



ORIGINAL BREVE/SECCIÓN CLÍNICA

Anemia perniciosa y enfermedades tiroideas autoinmunes en una población mayor de 65 años



Cristina Velarde-Mayol*, Benito de la Hoz-García, Carlos del Cañizo-Fernández-Roldán, Alba Marina Hernández-López, Isabel Loza-Candia y Andrea Cardona-Hernández

Equipo de Atención Primaria de Segovia I, Unidad Docente Multiprofesional de Atención Familiar y Comunitaria de Segovia, Segovia, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 17 de junio de 2014

Aceptado el 10 de octubre de 2014

On-line el 8 de enero de 2015

Palabras clave:

Anemia perniciosa

Enfermedades tiroideas

Anciano

Anciano de más de 80 años

Atención primaria

R E S U M E N

Objetivo: Las alteraciones tiroideas de origen inmune (ATI), y especialmente la anemia perniciosa (AP), son frecuentes en la población anciana y la asociación entre ambas está actualmente en debate. Nos proponemos comprobar la asociación entre las ATI y la AP en una población >65 años y que factores condicionantes influyen en esta asociación.

Material y métodos: Las variables estudiadas para analizar esta asociación fueron las variables sociosanitarias, la comorbilidad autoinmune (diabetes tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes), el consumo de fármacos que alteran los niveles de vitamina B12 (metformina e inhibidores de la bomba de protones) y la forma cronológica en que aparecen ambas enfermedades en esta población se realizó un análisis de regresión logística para analizar que variable les de las descritas pueden influir en la asociación de ambas enfermedades.

Resultados: La prevalencia de las ATI fue del 8,2% y de la AP del 3,3% con un progresivo incremento de su incidencia anual en los últimos 10 años desde 7,1 a 12,7 casos por cada 1.000 personas >65 años en ATI y de 1,6 a 7,4 casos para AP. El 18,6% de las ATI desarrollaron una AP y el 45% de las AP tenían ATI, principalmente en las mujeres (RR=6). El tiempo medio en diagnosticarse la segunda enfermedad era de unos 8 años. La presencia de una tercera comorbilidad autoinmune cuadruplicaba la probabilidad de tener ATI y AP. Los pacientes con ATI que consumían fármacos que afectaban a la absorción de vitamina B12 tenían el doble de probabilidades de desarrollar una AP que aquellos que no los tomaban.

Conclusiones: Los resultados de este estudio confirman la asociación entre ATI y AP en población de 65 años y más, constatando además un aumento progresivo de la incidencia de estas patologías.

© 2014 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Pernicious anemia and autoimmune thyroid diseases in elderly people

A B S T R A C T

Objective: Autoimmune thyroid diseases (ATD), and pernicious anemia (PA) in particular, are common in elderly people. The relationship between both of these is currently being discussed. The objective of this study is to determine the correlation between ATD and PA in elderly people, and if there are other associated factors affecting this relationship.

Material and methods: The factors studied to analyse this association were social-health variables, autoimmune comorbidity (type 1 diabetes and other autoimmune diseases), the taking of drugs that alter vitamin B12 levels (Metformin and protein bomb inhibitors), and the chronological order in which both diseases appear in this population. A logistic regression analysis was performed to determine which of the described variables could have an on both diseases.

Keywords:

Pernicious anemia

Thyroid diseases

Aged

Aged 80 and over

Primary health care

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: cvelardemayol@yahoo.es (C. Velarde-Mayol).

Results: The prevalence was 8.2% for ATD and 3.3% for PA, with a progressive increase in the annual incidence in the past 10 years from 7.1 to 12.7 cases per 1,000 persons > 65 years for ATI, and from 1.6 to 7.4 cases for PA. PA was found in 18.6% of the patients with ATD, and the 45% of PA presented with ATD, mainly in women (RR = 6.0). The average time in diagnosing the second disease was about 8 years. When there was a third autoimmune disease the likelihood of ATD and PA increased fourfold. Patients with ATD and consuming drugs which were affecting the absorption of vitamin B12 had double the probability of developing a PA compared with those who were not taking medications.

Conclusions: The results of this study confirm the association between ATI and AP among people 65 or older, also a progressive increase in the incidence of these diseases.

© 2014 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Los pacientes con alteraciones tiroideas de origen inmune (ATI) frecuentemente comparten otras enfermedades autoinmunes¹ y tienen una mayor probabilidad de desarrollar una anemia perniciosa (AP) comparados con la población general². En algunos estudios puede llegar al 40%, especialmente en la población anciana en la cual es cada vez más frecuente encontrar un déficit de vitamina B12 (V-B12)³⁻⁵. La relación entre ATI y AP se atribuye a que comparten una patogenia autoinmune tanto por la alta prevalencia de anticuerpos antifactor intrínseco en las ATI¹ como por el alto riesgo para desarrollar AP en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y ATI⁶.

