



Revisión de conjunto

Hierro intravenoso

Zoilo Madrazo González^{a,c,*}, Arantxa García Barrasa^{a,c}, Laura Rodríguez Lorenzo^{b,c} y Antoni Rafecas Renau^a

^aServicio de Cirugía General y Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^bServicio de Angiología y Cirugía Vasculard, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

^cMiembros de la AWGE (Anemia Working Group España), Grupo; Multidisciplinar para el Estudio y Manejo Clínico de la Anemia del Paciente Quirúrgico (www.awge.org)

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de febrero de 2009

Aceptado el 20 de mayo de 2009

On-line el 29 de julio de 2009

Palabras clave:

Hierro intravenoso

Ferrotterapia

Anemia

Keywords:

Intravenous iron

Iron therapy

Anaemia

R E S U M E N

El hierro intravenoso representa una medida terapéutica eficaz y segura para corregir la anemia, y constituye una alternativa respecto a la transfusión sanguínea clínicamente demostrada. El presente artículo de revisión resume las principales características de los distintos preparados de hierro parenteral, sus ventajas, indicaciones, dosificación y efectos adversos. Asimismo, se analizan algunos de los principales estudios publicados sobre ferrotterapia parenteral en Cirugía General y especialidades quirúrgicas afines, y se avanzan algunos datos sobre las nuevas formulaciones próximamente disponibles.

© 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intravenous iron

A B S T R A C T

Parenteral iron is a useful and safe therapeutic measure to treat anaemia, and is a proven clinical alternative to blood transfusion. This review article summarises the main characteristics of the different formulations of parenteral iron, their advantages, indications, dosages and adverse effects. Moreover, we analyse some of the most important published articles on parenteral iron therapy in General Surgery and other surgical specialties, as well as providing information about new formulations that will soon be available.

© 2009 AEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La anemia representa una de las enfermedades más frecuentes en la población general (prevalencia del 17 al 63% en la población mayor de 65 años) y una entidad especialmente habitual (del 5 al 80%) en pacientes quirúrgicos¹⁻⁷. Aparte de

las pérdidas sanguíneas perioperatorias, la ferropenia y la anemia por enfermedad crónica (AEC) son las etiologías más frecuentes de la anemia del paciente quirúrgico, y su tratamiento comporta un abordaje multidisciplinario, en el que la ferrotterapia intravenosa desempeña un papel esencial, especialmente como alternativa terapéutica eficaz a la

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: zoiluco@yahoo.es (Z. Madrazo González).

0009-739X/\$ - see front matter © 2009 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.ciresp.2009.05.012

transfusión de sangre alogénica (TSA) (que representa un recurso caro, escaso y asociado a importantes complicaciones y efectos adversos)^{3,8,9}. El uso de hierro parenteral se inició tímidamente en la segunda mitad del siglo xx a raíz de los trabajos de Goetsch et al (1946), Nissim (1947), y Baird y Podmore (1954)^{10,11}. Las progresivas mejoras en el perfil de seguridad y en las tasas de efectos adversos, unidas a su eficacia clínica, posibilitaron la generalización de su uso como arma terapéutica en medicina transfusional¹². En 2002 se comercializó la primera preparación de hierro sacarosa intravenoso en España (Venofer[®], Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.), que permitió cubrir el vacío farmacológico en aquellas situaciones clínicas en las que el hierro oral resulta ineficaz, insuficiente o contraindicado¹³. Hasta esa fecha, tan sólo se disponía de una preparación de hierro intramuscular (hierro sorbitol), una fórmula intravenosa accesible únicamente

como medicación extranjera (hierro gluconato) y una formulación de hierro dextrano cuyo uso se abandonó debido al elevado riesgo de reacciones anafilácticas.

Ventajas e indicaciones del hierro intravenoso

Múltiples ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado una respuesta eritropoyética más rápida y prolongada con hierro parenteral que con suplementos orales^{2,14}. Globalmente, el hierro intravenoso resulta superior en términos de eficacia, tolerancia, efecto predecible y mejoría más rápida de la calidad de vida de los pacientes en comparación con los suplementos ferrosos orales². Asimismo, la administración de hierro parenteral posibilita una recuperación funcional más rápida y reduce el riesgo de readmisiones hospitalarias¹⁵. Los preparados intravenosos solventarían los problemas de intolerancia, malabsorción, lentitud de efecto y abandono del tratamiento asociados al hierro oral¹⁶. Por otro lado, el déficit funcional de hierro (DFH) —asociado a la AEC— no puede corregirse eficazmente con hierro oral (debido a la inhibición de la absorción intestinal y de la liberación macrofágica de hierro), pero responde favorablemente a la administración de hierro intravenoso^{1,15}. Las posibles indicaciones de hierro intravenoso en la actualidad quedan reflejadas en la [tabla 1](#)^{1,13,16-22}.

Tabla 1 – Indicaciones del hierro intravenoso

- Intolerancia o incumplimiento de la ferrotterapia oral
- Respuesta parcial o ausente de la ferrotterapia oral
- Malabsorción intestinal
 - EII
 - Cirugía gastrointestinal previa
- Ulcus péptico
- Hemorragia activa
- Privación postoperatoria de la dieta oral
- Anemia perioperatoria
- Programas de autotransfusión
- DFH
- ESA
- Anemia en paciente nefrológico
- Anemia asociada a neoplasias o a quimioterapia
- Anemia durante el embarazo o el puerperio
- Anemia e insuficiencia cardíaca*
- Síndrome de anemia cardiorrenal*
- Síndrome de piernas inquietas*

DFH: déficit funcional de hierro; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ESA: tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

* Escasa experiencia clínica o resultados disponibles contradictorios.

