

## ARTÍCULO ESPECIAL

# Anemia ferropénica y uso de hierro endovenoso en patología digestiva

## Iron deficiency anemia and use of intravenous iron in digestive disease

Fermín Mearin<sup>a,\*</sup>, Agustín Balboa<sup>a</sup>, Antoni Castells<sup>b</sup>, J. Enrique Domínguez<sup>c</sup>,  
Maria Esteve<sup>d</sup>, Jose A. García-Erce<sup>e</sup>, Javier Pérez Gisbert<sup>f</sup>, Fernando Gomollón<sup>g</sup>,  
Julián Panés<sup>b</sup> y Julio Ponce<sup>h</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Centro Médico Teknon, Barcelona, España

<sup>b</sup>Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Barcelona, España

<sup>c</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

<sup>d</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari Mutua de Terrassa, Barcelona, España

<sup>e</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Miguel Servet, Zaragoza, España

<sup>f</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario de la Princesa y Centro de Investigación Biomédica de enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), Madrid, España

<sup>g</sup>Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, IACS y Centro de Investigación Biomédica de enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

<sup>h</sup>Servicio Medicina Digestiva, Hospital la Fe, Valencia, Centro de Investigación Biomédica de enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD), España

Disponible en Internet el 20 de septiembre de 2010

## Introducción

La ferropenia y la anemia ferropénica son muy frecuentes, si bien existen importantes variaciones en su prevalencia dependiendo del nivel de desarrollo socioeconómico de los países. Así, mientras que en los países subdesarrollados y en los estratos sociales deprimidos de los países desarrollados es muy frecuente y habitualmente relacionada con deficiencias nutricionales, en el resto de población es mucho menos frecuente.

En general se estima que la depleción férrica puede estar presente en el 6% de los adultos, llegando hasta un 10–15% en el caso de las mujeres. Por su parte, la prevalencia de anemia se sitúa en el 1,5% de los varones de entre 17 y 49 años y hasta el 26% de los mayores de 84 años; en las mujeres es del 12% entre 17 y 49 años, del 7% entre 50 y 64 años y del 20% en mayores de 84 años<sup>1,2</sup>.

Las causas más habituales de anemia ferropénica son: la desnutrición en niños, las pérdidas menstruales o la lactancia en mujeres fértiles y la hemorragia crónica, especialmente por lesiones gastrointestinales, en hombres adultos y personas mayores de 65 años<sup>3</sup>. Sin duda, la existencia de anemia en las enfermedades digestivas es muy frecuente. Se calcula que aproximadamente dos tercios de los pacientes con anemia ferropénica presentan lesiones digestivas<sup>4</sup> y con frecuencia este tipo de anemia se asocia a trastornos como la enfermedad celiaca, las enfermedades inflamatorias intestinales o el cáncer digestivo.

El tratamiento de la anemia ferropénica es la corrección de la causa junto a la administración de suplementos de hierro<sup>5</sup>. En muchos casos ésta puede realizarse por vía oral, pero si la tolerancia es inadecuada, si existe la necesidad de aportar gran cantidad de hierro o si es urgente conseguir una respuesta rápida, puede ser necesaria la vía endovenosa<sup>6,7</sup> acompañada o no de agentes eritropoyéticos. En determinados casos puede recurrirse a la transfusión sanguínea pero su escasez, junto con el elevado coste y el

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fmearinm@meditex.es (F. Mearin).

riesgo de reacciones adversas potencialmente letales (como reacciones transfusionales hemolíticas agudas y crónicas, reacciones alérgicas, contaminación bacteriana, daño agudo pulmonar, sobrecarga circulatoria o errores transfusionales) obligan a aplicar criterios transfusionales restrictivos<sup>8</sup>.

Actualmente, la disponibilidad de preparados de hierro para administración intravenosa, como el hierro dextrano, el hierro sacarosa y más recientemente el hierro carboxi-maltosa, ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro.

