

Uso terapéutico del hierro intravenoso en la patología digestiva

SANTIAGO GARCÍA-LÓPEZ^a, FERNANDO GOMOLLÓN^a y M. ÁNGELES ORTEGA-ZAYAS^b

^aServicio de Aparato Digestivo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. ^bServicio de Anestesia. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.



Puntos clave

- La absorción oral del hierro es limitada, incluso si hay déficit global de hierro, y no superará habitualmente los 20 mg/día. Un exceso en el aporte oral puede suponer una menor absorción, incluso si el paciente está en situación de ferropenia.
- El hierro de los depósitos del organismo se libera al *pool* de transporte (hierro ligado a la transferrina), desde donde será captado por los precursores medulares para la eritropoyesis. La velocidad de liberación de este hierro, único disponible para la eritropoyesis, puede limitar la rapidez de la síntesis de la hemoglobina, especialmente si está sobreestimulada.
- El hierro administrado por vía intravenosa ha demostrado firmemente su eficacia en el tratamiento de la anemia ferropénica. En su formulación de hierro sacarosa también ha demostrado su seguridad, en ensayos clínicos y a través de una amplia experiencia en su uso poscomercialización.
- La utilización de los suplementos de hierro oral debería seguir unas recomendaciones básicas: evitar la utilización de dosis altas, mantenerlo el tiempo necesario hasta la recuperación de los depósitos, no sólo de las concentraciones de hemoglobina, y ser administrado tras la comida principal, preferiblemente con un zumo y evitando alimentos que quelen el hierro. No hay evidencia real que confirme la mayor eficacia de las nuevas formulaciones de hierro oral con respecto al sulfato ferroso. Tampoco está demostrado que la tolerancia de estos nuevos preparados alcance relevancia clínica.
- El hierro sacarosa permite un rápido aporte de hierro, inmediatamente disponible para la eritropoyesis, ya que acelera la recuperación de la anemia. En algunos casos concretos es el tratamiento de elección desde el principio: anemia grave, en la que sea aconsejable una rápida recuperación; casos en los que persista la pérdida sanguínea, y en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal con anemia de componente ferropénico y valores de hemoglobina < 10,5 g/dl. En el resto de situaciones está indicado si el hierro oral no se tolera o resulta ineficaz.

La anemia ferropénica afecta, según la Organización Mundial de la Salud, a unos 2.000 millones de personas. Aunque, considerada globalmente, sus causas más importantes son las parasitosis intestinales y la desnutrición, más propias de países en vías de desarrollo, en el mundo desarrollado sigue siendo un trastorno muy común, originado sobre todo por enfermedades ginecológicas o, más frecuentemente, digestivas^{1,2}. Es más, incluso antes de llegar a la anemia se produce una situación de ferropenia, que puede afectar significativamente a la calidad de vida y que es todavía más frecuente. La situación es particularmente compleja en las enfermedades inflamatorias intestinales, especialmente en la enfermedad de Crohn, en la que se pueden dar simultáneamente déficit de absorción con aumento de pérdidas, eritropoyesis ineficaz provocada por el propio proceso inflamatorio e intolerancia a los preparados de hierro oral. El tratamiento adecuado exige un diagnóstico completo, un buen control de la enfermedad de base y, finalmente, reponer los depósitos de hierro del organismo.