Formulaciones del hierro intravenoso: tipos y mecanismos de acción

Hay distintas formulaciones de hierro intravenoso en el mercado, con diferencias en sus características físicas y bioquímicas (peso molecular, estabilidad del complejo, cinética de degradación), perfil de seguridad (toxicidad aguda, riesgo de anafilaxia) y dosificación (dosis máxima, necesidad de dosis de prueba, tiempo de infusión, posibilidad de bolo intravenoso)². Los preparados disponibles son hierro dextrano de alto peso molecular, hierro dextrano de bajo peso molecular, hierro gluconato, hierro sacarosa y hierro carboximaltosa ([tabla 2](#))^{2,12,23}. En España, actualmente sólo están comercializados Venofer[®], Feriv[®], Hierro Sacarosa Normon[®] (hierro sacarosa) y Cosmofer[®] (hierro dextrano de bajo peso molecular). Nuevas preparaciones de hierro parenteral, como

Tabla 2 – Preparados del hierro parenteral

Molécula	Nombre comercial	Laboratorio
Hierro dextrano (alto Pm)	Dexferrum [®]	American Regent Laboratories Inc.
Hierro dextrano (bajo Pm)	INFeD [®]	Watson Pharma Inc.
	Cosmofer [®]	Pharmacocosmos A/S
Hierro gluconato	Ferilecit [®]	Watson Pharma Inc.
Hierro sacarosa	Venofer [®]	Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.
	Feriv [®]	GES Genéricos Españoles
	Normon [®]	Laboratorios Normon S.A.*
Hierro carboximaltosa	Ferinject [®]	Vifor Int.*
	Injectafer [®]	American Regent Laboratories Inc.

Pm: peso molecular.

* Próxima comercialización en España.

Ferumoxyl[®] (AMAG Pharmaceuticals) —nanopartículas de óxido de hierro— o Iron-HES —suspensión coloidal de oxihidróxido férrico recubierto de hidroxietil almidón—, han demostrado su eficacia y su seguridad en varios ECA (fase III) en pacientes con insuficiencia renal crónica y anemia²⁴⁻²⁶. Todas las preparaciones de hierro intravenoso están formadas por un núcleo central (*core*) de hierro elemental recubierto por una capa glucídica que estabiliza el complejo y ralentiza la liberación del hierro. Los distintos preparados difieren en el tamaño del núcleo férrico y la identidad y densidad de la cubierta de carbohidratos^{12,27}. El peso molecular del complejo, reflejo del tamaño del núcleo y su cubierta, determina su velocidad de degradación, y ésta, a su vez, condiciona la dosis para administrar y el ritmo de infusión²⁶⁻²⁸. Una dosis excesiva de hierro intravenoso podría implicar una liberación acelerada del hierro elemental del complejo y sobresaturar la capacidad de unión de la transferrina plasmática, con posibilidad de reacciones anafilactoides por exceso de «hierro libre»^{26,27,29}. Tras su administración intravenosa (en forma de bolo o perfusión), los complejos hierro-carbohidrato se mezclan con el plasma y los macrófagos del sistema reticuloendotelial (SRE) del bazo, el hígado y la médula ósea los fagocitan a través del receptor de superficie transportador de metales divalentes o DMT1²⁶. Dentro del fagocito, el hierro se libera del complejo con 2 posibles rutas: incorporación al depósito intracelular (unido a la ferritina) o liberación plasmática a un ritmo variable para unirse a la transferrina, disponible así para la eritropoyesis^{12,15}. El hígado aclara los carbohidratos. La tasa de transferencia al plasma es más rápida y completa en casos de ferropenia que en situaciones de DFH. En algunos preparados de hierro intravenoso, como el hierro sacarosa, una pequeña fracción del producto (del 4 al 5%) pasa directamente a la transferrina plasmática, lo que resulta rápidamente disponible para la eritropoyesis^{14,23,30-32}. El hierro sacarosa (hidróxido férrico-sacarosa, semivida plasmática de 5 a 6 h), debido a su peso molecular (34-60 kDa) y a la alta hidrosolubilidad, posee una rápida difusión tisular y una elevada biodisponibilidad, lo que resulta especialmente eficaz en la donación de hierro directamente a los precursores eritroides medulares²⁰.