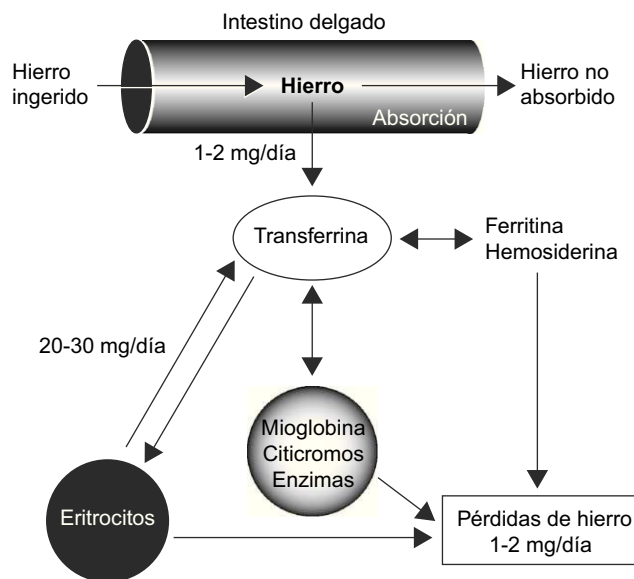
## Metabolismo del hierro

El hierro es de vital importancia para el metabolismo oxidativo, el crecimiento y proliferación celular, la inmunidad, y el transporte y almacenamiento del oxígeno. El 60–70% del hierro se encuentra en los eritrocitos ligado a la hemoglobina (Hb), un 10% ligado a otras hemoproteínas como la mioglobina, las sulfoferoproteínas, algunos enzimas y citocromos y otros grupos de proteínas, y el resto en depósitos unido a la ferritina y en menor cuantía a la hemosiderina. Solamente un 1% se une a la transferrina y constituye el *pool* dinámico más importante para la eritropoyesis<sup>9</sup>.

El hierro procedente de la dieta (1–2 mg por día) se absorbe en el duodeno y primera porción del yeyuno, contribuyendo a ello la secreción ácida del estómago. Cualquier alteración anatómica o funcional de estos tramos digestivos puede comportar una absorción de hierro insuficiente o deficitaria. El hierro pasa de la luz intestinal al interior del enterocito por tres vías diferentes. El *Fe-heme*, contenido en carne y pescado, atraviesa la membrana celular utilizando la proteína transportadora de heme 1 y después es liberado del grupo heme. El hierro *no-heme*, presente en la mayoría de alimentos vegetales, utiliza como transportador el complejo mobilferrina- $\beta$ 3-integrina pero es poco eficiente. El  $Fe^{3+}$  es transformado a la forma reducida  $Fe^{2+}$  por una reductasa intestinal (citocromo b duodenal) y después pasa al citoplasma. Una pequeña parte de todo el hierro absorbido se almacena en los enterocitos unido a la *ferritina* y el resto pasa a la circulación donde se une a la *transferrina*<sup>9</sup> (fig. 1).

La regulación de la absorción de hierro depende de las necesidades del organismo. Así, normalmente se absorbe la misma cantidad de hierro que se pierde, o sea 1–2 mg/d, excepto en mujeres jóvenes, niños y embarazadas, en que los requerimientos fisiológicos son superiores. Cada día se renueva del 1 al 1,5% de los eritrocitos circulantes. La eritropoyesis se inicia en la médula ósea y una vez en el torrente sanguíneo, a los 120 días, los eritrocitos senescentes son fagocitados por los macrófagos del hígado, bazo y médula ósea para recuperar el hierro que se almacenará en forma de *ferritina* y *hemosiderina*. Posteriormente, ese hierro almacenado en los macrófagos es cedido a la *transferrina*, para regresar a la médula ósea. Esta vía de reciclaje del hierro es indispensable, ya que las necesidades de los precursores eritroides son de 20 a 30 mg/d de hierro, y solamente una pequeña proporción proviene del hierro alimentario<sup>9,10</sup>.

El hierro de los depósitos se utiliza y reemplaza con lentitud y es el factor limitante de la eritropoyesis. Impide que este disponible para la síntesis rápida de Hb en situaciones de



**Figura 1** Ciclo del hierro, intercambio y distribución del contenido de hierro entre los distintos compartimentos en el adulto humano sano (Modificado de Boccio J et al, 2003). Publicado con permiso de Muñoz et al (Anemia 2009).

urgencia (hemorragias agudas) o ante la demanda excesiva de hierro durante una terapia con eritropoyetina (EPO), lo que puede conducir a la respuesta insuficiente al tratamiento (*déficit funcional de Fe*). Por otro lado, en los procesos inflamatorios tanto la absorción como la movilización de hierro se encuentran gravemente comprometidas por acción de las citocinas (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , etc.) y por la hepcidina, una proteína reguladora que inhibe la absorción intestinal, el reciclaje de hierro por los macrófagos y la movilización de los almacenes de hierro del hígado<sup>10,11</sup>.