Otros autores encuentran que la relación entre ambas es controvertida⁷ o no encuentran ninguna asociación⁸.

Es un hecho conocido que tanto la metformina como los inhibidores de la bomba de protones (IBP) disminuyen los valores de V-B12 plasmática^{9,10}. Según los datos del Sistema de Información de la Prestación Farmacéutica de Castilla y León (Informe CONCYLIA) el consumo de ambos principios activos está entre los 8 más frecuentes especialmente en esta población¹¹.

Nuestro objetivo es comprobar la asociación entre la AP y ATI en los pacientes > 65 años y que otros factores asociados están influyendo en esta asociación. Objetivo secundario: conocer la incidencia y prevalencia de estas 2 enfermedades en la población > 65 años.

Personas y métodos

Estudio observacional, analítico de cohortes retrospectivas. **Ámbito:** un centro de salud urbano de Segovia. **Población:** todos los pacientes > 65 años con registro de alteraciones tiroideas y/o déficit de V-B12. Se excluyeron los trastornos de origen no inmunitario. **Fuentes:** el programa informático de atención primaria (MEDORA y SIAP-WIN para consultar datos anteriores al 2009), el Sistema de Información CONCYLIA para obtener datos sobre consumo de medicamentos, y el sistema de registros de pruebas complementarias del hospital de referencia. El diagnóstico se estableció por: 1.º, niveles plasmáticos de V-B12 < 199 pg/ml con la presencia de anticuerpos anticélulas parietales y/o antifactor intrínseco y/o una gastroscopia que confirmaba una gastritis crónica atrófica; 2.º, por los niveles alterados de la hormona estimulante del tiroides y la existencia de anticuerpos antiperoxidasa y/o antitiroglobulina; 3.º, si no era posible la obtención de estos datos, se admitió que el paciente ya estuviera diagnosticado en el medio hospitalario. Periodo de estudio: desde el momento del diagnóstico de la ATI o AP, con un seguimiento periódico de cada paciente, hasta el 31 de diciembre de 2013.

Variabes de estudio: demográficas (edad y sexo), comorbilidad autoinmune (diabetes mellitus tipo 1 y otras enfermedades autoinmunes), consumo de fármacos que alteren los niveles de V-B12 (IBP y la metformina), alteraciones hematológicas relacionadas con la AP y la cronología de aparición de ambas entidades.

Estadística: medidas poblacionales (incidencia y prevalencia), medidas de tendencia central con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para asociarlas: Ji-cuadrado y la t de Student. Se realizó un análisis de regresión logística para identificar aquellos factores de riesgo, expresados en riesgo relativo, que influyan en la coexistencia de ambas entidades (variable dependiente). Nivel de significación $p < 0,05$.

Resultados

La población actual > 65 años del centro de salud es de 5.082 habitantes, el 21,7% del total; un 60,2% son mujeres.

Se identificaron 956 pacientes con ATI, de los cuales el 43,7% (IC95%: 40,6-46,9) eran > 65 años. La prevalencia de ATI es del 8,2% (IC95%: 7,4-8,9). La incidencia anual en los últimos 10 años ha aumentado desde 7,1 a 12,7 casos por cada 1.000 personas > 65 años. La edad media es de 77,6 años, DE = 7,8 (máximo 101 años). Un 83,5% eran mujeres (IC95%: 79,4-87,1). Los años de evolución de la enfermedad oscilaron entre 0 y 49 años, con una media de 17,3 años. El 64,6% (IC95%: 38,9-48,5) de las ATI fueron en forma de hipotiroidismo autoinmune con tratamiento sustitutivo. Setenta y seis ancianos tenían además una AP; el 18,6% (IC95%: 14,8-22,4). Noventa pacientes carecían de datos sobre los niveles de V-B12.

Se identificaron 250 pacientes con déficit de V-B12, 208 con criterios de AP, de los cuales el 80,8% (IC95%: 75,4-86,1) eran > 65 años. La prevalencia de AP es del 3,3% (IC95%: 2,8-3,8). La incidencia anual en los últimos 10 años ha aumentado desde 1,6 a 7,4 casos por cada 1.000 personas > 65 años. La edad media es de 82 años, DE = 7,2 (máximo 100 años); el 57,9% eran mujeres (IC95%: 50,9-64,9). Los años de evolución de la enfermedad oscilaron entre 0 y 55 años, con una media de 11,8 años. El 45,2% (IC95%: 37,7-52,7) tenían también ATI. Veintinueve pacientes carecían de datos tiroideos. En la **tabla 1** se representa la forma en que comenzaron los pacientes con AP.