Dosificación del hierro intravenoso

El hierro intravenoso posee una rápida biodisponibilidad para la eritropoyesis y acelera la recuperación de la anemia³³. El incremento estimado de la hemoglobina es aproximadamente de 1 g/dl por cada 150 a 200 mg de hierro intravenoso administrado. Su efecto eritropoyético se manifiesta a partir del 7.º al 10.º día de tratamiento, y se consigue una respuesta positiva (incremento de hemoglobina ≥ 2 g/dl) en 2 a 4 semanas^{2,34}. La administración de hierro intravenoso consigue concentraciones máximas plasmáticas de hierro a los 10 min, incorporación de hierro a la médula ósea en menos de una hora y una tasa de utilización para la eritropoyesis del 59 al 99% a las 4 semanas (hierro sacarosa)^{29,35,36}. La dosis de hierro necesaria para corregir el déficit, con el objetivo de restablecer las concentraciones de hemoglobina y reponer los depósitos biológicos, debe calcularse de forma individualizada (mg de hierro elemental) en función del peso del

paciente y de la concentración plasmática de hemoglobina mediante la fórmula clásica de Ganzoni: déficit de hierro (mg) = peso (kg) \times [hemoglobina «diana» (g/dl) - hemoglobina actual (g/dl)] $\times 2,4 + 500$ ^{31-33,37}. La rápida liberación del hierro administrado limita la dosis máxima que podría aportarse en una sola administración²³. Sin embargo, hay pocos datos sobre la dosificación más óptima y segura, con múltiples regímenes de administración publicados (dosis de 20 a 500 mg, únicas o repetidas, en bolo o perfusión)^{23,38-41}. Así, Chandler et al comprobaron la seguridad de dosis de 200 mg y de 300 mg de hierro sacarosa perfundido en 250 ml de suero salino en 2 h, en 189 pacientes nefrópatas²³. Bisbe et al confirmaron la eficacia de la administración preoperatoria de 200 mg de hierro sacarosa diluidos en 200 ml de suero salino en 30 min, una a 3 veces por semana, en 27 pacientes candidatos a cirugía ortopédica mayor¹. Una de las pautas más empleadas consiste en 100 a 200 mg por dosis, con un máximo de 600 mg/semana, diluido en 100 a 250 ml de suero fisiológico y perfundido en 20 a 30 min^{40,42}. Hay experiencia clínica con hierro intravenoso en altas dosis e incluso en monodosis (*total dose infusion*), con dosis variables de 1.000 a 3.750 mg, que permitiría disminuir el número de dosis y simplificar así notablemente su administración, con pocos efectos adversos asociados^{17,19,33,38,39,43-45}. Blaustein et al comprobaron la seguridad y la eficacia de un régimen de 2 dosis de 500 mg de hierro sacarosa diluido en 250 ml de suero salino en 3 h, en 2 días consecutivos, en un estudio prospectivo en 107 pacientes nefrópatas, con incrementos significativos de los valores del índice de saturación de transferrina (IST) y ferritina y una tasa de efectos adversos atribuibles al tratamiento del 1,8%³⁹. Schröder et al confirmaron la seguridad de una dosis única máxima de 500 mg de hierro sacarosa perfundido en 250 ml de suero salino en 3,5 h en 31 pacientes con anemia ferropénica de origen digestivo, con una tasa de efectos adversos del 6,5% (todos éstos leves y transitorios)³⁸. Algunos estudios han empleado regímenes de perfusión más lentos en un intento de reducir las tasas de efectos adversos^{23,39}.

Efectos adversos del hierro intravenoso

Los efectos secundarios clásicamente descritos de los preparados de hierro parenteral son cefalea, urticaria o prurito, dolor torácico, lumbalgia, sabor metálico, artromialgias, temblor, náuseas y vómitos, diarrea, epigastralgia, edemas periféricos, hipotensión, bradicardia, proteinuria y otras reacciones anafilactoides (atribuidas a la presencia de hierro libre) o anafilácticas (sólo descritas con hierro dextrano)^{32,46}. Algunos estudios experimentales y modelos animales indican que un tratamiento excesivo con hierro parenteral podría generar citotoxicidad, estrés oxidativo, disfunción neutrofílica, e incluso, promover la aterosclerosis^{41,46,47}. Globalmente, la prevalencia de efectos adversos graves asociada al hierro intravenoso es muy baja, en torno a 2,2-5 casos/millón de dosis (mortalidad estimada de 0,3 a 0,4 casos/millón), inferior a la descrita con el uso de TSA, en que la prevalencia de efectos adversos graves es superior a 10 casos/millón de dosis (mortalidad de 4 casos/millón)^{8,15,48}. Los nuevos preparados de hierro intravenoso comportan menos efectos adversos

(<0,5%) que sus predecesores (como el hierro dextrano de alto peso molecular, actualmente obsoleto debido al riesgo potencial de anafilaxia mediada por anticuerpos y de mortalidad), y actualmente representan preparaciones muy eficaces y seguras^{12,15,41,48-51}. En la actualidad se considera al hierro sacarosa la formulación de hierro parenteral más segura, seguida del hierro gluconato⁵⁰. El uso de hierro intravenoso está contraindicado en anemias con depósitos férricos totalmente completos, indicios de sobrecarga férrica y primer trimestre de embarazo. A pesar de que ningún estudio en humanos ha demostrado un incremento significativo en el riesgo de infecciones (o progresión neoplásica) con la administración de hierro intravenoso, debe emplearse con prudencia en casos de infección aguda o crónica^{12,41,46,52}. Se recomienda detener el tratamiento durante los episodios de bacteriemia. En pacientes con infección crónica activa deben sopesarse los potenciales riesgos y beneficios, y considerar la relevancia de la AEC asociada (subsanaible únicamente con feroterapia parenteral). Durante la administración de hierro parenteral resulta relativamente frecuente un incremento leve y transitorio de los valores de alanina-aminotransferasa (menos del 10% de los casos) o de aspartato-aminotransferasa, gammaglutamil transpeptidasa y lactatodeshidrogenasa (menos del 1%). Según la ficha técnica de algunos preparados, la elevación de las aminotransferasas 3 veces por encima de los valores normales es una contraindicación para su administración. Aunque el hierro parenteral podría contribuir al daño hepatocelular en pacientes con el virus de la hepatitis C (VHC), algunos estudios confirman que su administración controlada (concretamente, en pacientes con VHC en hemodiálisis) representa una medida eficaz y segura en la corrección de la anemia^{53,54}. Por último, debe evitarse la administración de hierro parenteral en pacientes con insuficiencia hepática en que la sobrecarga férrica es un factor desencadenante, como la hemocromatosis o la porfiria cutánea tarda.