Fisiología básica del hierro

El hierro es el oligoelemento más abundante en los seres humanos, cuya función principal, pero no única, es formar parte de la hemoglobina, proteína esencial para el transporte de oxígeno. Sus misiones fisiológicas se deben a su capacidad de donar y aceptar electrones, intercambiando su forma férrica (Fe 3+) y ferrosa (Fe 2+); pero, por el mismo motivo, también puede resultar muy tóxico para los tejidos al intervenir en la formación de radicales libres. Por esto, su metabolismo está muy finamente regulado y prácticamente todo el hierro de nuestro organismo se encuentra unido a proteínas. Por término medio, una dieta occidental contiene entre 15 y 30 mg de hierro, de los que se absorbe entre un 5 y un 10%, es decir, entre 1 y 3 mg/día, sobre todo en el duodeno y el yeyuno proximal. El proceso de absorción es complejo y está estrechamente regulado por al menos 3 mecanismos: *a)* la concentración de hierro oral (un aumento del hierro en la dieta puede, paradójicamente, hacer disminuir su absorción por acumulación de hierro intraenterocitario); *b)* los depósitos sistémicos de hierro (su descenso aumenta la capacidad de absorción, pero sólo dos o tres veces más que normalmente), y *c)* las necesidades eritropoyéticas (al aumentar se estimula la absor-

ción intestinal). El proceso de transporte, utilización y almacenamiento del hierro es, asimismo, muy complejo y su análisis sobrepasa los límites de este artículo. Baste decir que es un sistema que puede sobresaturarse y que la presencia de hierro libre en plasma puede resultar tóxica. El organismo recicla muy eficazmente el hierro, de tal forma que la absorción oral es sólo la necesaria para compensar las pérdidas fisiológicas. Habitualmente, sólo se pierden entre 1 y 3 mg/día, por pérdida celular (uñas, pelo, piel, células intestinales y por vía renal). Estas pérdidas pueden incrementarse de forma considerable en condiciones patológicas, pero el aumento de la absorción intestinal como mecanismo de respuesta sólo consigue paliarlo parcialmente²⁻⁴.

Diagnóstico de la anemia ferropénica y la ferropenia

La anemia ferropénica se caracteriza por ser microcítica, hipocroma y con una intensa anisocitosis, con concentraciones bajas de hierro en sangre, descenso de la saturación de la transferrina y disminución de la ferritina^{2,5}. Sin embargo, el diagnóstico puede complicarse porque: *a)* no en todos los casos hay microcitosis; *b)* la ferritina, un indicador de los depósitos de hierro, es también un reactante de fase aguda, por lo que puede estar "falsamente" normal, y *c)* las causas de la anemia son múltiples y pueden dificultar el proceso diagnóstico, especialmente en entidades complejas, como la enfermedad de Crohn. Por esto pueden requerirse determinaciones del receptor soluble de transferrina, de la vitamina B₁₂, del ácido fólico, de los reactantes de fase aguda y, en ocasiones, de la eritropoyetina, para definir exactamente el perfil de la anemia en algunos pacientes. Distinguir entre la anemia de proceso crónico y la anemia ferropénica no siempre es fácil, pero algunos parámetros pueden ayudarnos (tabla 1)^{2,5,6}.

Tratamiento de la anemia ferropénica

No debemos olvidar que la corrección de la causa es el tratamiento fundamental de la anemia ferropénica, casi siempre es necesario reponer los depósitos de hierro; hay tres opciones: la transfusión de concentrados de hemáties, la administración de suplementos de hierro oral y el tratamiento con hierro por vía intravenosa. La transfusión debe reservarse, dados su coste y riesgos, para las situaciones agudas en las que está comprometida la situación hemodinámica por la anemia. Siempre que sea posible debe utilizarse hierro, del que para aumentar en 1 g/dl la concentración de hemoglobina sérica, el organismo emplea entre 150 y 200 mg.

Tabla 1. Datos analíticos relevantes en el diagnóstico diferencial de la ferropenia; diferencias con la anemia de proceso crónico

	Sideremia	CFT	Hemoglobina	Ferritina	IST (%)	RsT (mg/l)	Eritropoyetina
Ferropenia	↓	↑	N	↓	↓	↑	↑↑
Anemia ferropénica	↓	↑	↓	↓	↓	↑↑	↑↑↑
APC	↓	↓	↓	↑	N	↓ N	↑ (inapropiadamente baja)
APC + Ferropenia	↓	↓	↓	N	N	↑	↑ (inapropiadamente baja)

APC: anemia de proceso crónico; CFT: capacidad de fijación total de hierro; IST: índice de saturación de la transferrina; RsT: receptor soluble de la transferrina.