La anemia suele definirse utilizando los criterios epidemiológicos de la OMS/UNICEF, según los cuales, a nivel del mar, un individuo presentaría anemia con un nivel de Hb <12 g/dl en las mujeres (<11 g/dl en caso de embarazo), <13 g/dl en los hombres o <11 g/dl en niños entre 6 meses y 5 años<sup>2</sup>. La prevalencia de anemia en los países desarrollados es del 8%. Más del 10% de los adultos mayores de 65 años cumplen criterios de anemia de la OMS y puede superar el 20% en personas de 85 años o más<sup>12</sup>. Cerca de la mitad de los casos de anemia son debidos a un déficit de hierro, lo que la convierte en el tipo de anemia más frecuente<sup>3</sup>.

## Anemia ferropénica y trastornos digestivos

La absorción, la pérdida o la regulación del metabolismo del hierro, pueden verse afectadas en muchas las enfermedades digestivas<sup>13</sup>. Se estima que el 4% de las consultas o derivaciones al digestólogo están motivadas por una anemia ferropénica<sup>14</sup>.

## Hemorragia digestiva crónica

La hemorragia digestiva crónica es la primera causa de anemia ferropénica en varones adultos y mujeres postmenopáusicas<sup>15</sup>.

La forma más frecuente es la *hemorragia digestiva crónica oculta* en la que el paciente no percibe el sangrado. Sus causas son muy variadas y requiere el estudio completo del tubo digestivo para detectarla<sup>16</sup>, aunque en el 5% de casos las exploraciones convencionales no la consiguen identificar (*hemorragia digestiva recurrente de origen oscuro*)<sup>17</sup>. Las etiologías más frecuentes son el uso de antiinflamatorios no esteroideos y antiagregantes, los pólipos o el cáncer de colon, el cáncer gástrico, la angiodisplasia y las enfermedades inflamatorias intestinales.

### Hemorragia digestiva aguda

La hemorragia digestiva aguda es una complicación muy frecuente y motivo de consulta urgente y de hospitalización en un elevado número de casos. La pérdida más o menos rápida de sangre produce una disminución de la volemia y el subsecuente desarrollo de una anemia ferropénica posthemorrágica.

Existen pocos datos sobre la tasa de pacientes que desarrollan anemia ferropénica tras un episodio de hemorragia digestiva aguda. Recientemente, en un estudio realizado en España, se comprobó que a los 30 días de un episodio de hemorragia digestiva alta el 62% de los pacientes tenía anemia ferropénica<sup>18</sup>.

### Enfermedades inflamatorias intestinales

En las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) la anemia ferropénica es la complicación sistémica más frecuente y aparece como consecuencia del sangrado, la inflamación, la malabsorción o las restricciones dietéticas<sup>19-21</sup>. Hasta hace poco la anemia se consideraba como un simple marcador de actividad de la EII. Sin embargo, en la última década los estudios han demostrado que la anemia es muy frecuente en este trastorno y que, si bien en muchos casos es paralela a la actividad clínica de la enfermedad, también es frecuente en muchos pacientes en remisión<sup>22</sup>. Su presencia está condicionada por numerosos factores y su prevalencia es difícil de estimar. Los datos publicados varían mucho, desde un 6 a un 74%<sup>21</sup>, y dependen del criterio de anemia utilizado, la selección de pacientes (hospitalizados o ambulatorios) y el tipo de enfermedad (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa)<sup>5,21</sup>. Probablemente la causa más habitual sea la pérdida de sangre y la consiguiente ferropenia, pero la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico, la malnutrición, la malabsorción, la toma de algunos fármacos o la propia inflamación también pueden dar lugar a anemia<sup>21</sup>. Estos factores pueden interactuar y no resulta nada infrecuente que en un mismo paciente coincidan dos o más factores<sup>23</sup>. Incluso en ausencia de anemia, los déficits de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> pueden conducir a su desarrollo<sup>6</sup> por lo que deben buscarse y tratarse.