Estudios sobre el hierro intravenoso

Un gran número de trabajos han demostrado la eficacia clínica del hierro intravenoso en términos de recuperación de las cifras de hemoglobina, reducción de TSA perioperatoria, reducción de infección y complicaciones postoperatorias, estancia hospitalaria y mortalidad^{1,3,8,13-15,30,34,55-59}. Asimismo, el uso de hierro intravenoso, asociado o no a ESA (*erythropoiesis stimulating agents* 'agentes estimuladores de la eritropoyesis'), resulta especialmente eficaz en el tratamiento de la anemia preoperatoria en pacientes candidatos a cirugía programada, incluidos los programas de autotransfusión^{1,13,27,60}. Numerosas series confirman el papel del hierro intravenoso, asociado o no a ESA, como parte imprescindible del tratamiento de la anemia en pacientes neoplásicos, enfermos nefrológicos y pacientes en tratamiento quimioterapéutico, con mejorías significativas en las concentraciones de hemoglobina, tasa de TSA, respuesta hematopoyética, efectos adversos y calidad de vida^{12,30,32,61-66}. La mayoría de los estudios sobre feroterapia intravenosa publicados analizan criterios de valoración similares: el número y la proporción de pacientes que alcanzan las concentraciones «diana»

de hemoglobina (habitualmente de 14 a 15 g/dl o de 11 a 12 g/dl en pacientes nefrológicos y en pacientes oncológicos), IST (≥ 20 o al 50%) y ferritina ($\geq 100 \mu\text{g/l}$); el número y la proporción de los pacientes que presentan una respuesta eritropoyética positiva (incremento de hemoglobina $\geq 2 \text{ g/dl}$) y el tiempo medio necesario para alcanzarla; los picos máximos de hemoglobina, ferritina e IST y los tiempos necesarios para alcanzarlos; el número y la proporción de pacientes que precisan TSA perioperatorios y el índice transfusional, así como el porcentaje de abandonos y efectos secundarios leves frente a los efectos secundarios graves^{19,37,55}. Para monitorizar la respuesta a la administración de hierro intravenoso deben solicitarse hemogramas y determinaciones ferrocínicas seriadas.

Estudios con hierro intravenoso en Cirugía General

Múltiples estudios han confirmado la eficacia del hierro intravenoso, asociado o no a ESA, en la corrección de la anemia preoperatoria y postoperatoria en enfermos candidatos a cirugía gastrointestinal^{13,58,60}. El estudio de Kosmadakis et al (ECA, n = 63 casos) demostró la eficacia de la administración diaria de hierro sacarosa intravenoso (100 mg/día) y de epoetina alfa subcutánea (300 U/kg/día) durante 14 días perioperatorios (7 días antes y 7 días después de la intervención) en pacientes candidatos a cirugía oncológica gastrointestinal (el 79% colorrectal y el 21% gástrica), con mejorías significativas en concentraciones de la hemoglobina pre y postoperatorias, disminución de la necesidad de TSA intraoperatoria (el 29% en el grupo de tratamiento frente al 59% en el grupo control, p = 0,02) y postoperatoria (el 3 frente al 28%, p = 0,001), reducción de las complicaciones postoperatorias (el 13 frente al 41%, p = 0,02), estancia hospitalaria (10 días frente a 13 días, p = 0,02) y mayor supervivencia al año (el 81 frente al 59%, p = 0,04)⁵⁸. Braga et al demostraron la eficacia de la combinación preoperatoria de gluconato férrico intravenoso (125 mg/día durante 15 días) y rHuEPO (*recombinant human erythropoietin* 'eritropoyetina humana recombinante') (400 U/kg, dividido en 4 dosis cada 4 días) en términos de incremento del valor preoperatorio de hemoglobina (incremento medio de 2,2 g/dl) en 20 pacientes afectados de neoplasia gastrointestinal y candidatos a cirugía electiva⁶⁷. Tsuji et al (ECA, n = 10 casos) demostraron la eficacia de la combinación perioperatoria diaria (desde el 7.º día preoperatorio hasta el 14.º día postoperatorio) de rHuEPO (200 U/kg/día) y hierro intravenoso (40 mg/día) en la prevención de la anemia postoperatoria y en la reducción de las necesidades de TSA tras gastrectomía por neoplasia gástrica⁵⁹.