Tratamiento con hierro por vía oral

Si es factible utilizaremos la vía oral, sobre la que queremos destacar algunos puntos importantes. En primer lugar, aunque es una costumbre extendida su administración en ayunas, con la intención de aumentar su absorción, no hay ninguna evidencia de que sea necesario y sí disminuye significativamente la tolerancia, por lo que parece razonable administrarlo con las comidas. En segundo lugar, se suelen recomendar dosis elevadas, de 2 o 3 comprimidos diarios. Esto no tiene fundamento, puesto que un solo comprimido de Tardyferon® o de Ferrogradumet® (los preparados comercializados de sulfato ferroso) proporciona mucho más hierro del que el intestino es capaz de absorber en un día, y el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción, empeorar la tolerancia al tratamiento e, incluso, ser tóxico directo para el resto de la mucosa intestinal⁷. En tercer lugar, se suelen recomendar otras formulaciones (diversos complejos de hierro y proteínas) como sustitutos de las sales que hemos citado, pero no hay ninguna evidencia (procedente de ensayos controlados) que demuestre que estos preparados son superiores en tolerancia o en respuesta clínica. Estas recomendaciones son especialmente importantes, porque el tratamiento con hierro oral es lento en alcanzar su objetivo y sólo tendremos éxito si conseguimos un buen cumplimiento. Hay que recordar que tras la recuperación de la anemia necesitaremos unos 3 meses para rellenar los depósitos.

Incluso siguiendo estas normas, el hierro oral tiene importantes limitaciones. A menudo, la anemia es grave y necesitamos una respuesta rápida. En otras ocasiones, la tolerancia es mala incluso con las precauciones que hemos recomendado; esto es especialmente frecuente en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Finalmente, en otros pacientes puede no ser eficaz, debido a un problema de absorción, bien sea por enfermedad del duodeno, bien por intervenciones quirúrgicas previas o por persistencia de pérdidas que superen la limitada capacidad de asimilación oral. En estas situaciones de mala tolerancia, mal cumplimiento, ineficacia o urgencia clínica, está plenamente justificada la administración de hierro por vía parenteral.



Tratamiento con hierro por vía parenteral

Las formulaciones iniciales de hierro parenteral presentaban muchos problemas. Los preparados intramusculares, como el hierro sorbitol, producen una marca o tatuaje en el lugar de inyección, son dolorosos, su absorción es irregular y hay informes ocasionales de neoplasias en el lugar de punción. Por todo esto ya no se comercializan en la actualidad. Históricamente fueron apareciendo diferentes preparados de hierro para su administración intravenosa. La diferencia entre ellos estriba sobre todo en su peso molecular, aspecto responsable de sus principales características farmacológicas. Los primeros preparados eran de elevado peso molecular, lo que les confería potencial antigénico, con la consiguiente capacidad de reacciones alérgicas. Por el contrario, tienen elevada estabilidad y liberan lentamente el hierro sólo al sistema fisiológico de transporte, que no se saturará. Los complejos hierro dextrano son captados por el sistema reticuloendotelial mediante fagocitosis. Tras ser degradados, el hierro puede ser devuelto al plasma, desde donde podrá incorporarse a la eritropoyesis. No obstante, este proceso de liberación puede ser bloqueado por los mediadores de la inflamación. Posteriormente, aparecieron complejos de bajo peso molecular, de unión más débil al hierro, que hace que sea liberado rápidamente y captado por varios tipos de proteínas plasmáticas (apoferritina, apo-transferrina y otras). El problema es que su capacidad de transporte puede verse superada y aparecer hierro libre iónico que produce afectación tisular. Es el caso del hierro gluconato o citrato. Las complicaciones que se producían con estas preparaciones hicieron que muchos profesionales fueran reacios a la administración de hierro por vía intravenosa.