### Enfermedad celíaca

La anemia es la complicación clínica extradigestiva más frecuente de la enfermedad celíaca, tanto en adultos como en niños. Su prevalencia en el momento del diagnóstico

oscila entre el 12 y 69% de casos<sup>24</sup>. Se produce como consecuencia de la malabsorción de hierro y otros micronutrientes, aunque también se ha descrito anemia de trastorno crónico como consecuencia de la inflamación y la acción de las citocinas pro-inflamatorias<sup>25,26</sup>. Generalmente es microcítica y ferropénica, aunque también puede ser multifactorial por déficit de ácido fólico y/o vitamina B<sub>12</sub>. Se estima que el 5-6% de los pacientes diagnosticados de anemia ferropénica presentan enfermedad celíaca y que dicho porcentaje puede aumentar hasta un 20% cuando los pacientes no responden al tratamiento con hierro oral durante dos meses<sup>27</sup>. En un estudio en España la prevalencia de enfermedad celíaca en pacientes con anemia ferropénica sin ninguna otra manifestación fue del 3,3%<sup>28</sup>. Este tipo de anemia puede ser la primera manifestación de una forma subclínica de la enfermedad<sup>29</sup> y es el signo guía en un 4-15% de los pacientes<sup>30,31</sup>. Por ello, organismos nacionales e internacionales recomiendan descartar la enfermedad celíaca ante cualquier individuo con anemia ferropénica de origen incierto, incluyendo las mujeres en edad fértil<sup>30,32</sup>.

### Cáncer digestivo

En el cáncer digestivo la anemia es un hallazgo frecuente en el momento del diagnóstico. Ya sea ferropénica o secundaria a trastorno crónico, es una de las manifestaciones más habituales y comunes, y comporta un aumento de la morbimortalidad y un empeoramiento de la calidad de vida. La anemia ferropénica puede ser debida a un sangrado agudo (hemorragia) o crónico (pérdidas ocultas en heces). La anemia secundaria a trastorno crónico<sup>33</sup> es debida a la acción de determinadas citocinas liberadas por el tumor que inhiben la eritropoyesis por efecto directo a nivel medular, por disminución de la síntesis renal de eritropoyetina y/o por aumento de hepcidina a nivel hepático. A veces la anemia puede aparecer o empeorar como consecuencia del propio tratamiento, ya sea la cirugía (hemorragia perioperatoria) o la quimioterapia (afectación medular por fármacos citostáticos)<sup>34</sup>.

### Otras enfermedades digestivas

En otras enfermedades digestivas, la anemia no es debida a la fisiopatología de la enfermedad, sino que aparece como consecuencia de sus complicaciones o del tratamiento quirúrgico cuando implica importantes alteraciones del tubo digestivo. Un ejemplo de ello son las pancreatitis crónicas. En la mayoría de los libros de texto especializados, la anemia aparece como una complicación de la pancreatitis crónica<sup>35</sup>. Sin embargo, exceptuando los casos asociados al consumo de alcohol, el desarrollo de anemia por la evolución de la enfermedad es poco común. Lo más frecuente es que la anemia ferropénica aparezca como resultado de hemorragias producidas por pseudoquistes (debido a la erosión de los vasos esplénicos) o por la cirugía pancreática que frecuentemente requiere de la extirpación subtotal del estómago, de la extirpación del duodeno y la exclusión del yeyuno proximal (duodenopancreatectomía celíaca), provocando una disminución de la secreción ácida

gástrica y una reducción de la superficie de absorción en el intestino proximal.

## Suplementos de hierro

El tratamiento de la anemia ferropénica se basa en corregir la causa, siempre que sea posible, y restaurar los niveles de hierro con suplementos de sales férricas o ferrosas.