Estudios con hierro intravenoso en otras especialidades médicas y quirúrgicas

Desde 1998, el hierro parenteral se ha convertido en parte del tratamiento estándar de los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis^{18,62}. Múltiples estudios han demostrado la superioridad del hierro parenteral frente al hierro oral en pacientes en régimen de tratamiento sustitutivo renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal continua) o estado prediálisis, con incrementos significativos en las concentraciones de hemoglobina, ferritina, IST y la tasa de

reducción de las dosis necesarias de rHuEPO^{32,49,68-70}. La seguridad del hierro sacarosa también se ha confirmado en este grupo de pacientes en múltiples ensayos^{24,51,66,71}. Varios trabajos han confirmado la seguridad y la eficacia del hierro parenteral en el tratamiento de la anemia ferropénica durante el embarazo⁵⁷. Así, Al-Momen et al demostraron que la administración diaria de 200 mg de hierro sacarosa resultaba superior en términos de concentraciones de hemoglobina alcanzadas (12,8 g/dl frente a 11 g/dl), valores de ferritina y rapidez de acción (concentración máxima de hemoglobina alcanzado en 6,9 semanas frente a 14,9 semanas) en comparación con un régimen estándar de sulfato ferroso oral⁷². Perewusnyk et al documentaron el perfil de seguridad del hierro sacarosa (tasa de reacciones adversas del 0,36%) en la anemia asociada al embarazo⁵⁷. Van Wyck et al demostraron en un ECA con 352 pacientes una respuesta más rápida, eficaz y mejor tolerancia con hierro carboximaltosa intravenoso (dosis máxima de 1.000 mg/semana) en comparación con sulfato ferroso oral (325 mg/8 h) en el tratamiento de la anemia puerperal⁵⁵. Los trabajos de Breyman et al y Seid et al confirman en sendos ECA, con 349 y 291 casos respectivamente, la eficacia, la seguridad y la tolerancia del hierro carboximaltosa (máximo de 1.000 mg/semana) en comparación con el sulfato ferroso oral en el tratamiento de la anemia puerperal, pues acortan el tiempo de respuesta y mejoran la tolerancia digestiva^{56,73}. Asimismo, varios estudios confirman la seguridad y la eficacia del hierro sacarosa en la corrección de la anemia ferropénica en la población pediátrica⁷⁴. Gasche et al evaluaron en un ensayo clínico (n = 40 pacientes) la eficacia de la administración periódica de hierro intravenoso (hierro sacarosa, 200 mg/dosis), solo o combinado con ESA, en el tratamiento de la anemia de la enfermedad de Crohn refractaria a hierro oral. La mayoría de los pacientes (el 75% en el grupo sin rHuEPO y el 95% en el grupo que recibió rHuEPO) respondió satisfactoriamente al hierro parenteral; el incremento de la hemoglobina se asoció a cambios positivos en las escalas de calidad de vida e índice de actividad de la enfermedad. Los autores concluyeron que el hierro sacarosa es el tratamiento de elección en pacientes que no responden o que no toleran la ferrotterapia oral y que la coadministración de ESA desempeñaría un papel secundario⁷⁵. Gasche et al demostraron en otro estudio multicéntrico la eficacia del hierro sacarosa (dosis total media de 1,2 g) en 103 casos de anemia grave asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con una respuesta satisfactoria del 65% y una respuesta parcial del 35%⁷⁶. El estudio retrospectivo de Bodemar et al comprobó la eficacia y la seguridad del hierro sacarosa en 61 pacientes afectados de EII y anemia e intolerancia previa a la ferrotterapia oral (32 pacientes con enfermedad de Crohn y 29 enfermos con colitis ulcerosa); la tasa de respuesta satisfactoria fue del 91% a las 12 semanas⁷⁷. Kulnigg et al comprobaron en un ECA multicéntrico la eficacia y la seguridad del hierro carboximaltosa intravenoso en comparación con el hierro oral en 200 casos de anemia ferropénica asociada a EII (déficit medio estimado de 1.405 mg en el grupo de hierro parenteral). El régimen empleado fue hierro carboximaltosa (1.000 mg/semana) frente a sulfato ferroso oral (200 mg/día); los resultados del estudio mostraron un incremento medio de las cifras de hemoglobina y perfil de seguridad similares, pero con mayor

rapidez de acción e incremento de los valores de ferritina en el grupo de hierro parenteral³⁷. La administración perioperatoria de hierro intravenoso (con o sin ESA asociados) ha demostrado una reducción de TSA y complicaciones postoperatorias, especialmente infecciones, en cirugía ortopédica en múltiples estudios^{14,34,42,78-80}. Asimismo, la combinación de ferrotterapia y ESA incrementa la eficacia de los programas de donación autóloga de sangre en Traumatología y Ortopedia y Ginecología⁸¹. La anemia relacionada con neoplasias, asociada a una disminución en la calidad de vida y peor pronóstico, precisa en ocasiones de un tratamiento multimodal para su corrección (ESA, hierro oral, hierro parenteral, TSA, etc.)¹⁸. El estudio multicéntrico de Auerbach et al (ECA, n = 157 pacientes afectados de anemia relacionada con quimioterapia en tratamiento con ESA) demostró la superioridad del cotratamiento con hierro intravenoso (hierro dextrano) respecto a hierro oral y a la ausencia de ferrotterapia en términos de respuesta eritropoyética (el 68% con hierro parenteral frente al 36% con hierro oral y el 25% sin ferrotterapia) y mejoría en la calidad de vida de los pacientes^{32,65}. El estudio de Pedrazzoli et al sobre 149 pacientes afectados de anemia por quimioterapia confirmó la eficacia de la combinación de hierro parenteral (gluconato férrico 125 mg/semana) y darbepoetina alfa en términos de respuesta hematopoyética⁶³. Un ECA multicéntrico sobre 396 pacientes neoplásicos con anemia confirmó la superioridad de la combinación de hierro parenteral y darbepoetina sobre el uso aislado de darbepoetina (respuesta hematopoyética en el 86 frente al 73% en el grupo control, p = 0,01; y necesidad de TSA del 9 frente al 20%, p = 0,005)⁸².