La formulación de hierro sacarosa tiene un peso molecular intermedio, lo que le permite mantener una estabilidad importante, liberando el hierro sólo a las proteínas transportadoras fisiológicas, junto con un riesgo muy bajo de reacciones alérgicas por su menor potencial antigénico. Así, los estudios comparativos entre el hierro dextrano y el hierro sacarosa muestran un mejor perfil de seguridad de este último con una tasa de efectos secundarios muy inferior^{8,9}. Se ha comprobado que si la velocidad de la infusión no es superior a 4 mg de hierro por minuto, es muy difícil que se supere la capacidad de fijación de hierro del sistema transportador fisiológico. En estudios que han utilizado hierro marcado con isótopos radiactivos, se aprecia su rápido aclaramiento plasmático y aparece a los 5 minutos de la infusión en los órganos de destino. Esto sugiere que el hierro contenido en el preparado de sacarosa es de muy rápida biodisponibilidad para la eritropoyesis. Su eficacia clínica, con baja toxicidad, se ha confirmado no sólo en ensayos clínicos, sino que existe una experiencia acumulada muy importante, particularmente en pacientes con insuficiencia renal crónica^{10,11}. Los efectos secundarios son poco frecuentes; los más habituales son: sabor de boca amargo o metálico (el más común, que aparece en el 1-10% de las infusiones), quemazón en el lugar de venopunción, dolores de cabeza, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión leve y palpitaciones. Más raramente puede producirse rubor o erupción cutánea, fiebre, broncoespasmo, calambres y dolores musculares. Uno de los efectos secundarios evitables, muy frecuente antes con la utilización de preparados de bajo peso molecular, es el *capillary leak syndrome*. Se debe a la afectación celular de los

capilares por la liberación de hierro iónico. Se evitará infundiendo el hierro sacarosa a un ritmo lento, inferior a los ya referidos 4 mg por minuto. Excepcionalmente, se pueden producir reacciones anafilactoides en casos de administración muy rápida o sobredosis (se estima su frecuencia en una de cada 20.000 dosis), con aparición de edema facial, disnea o hipotensión grave. Las reacciones anafilactoides se basan en un mecanismo distinto de las reacciones anafilácticas, que no conlleva la reacción antígeno-anticuerpo y son consecuencia de la activación directa del sistema histamínico con la degranulación de los mastocitos. Pueden ser dependientes de la dosis. Estas reacciones también se denominan pseudoalérgicas. La aplicación correcta del hierro sacarosa puede disminuir mucho la incidencia de estas reacciones. De hecho, su incidencia se ha estimado en un 0,0046% y en la mayoría de los casos se producen por superar las dosis o la rapidez de administración recomendadas. Clínicamente no es posible diferenciarlas de las reacciones verdaderamente alérgicas o anafilácticas, frecuentes con el hierro dextrano, debidas a la interacción de este producto con anticuerpos frente a él. La unión con el receptor del mastocito producirá su degranulación. Son independientes de la dosis.

Una vez indicado el tratamiento con hierro intravenoso, lo primero que debemos hacer es estimar el déficit de hierro. Podemos calcularlo en función de una fórmula que parte del valor de hemoglobina, depósitos y peso del paciente. Así, programaremos la dosis que administraremos en total (traducida en términos prácticos al número de ampollas de hierro sacarosa a infundir, teniendo en cuenta que cada una contiene 100 mg de hierro elemental) y programando su ritmo/pauta. Una fórmula sencilla viene dada por la siguiente expresión:

Déficit total de hierro (mg) = [peso (kg) x (Hb objetivo-Hb paciente concreto [g/l]) x 0,24] + 500 (depósito aproximado, aunque variable).