### Suplementos de hierro oral

La vía oral es la forma inicial de tratamiento en la mayoría de casos no graves cuando no existe contraindicación. Este tratamiento es específico, efectivo, económico y aceptable para la mayoría de pacientes. Actualmente se dispone de una gran variedad de preparados comerciales con diferente efectividad, seguridad y tolerancia. Las especialidades farmacéuticas difieren en la dosis, la presentación férrica ( $\text{Fe}^{3+}$ ) o ferrosa ( $\text{Fe}^{2+}$ ), la composición química (en forma de sal, o formando complejos con proteínas o carbohidratos), la forma de liberación (normal o prolongada) y algunos también en que se combinan con potenciadores de la absorción (vitamina C) o con otros hematinicos (fólico, vitamina  $\text{B}_{12}$ ).

La pauta estándar de hierro oral consiste en administrar una sal ferrosa que aporte 100–200 mg de hierro elemental diario (2–3 mg/kg/d), 1 o 2 veces al día. El porcentaje de dosis absorbida dependerá de la cantidad administrada, el régimen dietético y las reservas de hierro, de manera que cuando la ferropenia es franca se absorbe el 15–30% de la dosis administrada y, en cambio, cuando no hay deficiencia sólo se absorbe un 3–10%. Se debe seleccionar el suplemento más adecuado, que aporte la cantidad suficiente de hierro elemento hasta un máximo de 100 mg por administración y preferiblemente con un solo tipo sal o compuesto de hierro. Se administrará en función de la ingesta y la toma de fármacos ya que ambos pueden interferir en su absorción. La duración del tratamiento debería ser como mínimo de 3 a 6 meses (según la causa) para asegurar la completa repleción de los depósitos corporales, pero la frecuente aparición de efectos secundarios, principalmente digestivos, puede dificultar el cumplimiento. Cuando esto ocurre, se puede recurrir al cambio de preparado comercial, a la disminución de la dosis diaria o incluso a la toma del fármaco junto con las comidas<sup>36</sup>.

Uno de los inconvenientes del tratamiento oral es su escasa absorción a nivel intestinal. Esta limitación hace que sea inútil el intento de administrar dosis elevadas para acelerar la reposición del hierro. De hecho, el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción, empeorar la tolerancia al tratamiento e incluso comportarse como tóxico para la mucosa intestinal<sup>5</sup>.

### Hierro endovenoso

Cuando la vía oral no es efectiva, no es tolerada o está contraindicada; o bien cuando existe una anemia grave ( $\text{Hb} < 10 \text{ g/dl}$ ) o una necesidad de recuperación rápida (por ejemplo por una cirugía programada en menos de un mes), habrá que proceder a la administración hierro endovenoso.

Gracias al aumento de la experiencia, y la disponibilidad de preparados de hierro endovenoso más seguros y fáciles de usar, se han abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de la anemia ferropénica<sup>14</sup>.

Actualmente, en nuestro medio disponemos de tres formulaciones diferentes que se pueden utilizar en la práctica diaria: hierro sacarosa, hierro dextrano de bajo peso molecular y hierro carboximaltosa. El hierro sacarosa es el más utilizado, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. Su mayor ventaja es la gran experiencia acumulada respecto a su seguridad. El inconveniente reside en que en España solo se pueden suministrar hasta 200 mg de hierro elemental por sesión y que su administración no puede repetirse hasta pasadas 48 h, lo que significa una dosis máxima de 600 mg por semana. Además, se precisa de «test» o dosis de prueba el primer día de administración y tiene una dosis limitante de 7 mg/kg. Esto supone que será necesario planificar varias infusiones, muy a menudo entre 6 y 12, con los inconvenientes que ello comporta para el paciente (más punciones venosas y más desplazamientos) y para el centro (uso del «Hospital de Día»).

Con el hierro dextrano de bajo peso molecular el tratamiento se facilita, ya que permite administrar todo el déficit calculado en una única dosis, aunque se requieren varias horas de infusión (de 4 a 6 h dependiendo de la dosis). La dosis limitante es 20 mg/kg peso. En caso de administración de la «dosis total» es preciso realizar una dosis de prueba, a veces se necesita premedicación y requiere permanecer en observación hasta una hora después de la finalización. La desventaja fundamental es la escasa experiencia acumulada hasta la fecha.