Cuando coexistían las 2 enfermedades, los pacientes tenían una edad media de 81,7 años DE = 6,7 (máximo 98 años) y el 73% (IC95%: 62,0-84,0) eran mujeres. En la **tabla 2** se representa cronológicamente la forma de presentación de ambas enfermedades.

El 39% (IC95%: 35,1-42,9) consumían de forma crónica IBP y el 12,2% (IC95%: 9,6-14,8) metformina. Los pacientes con ATI que tomaban de forma crónica IBP o metformina tenían el doble de probabilidad de desarrollar una AP con respecto a aquellos que no lo

Tabla 1

Forma de presentación de la anemia perniciosa en los pacientes > 65 años

Parámetro analítico	Frecuencia	%	IC95%
Anemia*	48	28,6	21,8-35,4
Macrocitosis sin anemia	21	12,5	7,5-17,5
Solo déficit de B12	78	46,4	38,9-53,9
Sin datos	21	12,5	7,5-17,5
Total	168	100	

* Sin diferencia estadísticamente significativa (aunque si hubo diferencia clínica a favor de la macrocitosis) entre anemia macrocítica, normocítica o microcítica.

Tabla 2

Cronología de la aparición de la alteración tiroidea de origen inmune y de la anemia perniciosa cuando coexistían ambas entidades en personas > 65 años

Cronología	Frecuencia	%	IC95%
Primero se diagnosticó la alteración tiroidea de origen inmune; después, con un tiempo medio de 8,8 años (DE=8,1), se diagnosticó la anemia perniciosa (rango 1-49 años)	30	39,5	28,5-50,5
Primero se diagnosticó la anemia perniciosa; después, con un tiempo medio de 8,1 años (DE=6,4), se diagnosticó la alteración tiroidea de origen inmune (rango 1-27 años)	16	21	11,8-30,2
Ambas enfermedades fueron diagnosticadas simultáneamente	30	39,5	28,5-50,5
Total	76	100	

tomaban, riesgo relativo = 2 (IC95%: 1,1-3,63); la AP en el grupo de pacientes que tomaban estos fármacos se diagnosticaba 3,3 años antes (IC95% 0,9-5,6 años) con respecto a los que no lo tomaban, sin embargo la diferencia no fue estadísticamente significativa.

En el análisis de regresión logística, las mujeres tienen 6,01 (IC95%: 1,61-22,42) veces más riesgo que los hombres de que la AP preceda a las ATI, independientemente de la edad y de la presencia de otras comorbilidades autoinmunes. La presencia de diabetes mellitus tipo 1 u otras enfermedades autoinmunes fue más frecuente en los pacientes en los que coexistían la ATI y la AP que en los que presentaban cada entidad de forma independiente: 19% versus 3,4% respectivamente, con un riesgo relativo de 4,4 (IC95%: 2,6-7,3).

Discusión

El estudio tiene varias limitaciones. Al ser un estudio de cohortes históricas, el sesgo de memoria al realizar la anamnesis puede distorsionar los años de evolución de la enfermedad, siendo la antigüedad de la ATI o AP en algunos pacientes mayor de la registrada. La ausencia de datos (principalmente con la V-B12) puede subestimar el porcentaje real de la asociación de ambas enfermedades especialmente en los pacientes con ATI, pero no era un trabajo de búsqueda activa de casos, ya que se trataba de un estudio observacional-analítico y no de intervención.

En nuestra serie comprobamos que el 18,6% de los pacientes con ATI tenían también AP, prevalencia inferior al 31% encontrado por otros autores², probablemente en relación con una de las limitaciones de nuestro estudio comentada anteriormente. Por otro lado, el 45% de los pacientes diagnosticados de AP tenían también una ATI, coincidiendo con otras publicaciones^{12,13}. Casi la mitad de los pacientes con déficit de V-B12 comenzaron de forma aislada, sin macrocitosis ni anemia, confirmando los resultados ya referidos por otros autores^{14,15}; y por tanto, las alteraciones hematológicas no son útiles para el diagnóstico precoz de la AP en esta población.