Aunque hay diferentes esquemas de administración, exponemos el que se utiliza más habitualmente. En esta pauta cada dosis será siempre de 200 mg (2 viales de Venofer® en 200 ml de suero salino), variando el ritmo de infusión programado según los valores de hemoglobina iniciales y la tolerancia a la anemia. Pueden administrarse hasta un máximo de 3 infusiones por semana (6 ampollas/semana) en casos muy concretos. No obstante, el ritmo habitual, de acuerdo con otros autores de gran experiencia, consiste en la administración de 1-2 infusiones por semana (2 viales = 200 mg, por cada sesión). La forma de administración más aconsejable, la que utilizamos nosotros, es la infusión continua intravenosa con bomba de perfusión, sin superar los 4 mg de hierro por minuto (véase ficha técnica¹²). En la primera dosis que se administra al paciente conviene infundir una dosis de prueba (primeros 25 ml de la solución en 15 minutos). Si no hay problemas, el resto se infundirá al ritmo habitual, en 45-50 minutos. En esta primera infusión se recomienda disponer de adrenalina y corticoides para tratar una eventual reacción alérgica. Tras la infusión el paciente permanecerá al menos una hora en observación, manteniendo un acceso venoso. En general proseguiremos con la administración intravenosa de hierro hasta que los valores de hemoglobina y ferritina se normalicen. Conseguir concentraciones de al menos 12 g/dl de

hemoglobina, preferiblemente por encima de 13 g/dl^{13,14} y de ferritina por encima de 50 µg/l¹⁵ es el objetivo del tratamiento. Para ser fiable, la analítica de comprobación de la eficacia debe realizarse al menos 10 días después de la suspensión del tratamiento, evitando así artefactos en las determinaciones bioquímicas. Si el paciente no responde al tratamiento hay que reconsiderar la etiología de la anemia. En los pacientes con procesos inflamatorios crónicos (especialmente en la enfermedad inflamatoria intestinal), se analizarán los reactantes de fase aguda habituales y el receptor soluble de la transferrina, para poder interpretar mejor el "metabolismo férrico" y la necesidad de otros tratamientos, en especial la eritropoyetina^{16,17}. No obstante, el hierro solo será eficaz en la mayoría de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal¹⁷⁻²⁰ si se controla adecuadamente el proceso inflamatorio.

Agradecimientos

Queremos agradecer a la Dra. Araceli Rubio Martínez, al Dr. José Antonio García Erce, ambos del Servicio de Hematología del Hospital Universitario Miguel Servet, y al Dr. Manuel Muñoz Gómez, del Departamento de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga, su colaboración en este trabajo.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

- Crosby WH. El sistema hematopoyético. En: Berk JE, editor. Bockus Gastroenterology. 4.ª ed. Barcelona: Salvat, 1987, VII; p. 5005-20.
- Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997;314:360-3.
- Andrews NC. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986-95.
- Goodnough LT, Skikne B, Brugnara C. Erythropoietin, iron, and erythropoiesis. *Blood* 2000;96:823-33.
- Vives Corrons JL. Anemia ferropénica y otros trastornos del metabolismo del hierro. En: Hematología Clínica. 4.ª ed. Barcelona: Harcourt, 2001; p. 105-30.
- Muñoz JA, Fernández-Valle MC, Rисуño CE, Jardines R, Chozas N, de Cos C. Papel del receptor de la transferrina en el diagnóstico de las anemias asociadas a procesos crónicos. *Haematologica* (ed. esp.) 2002;87(Suppl 1):325-8.
- Erichsen K, Hausken R, Ulvik J, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated antioxidant status in patients with Crohn Disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:543-8.
- Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000;13:381-4.
- Burns DL, Mascioli EA, Bistrain BR. Parenteral iron dextran therapy: a review. *Nutrition* 1995;11:163-8.
10. Hussein R, Chisht Sh, Naqvi S. Experience of iron saccharate supplementation in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Nephrology* 1998;4:105-8.
11. Monografía de producto Venofer®.
12. Ficha técnica Venofer®. Abril, 2002.
13. ● Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:142-50.
14. ● Oldenburg B, JC Koningberg, GP Van Berge, BS Van Asbeck. Review article: iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;14:429-38.
15. ● Verdon F, B Bunard, Fallab CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anemia women: double blind, randomized, placebo control trial. *BMJ* 2003;326:1124-7.
16. ●● Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996;334:619-23.
17. ● Sandborn W. Erythropoietin for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1997;112:660-1.
18. ●● Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. *Ann Intern Med* 1997;126:782-7.
19. ● Gasché C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-7.
20. ●● Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2382-7.