Hierro carboximaltosa

El hierro carboximaltosa (HCM) es una nueva preparación isoosmolar de hierro trivalente parenteral (50 mg de hierro férrico/ml) diseñada para poder administrarse rápidamente en grandes dosis, lo que reduce la necesidad de múltiples infusiones, con un óptimo perfil de seguridad y tolerancia^{37,55}. Resulta especialmente útil en pacientes con anemia ferropénica con intolerancia al hierro oral o en enfermos que precisan una rápida reposición de los depósitos de hierro (próximamente se iniciará la comercialización de esta molécula en España bajo el nombre de Ferinject[®], Vifor Int./Grupo J.Uriach S.A.)⁵⁶. El HCM puede administrarse en dosis de hasta 1.000 mg/semana a una velocidad de infusión muy superior a otros preparados de hierro parenteral: en forma de bolo intravenoso de hasta 200 mg/día (máximo: 3 administraciones por semana) o mediante perfusión máxima de 1.000 mg/semana (de 300 a 400 mg diluidos en 100 ml de suero salino lo 0,9% en 6 min o de 500 a 1.000 mg diluidos en 250 ml de suero salino en 15 min)^{37,38,55}. Debido a su perfil de seguridad y rapidez de administración (no precisa dosis inicial de prueba), resulta útil tanto en pacientes ingresados como en pacientes ambulatorios⁵⁶. Tras su administración se obtienen concentraciones máximas de hierro en plasma en aproximadamente una hora (semivida plasmática de 7 a 12 h) y el SRE del bazo, hígado y médula ósea lo capta rápidamente. Estudios de tomografía por emisión de positrones y hierro radiomarcado han demostrado que los hematíes emplean del 61 al 99% del

HCM administrado; estos valores se incrementan en caso de ferropenia. Diversos estudios en anemia puerperal, hemorragia uterina, pacientes en hemodiálisis o anemia en EII han corroborado la eficacia y la seguridad del HCM, pues se incrementan rápidamente las cifras de hemoglobina y se rellenan los depósitos biológicos de hierro con pocos efectos secundarios de forma mucho más rápida que con la administración de hierro oral^{37,55,56,73}. El HCM comporta importantes ventajas frente a otros preparados de hierro intravenoso disponibles, por lo que representará una valiosa arma terapéutica en el tratamiento de la anemia.