Más de la mitad de los pacientes estaban tomando algún fármaco (IBP o metformina) que interfería en la absorción de la V-B12, interferencia ya descrita en la literatura^{9,10}. En nuestro estudio los pacientes con ATI tenían el doble de probabilidad de desarrollar una AP (y puede que incluso esta aparezca antes) si consumían estos fármacos, lo que indica que estos medicamentos pueden actuar como precipitantes del déficit de V-B12. Pero la falta de datos de V-B12 en los pacientes con ATI aconseja valorar estos resultados con cautela y requiere más investigaciones para llegar a una conclusión.

La coexistencia de las 2 enfermedades era claramente más frecuente en el género femenino (el 73% eran mujeres), en consonancia con lo descrito en la literatura⁶. En cuanto a la temporalidad, nuestros datos muestran que en las mujeres el riesgo de que la AP preceda a las ATI es 6 veces mayor que en los hombres, lo que podría derivar en la recomendación de solicitar anticuerpos anti-tiroideos en este grupo poblacional de alto riesgo, recomendación ya mencionada en otros estudios^{11,12}.

La agregación de enfermedades de causa autoinmune también ha sido descrita anteriormente⁶, contribuyendo nuestro estudio a

cuantificar este riesgo, ya que el hecho de tener una tercera enfermedad autoinmune multiplica por 4 el riesgo de que coexistan ambas enfermedades.

En conclusión, la asociación entre ATI y AP se reafirma en nuestros resultados. Casi la mitad de las ATI y el 80% de las AP se ven en las personas > 65 años. Dos pacientes de cada 10 con ATI desarrollarán una AP y un 45% de las AP tendrán una ATI en un plazo aproximado de 8 años. Por tanto, una buena práctica en atención primaria ante un paciente con ATI o AP podría ser el solicitar en el momento de su diagnóstico la hormona estimulante del tiroides o los niveles de V-B12 según el caso; y si estos fueran normales, sería una medida prudente repetirlos con una periodicidad de al menos cada 5 años o incluso antes si el paciente consume fármacos que interfieren en la absorción de la V-B12 o si padece otra comorbilidad autoinmune.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Morel S, Georges A, Bordenave L, Corcuf JB. Thyroid and gastric autoimmune diseases. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2009;70:55-8.
- Ness-Abramof R, Nabriski DA, Braverman LE, Shilo L, Weiss E, Reshef T, et al. Prevalence and evaluation of B12 deficiency in patients with autoimmune thyroid disease. *Am J Med Sci*. 2006;332:119-22.
- Jabbar A, Yawar A, Waseem S, Islam N, Haque N, Zuberi L, et al. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008;58:258-61.
- Urrutia A, Sacanell E, Marcaro J, Formiga F. Anemia en el anciano. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2010;45:298-300.
- Vázquez-Pedraza MC, Cantón-Álvarez MB, de la Fuente-Hontañón MC, Soloaga-Morales A, Collazos-del Castillo JM, Sertal-Parceró R. El déficit de vitamina B12 y ácido fólico en la población mayor de 65 años: estudio descriptivo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012;47:259-61.
- Perros P, Singh RK, Ludlam CA, Frier BM. Prevalence of pernicious anaemia in patients with type 1 diabetes mellitus and autoimmune thyroid disease. *Diabet Med*. 2000;17:749-51.
- Varghese AI, Varughese GI. Low serum vitamin B12 in older people: The role of alcohol and thyroid status. *Age Ageing*. 2007;36:231-2.
- Lippi G, Montagnana M, Targher G, Salvagno GL, Guidi GC. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*. 2008;336:50-2.
- McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol*. 2009;104 Suppl 2:S5-9.
- Ting RZW, Szeto CC, Chan MHM, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B12 deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med*. 2006;166:1975-9.
- San José Rodríguez AI, Velarde Mayol C, Gómez de Caso Canto JA. Variabilidad de la práctica clínica: calidad de prescripción de los inhibidores de la bomba de protones. *Rev Calid Asist*. 2012;27:182-3.
- Markson JL, Moore JM. Thyroid auto-antibodies in pernicious anaemia. *BMJ*. 1962;2:1352-5.
- Calvo Romero JM. Hipotiroidismo primario autoinmune en pacientes con anemia perniciosa. *Rev Clin Esp*. 2010;6:311-2.
- Schrier SL. Etiology and clinical manifestations of vitamin B12 and folic acid deficiency. UpToDate Last update May. 2014 [consultao 21 May 2014]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contetnts/physiology-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency?>
- den Elzzen WP, van der Weele GM, Gussekloo J, Westendorp RG, Assendelf WJ. Subnormal vitamin B12 concentrations and anaemia in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2010;10:42-9.