Bibliografía recomendada

Gasché C, Dejaco C, Waldhoer T, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease, a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;126:782-7.

Este estudio incluye a pacientes con enfermedad de Crohn, con anemia, que no han respondido al tratamiento con hierro oral. Se trata de un estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo en el que se evalúa la eficacia del hierro sacarosa solo o asociado con eritropoyetina. El 75% (15/20) de los pacientes tratados con hierro i.v. solo mostró respuesta al tratamiento y esta tasa aumentó hasta el 95% (18/19) en el grupo de tratamiento combinado. Además, todos los enfermos que no habían respondido al tratamiento con hierro solo respondieron al tratamiento combinado; el único paciente que no respondió inicialmente al tratamiento combinado, lo hizo al aumentar las dosis de eritropoyetina.

Gasché C, Dejaco C, Reinisch W, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999;60:262-7.

En este estudio se evalúa a pacientes con anemia y colitis ulcerosa. Se trata de un estudio abierto, con 2 fases; en la primera se estudia la eficacia del hierro intravenoso solo (definida como incremento de la hemoglobina ≥ 2 g/dl) y, en la segunda fase, la eficacia de añadir eritropoyetina a los pacientes que no habían respondido. El 80% (16/20) de los pacientes mostró respuesta al tratamiento con hierro intravenoso solo. La combinación con eritropoyetina fue muy eficaz en todos los enfermos (4/4) que no habían respondido al tratamiento con hierro intravenoso solo.

Gasche C, Walhoer T, Feichtenschlager T, et al. Of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2382-7.

Este ensayo, multicéntrico y muy amplio, que incluyó a 103 pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, tenía como objetivo principal poner de manifiesto los factores que permiten identificar a los pacientes que responderán al tratamiento con hierro i.v. solo, frente a los que requerirán tratamiento combinado con eritropoyetina. Estos factores son la concentración plasmática de eritropoyetina, receptor soluble de la transferrina y de la transferrina. Muestra, por otra parte, tasas de respuesta al tratamiento con hierro i.v. muy similares a las de los ensayos clínicos previos en cada enfermedad por separado. También, como en los trabajos previos, prácticamente todos los pacientes con anemia respondieron al tratamiento combinado.

Erichsen K, Hausken R, Ulvik J, Svardal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated antioxidant status in patients with Crohn Disease. *Scand J Gastroenterol* 2003;38:543-8.

Este trabajo estudia el efecto de las sales ferrosas en la actividad de la enfermedad de Crohn y el estado antioxidante sérico en 10 pacientes y 10 controles. Con sólo una semana de tratamiento, el índice de actividad de la enfermedad de Crohn tendía a elevarse, con empeoramiento de la diarrea, dolor abdominal y náuseas. Esto no sucedía en los controles. También se deterioró el estado antioxidante plasmático en estos pacientes, al contrario que en los del grupo control, quizá como respuesta al aumento del estrés oxidativo intestinal.

Verdon F, Bunard B, Fallab CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anemia women: double blind, randomized, placebo control trial. *BMJ* 2003;326:1124-7.

Evalúa la respuesta al tratamiento con hierro oral en mujeres con astenia inexplicada, con o sin ferropenia (medida por la ferritina plasmática), todas ellas sin anemia. Es un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participan 156 mujeres para recibir tratamiento con hierro oral o placebo. El resto de datos clínicos que podrían influir en la génesis de anemia eran iguales en ambos grupos. Sólo las mujeres con ferritina < 50 $\mu\text{g/l}$ se beneficiaron del tratamiento y mejoraron su situación subjetiva.