BIBLIOGRAFÍA

- Bisbe E, Rodríguez C, Ruiz A, Sáez M, Castillo J, Santiveri X. Uso preoperatorio de hierro endovenoso. Una nueva terapéutica en medicina transfusional. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2005;52:536-40.
- Gasche C, Berstad A, Befrits R, Beglinger C, Dignass A, Erichsen K, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1545-53.
- Muñoz M, Breymann C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang.* 2008;94:172-83.
- Gaskell H, Derry S, Andrew Moore R, McQuay HJ. Prevalence of anaemia in older persons: Systematic review. *BMC Geriatr.* 2008;8:1.
- Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol.* 2008;45:210-7.
- Dong X, Mendes de León C, Artz A, Tang Y, Shah R, Evans D. A population-based study of hemoglobin, race, and mortality in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2008;63:873-8.
- Landi F, Russo A, Danese P, Liperoti R, Barillaro C, Bernabei R, et al. Anemia status, hemoglobin concentration, and mortality in nursing home older residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2007;8:322-7.
- Beris P, Muñoz M, García-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: Consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth.* 2008;100:599-604.
- Bates I, Chapotera GK, McKew S, Van den Broek N. Maternal mortality in sub-Saharan Africa: The contribution of ineffective blood transfusion services. *BJOG.* 2008;115:1331-9.
- Nissim JA, Robson JM. Preparation and standardization of saccharated iron oxide for intravenous administration. *Lancet.* 1949;1:686-9.
- Baird IM, Podmore DA. Intramuscular iron therapy in iron-deficiency anaemia. *Lancet.* 1954;267:942-6.
- Auerbach M, Coyne D, Ballard H. Intravenous iron: From anathema to standard of care. *Am J Hematol.* 2008;83:580-8.
- Serrablo A, Urbieto E, Carcelén-Andrés J, Ruiz J, Rodrigo J, Izuel M, et al. Hierro por vía intravenosa en cirugía general. *Cir Esp.* 2005;78:195-7.
- Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, Seifert B, Spahn DR. Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: Efficacy and limits: A prospective study. *Anesthesiology.* 2007;107:923-7.
- Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: A pilot study. *Transfusion.* 2004;44:1447-52.
- De la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:285-93.
- Lee DT, Robinson SC. Single total-dose intravenous infusion of iron-dextran. *Can Med Assoc J.* 1967;97:377-9.
- Auerbach M, Ballard H. Intravenous iron in oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2008;6:585-92.
- Novak JE, Szczech LA. Triumph and tragedy: Anemia management in chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17:580-8.
- Okonko DO, Grzeslo A, Witkowski T, Mandal AK, Slater RM, Roughton M, et al. Effect of intravenous iron sucrose on exercise tolerance in anemic and non anemic patients with symptomatic chronic heart failure and iron deficiency FER-RIC-HF: A randomized, controlled, observer-blinded trial. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:103-12.
- Zilberman M, Silverberg DS, Schwartz D, Oksenberg A. Restless Legs Syndrome (RLS) in anemic patients with Congestive Heart Failure and Chronic Renal Failure: Lack of effect of anemia treatment. *Int J Cardiol.* En prensa 2009.
- Mak G, Murphy NF, McDonald K. Anemia in heart failure: To treat or not to treat?. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2008;10:455-64.
- Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: Establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis.* 2001;38:988-91.
- Spinowitz BS, Kausz AT, Baptista J, Noble SD, Sothnathan R, Bernardo MV, et al. Ferumoxytol for treating iron deficiency anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19:1599-605.
- Singh A, Patel T, Hertel J, Bernardo M, Kausz A, Brenner L. Safety of ferumoxytol in patients with anemia and CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;52:907-15.
- Kernes N, Scheiber-Mojdehkar B, Landgraf G, Goldenberg H, Sturm B. Iron availability and complex stability of iron hydroxyethyl starch and iron dextran a comparative in vitro study with liver cells and macrophages. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:2824-30.
- Muñoz M, Leal-Noval SR, García-Erce JA, Naveira E. Prevalencia y tratamiento de la anemia en el paciente crítico. *Med Intensiva.* 2007;31:388-98.
- Van Wyck DB, Danielson BG, Aronoff GR. Making sense: A scientific approach to intravenous iron therapy. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:S91-2.
- Muñoz Gómez M, Campos Garríguez A, García Erce JA, Ramírez Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. *Nefrología.* 2005;25:9-19.
- Henry DH. The role of intravenous iron in cancer-related anemia. *Oncology (Williston Park).* 2006;20:21-4.
- Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M. Efficacy of intravenous iron sucrose administration for correcting preoperative anemia in patients scheduled for major orthopedic surgery. *Anesthesiology.* 2008;109:151-2.
- Padullés N, Sala F, Mendarte L, Monterde J. Fisiopatología del hierro. Criterios de indicación de hierro parenteral, disponibilidad y pautas de administración. Revisión de la situación actual. *Pharmaceutical Care España.* 2006;8:199-252.
- Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970;100:301-3.
- Cuenca J, García-Erce JA, Martínez AA, Solano VM, Molina J, Muñoz M. Role of parenteral iron in the management of anaemia in the elderly patient undergoing displaced sub-capital hip fracture repair: Preliminary data. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005;125:342-7.
- Beshara S, Sörensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Långström B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of ⁵²Fe/⁵⁹Fe-labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol.* 2003;120:853-9.

36. Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, Lubberink M, Tolmachev V, Valind S, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of iron (III) hydroxide-sucrose complex in anaemic patients: A study using positron emission tomography. *Br J Haematol*. 1999;104:296-302.
37. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: The ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1182-92.
38. Schröder O, Schrott M, Blumenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004;42:663-7.
39. Blaustein DA, Schwenk MH, Chattopadhyay J, Singh H, Daoui R, Gadh R, et al. The safety and efficacy of an accelerated iron sucrose dosing regimen in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2003:S72-7.
40. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190-7.
41. Nissenson AR, Charytan C. Controversies in iron management. *Kidney Int Suppl*. 2003:S64-71.
42. Izuel-Rami M, Cuenca Espiérrez J, García-Erce JA, Gómez-Barrera M, Carcelén Andrés J, Rabanaque Hernández MJ. Efectividad de distintas pautas de tratamiento de la anemia perioperatoria en pacientes ancianos con fractura de cadera. *Farm Hosp*. 2005;29:250-7.
43. Reynoso-Gómez E, Salinas-Rojas V, Lazo-Langner A. Eficacia y seguridad de la infusión total de hierro en el tratamiento de la anemia ferropriva en adultos no gestantes. *Rev Invest Clin*. 2002;54:12-20.
44. Patel KM, Tulloch JA. Total dose imferon (iron-dextran complex) infusion therapy in severe hookworm anaemia. *Br Med J*. 1967;2:605-7.
45. Ayub R, Tariq N, Adil MM, Iqbal M, Junaid A, Jaferry T. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18:424-7.
46. Aronoff GR. Safety of intravenous iron in clinical practice: Implications for anemia management protocols. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:S99-S106.
47. Drüeke TB, Massy ZA. Intravenous iron: How much is too much?. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16:2833-5.
48. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378-82.
49. Yee J, Besarab A. Iron sucrose: The oldest iron therapy becomes new. *Am J Kidney Dis*. 2002;40:1111-21.
50. Leal R, Alberca I, Asuero MS, Bóveda JL, Carpio N, Contreras E, et al. Documento «Sevilla» de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. *Med Clin (Barc)*. 2006;127:3-20.
51. Schaefer L, Schaefer RM. A primer on iron therapy. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22:2429-31.
52. Torres S, Kuo YH, Morris K, Neibert R, Holtz JB, Davis JM. Intravenous iron following cardiac surgery does not increase the infection rate. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7:361-6.
53. Ozdemir A, Yalinbaş B, Selamet U, Eres M, Murat B, Gürsu RU, et al. Relationship between iron replacement and hepatic functions in hepatitis C virus-positive chronic haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)*. 2005;10:433-7.
54. Kurihara I, Saito T. Significance of parenteral iron administration for HCV-positive hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*. 2002;44:389-95.
55. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2007;110:267-78.
56. Breymann C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008;101:67-73.
57. Perewusnyk G, Huch R, Huch A, Breymann C. Parenteral iron therapy in obstetrics: 8 years experience with iron-sucrose complex. *Br J Nutr*. 2002;88:3-10.
58. Kosmadakis N, Messaris E, Maris A, Katsaragakis S, Leandros E, Konstadoulakis MM, et al. Perioperative erythropoietin administration in patients with gastrointestinal tract cancer: Prospective randomized double-blind study. *Ann Surg*. 2003;237:417-21.
59. Tsuji Y, Kambayashi J, Shiba E, Sakon M, Kawasaki T, Mori T. Effect of recombinant human erythropoietin on anaemia after gastrectomy: A pilot study. *Eur J Surg*. 1995;161:29-33.
60. Braga M, Gianotti L, Vignali A, Gentilini O, Servida P, Bordignon C, et al. Evaluation of recombinant human erythropoietin to facilitate autologous blood donation before surgery in anaemic patients with cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg*. 1995;82:1637-40.
61. Beris P, Maniatis A. Role of intravenous iron therapy in anemia management: State of the art. *Semin Hematol*. 2006;43:S1-2.
62. Auerbach M. Should intravenous iron be the standard of care in oncology?. *J Clin Oncol*. 2008;26:1579-81.
63. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S, Del Gaizo F, Ferrari D, Bianchessi C, et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy-related anemia without iron deficiency treated with darbepoetina alpha. *J Clin Oncol*. 2008;26:1619-25.
64. Kim YT, Kim SW, Yoon BS, Cho HJ, Nahm EJ, Kim SH, et al. Effect of intravenously administered iron sucrose on the prevention of anemia in the cervical cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy. *Gynecol Oncol*. 2007;105:199-204.
65. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, McIlwain M, Ackerman A, Bahrain H, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: A multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol*. 2004;22:1301-7.
66. Aronoff GR, Bennett WM, Blumenthal S, Charytan C, Pennell JP, Reed J, United States Iron Sucrose (Venofer) Clinical Trials Group, et al. Iron sucrose in hemodialysis patients: Safety of replacement and maintenance regimens. *Kidney Int*. 2004;66:1193-8.
67. Braga M, Gianotti L, Gentilini O, Vignali A, Corizia L, Di Carlo V. Erythropoiesis after therapy with recombinant human erythropoietin: a dose-response study in anemic cancer surgery patients. *Vox Sang*. 1999;76:38-42.
68. Nyvad O, Danielsen H, Madsen S. Intravenous iron-sucrose complex to reduce epoetin demand in dialysis patients. *Lancet*. 1994;344:1305-6.
69. Al-Momen AK, Huraib SO, Mitwalli AH, Al-Wakeel J, Al-Yamani MJMS, Abu-Aisha H, et al. Intravenous iron saccharate in hemodialysis patients receiving r-HuEPO. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 1994;5:168-72.
70. Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafer U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: Systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52:897-906.
71. Feldman HI, Joffe M, Robinson B, Knauss J, Cizman B, Guo W, et al. Administration of parenteral iron and mortality among hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:1623-32.
72. Al-Momen AK, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashoggi T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during

- pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;69:121-4.
73. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: A randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:435.e1-7.
74. Pinsk V, Levy J, Moser A, Yerushalmi B, Kapelushnik J. Efficacy and safety of intravenous iron sucrose therapy in a group of children with iron deficiency anemia. *Isr Med Assoc J.* 2008;10:335-8.
75. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1997;126:782-7.
76. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, Austrian Inflammatory Bowel Diseases Study Group, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2382-7.
77. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:454-8.
78. Muñoz M, Naveira E, Seara J, Palmer JH, Cuenca J, García-Erce JA. Role of parenteral iron in transfusion requirements after total hip replacement. A pilot study. *Transfus Med.* 2006;16:137-42.
79. Cuenca J, García-Erce JA, Martínez F, Pérez-Serrano L, Herrera A, Muñoz M. Perioperative intravenous iron, with or without erythropoietin, plus restrictive transfusion protocol reduce the need for allogeneic blood after knee replacement surgery. *Transfusion.* 2006;46:1112-9.
80. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A, et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang.* 2005;88:235-43.
81. Gargano G, Polignano G, De Lena M, Brandi M, Lorusso V, Fanizza G. The utility of a growth factor: r-HuEPO as a treatment for preoperative autologous blood donation in gynecological tumor surgery. *Int J Oncol.* 1999;14:157-60.
82. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, Gaede B, Pintér T, Suto TS, et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol.* 2008;26:1611-8.