ruiz E, García-Riesco E, Nieto R, Fernández E, et al. Usefulness of duodenal biopsy during routine upper gastrointestinal endoscopy for diagnosis of celiac disease. *World J Gastroenterol* 2006;12:5028-32.
33. 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;35:228-33.
34. Butterworth JR, Cooper BT, Rosenberg WM, Purkiss M, Jobson S, Hathaway M, et al. The role of hemochromatosis susceptibility gene mutations in protecting against iron deficiency in celiac disease. *Gastroenterology* 2002;123:444-9.