El hierro carboximaltosa es el preparado de incorporación más reciente al arsenal terapéutico. Los datos procedentes de ensayos clínicos aleatorizados, incluidos los realizados con pacientes con EII, demuestran su eficacia para mejorar de forma rápida los niveles de Hb y el déficit de hierro<sup>37</sup>. Cuenta con la ventaja de que en una sola dosis administrada en 15 min podemos suministrar entre 100 y un máximo de 1.000 mg de hierro, sin necesidad de dosis de prueba, disminuyendo tanto el número de administraciones (la mayoría de los pacientes requerirán una o dos administraciones) como el uso de recursos del hospital. Su principal limitación es la todavía corta, aunque creciente, experiencia clínica.

Para la elección del preparado endovenoso el médico deberá basarse en su criterio racional, expectativa terapéutica y condiciones de uso (facilidad de uso [tabla 1] y efectos secundarios), acordes con el conocimiento científico disponible y su propia experiencia, sin obviar criterios de eficiencia derivados de comparaciones farmacoeconómicas. Por ejemplo, si se comparan los costes implicados en la administración de una dosis de 1.000 mg de hierro con los medicamentos endovenosos comercializados actualmente en España, incluyendo el coste del medicamento (precio de venta), la pauta de administración en esquemas de dosis máxima, los tiempos de administración (recepción del paciente, colocación de vía, administración de dosis de prueba si se requiere y tiempo de infusión) y el porcentaje de ocupación del «Hospital de Día», el perfil más favorable lo presenta el hierro carboximaltosa, mientras que el uso de hierro dextrano implica un incremento del gasto del 54% y el uso de hierro sacarosa entre un 49 y un 33% (tabla 2).

**Tabla 1** Características de la administración de los distintos preparados de hierro endovenoso disponibles en España

	Hierro sacarosa	Hierro dextrano de bajo peso molecular	Hierro carboximaltosa
Dosis de prueba	Sí	Sí	No
Dosis por sesión	200 mg	Toda la necesaria	100–1.000 mg
Duración infusión		4–6 h	15 min
Dosis limitante	7 mg/kg	20 mg/kg	15 mg/kg
Número total sesiones	6–12	1	1–2
Otras condiciones	Intervalo de 48 h entre sesiones	Premedicación. Periodo de observación post-infusión	–

**Tabla 2** Costes globales de medicación y requerimientos de hospital de día para los diversos preparados de hierro intravenoso

	Hierro sacarosa (Venofer <sup>®</sup> )	Hierro sacarosa (Feriv <sup>®</sup> )	Hierro sacarosa (Normon <sup>®</sup> )	Hierro dextrano bajo peso molecular	Hierro carboximaltosa (Ferinject <sup>®</sup> )
Total mg de hierro a administrar	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg	1.000 mg
Posología/administración	200 mg/sesión	200 mg/sesión	200 mg/sesión	1.000 mg/sesión	1.000 mg/sesión
N.º sesiones/visitas al hospital	5	5	5	1	1
Tiempo de administración (h)	1,25	1,25	1,25	7	0,5
Tiempo de ocupación estancia hospitalaria por sesión (%)	17,90	17,90	17,90	100	7,10
Coste 1.000 mg de hierro endovenoso	116 €	83 €	81 €	103 €	200 €
Coste estancia hospital de día (% de ocupación × 229,9 € × n.º de visitas)	205,8 €	205,8 €	205,8 €	229,9 €	16,3 €
Coste total por paciente*	321,8 €	288,8 €	286,8 €	332,9 €	216,3 €

\*Los cálculos se han realizado en base al precio de venta del laboratorio (PVL) publicados en <http://www.portalfarma.com/home.nsf> y el coste de la jornada de 7 horas en hospital de día (considerada jornada laboral completa) según los datos de la Base de Datos de Datos de Costes Sanitarios eSalud-Información económica del sector sanitario. Disponible en: <http://www.oblikue.com/bddcostes/>

## Tratamiento de la anemia ferropénica en las enfermedades digestivas

En la práctica diaria, el tratamiento de la anemia asociada a enfermedades gastrointestinales está en función de la enfermedad de base.

### Hemorragia digestiva

En las hemorragias digestivas ocultas el tratamiento de elección será el hierro por vía oral con sulfato ferroso hasta 3 meses después de corregir la anemia, con la intención de reponer los depósitos de hierro<sup>16</sup>. El tratamiento con hierro intravenoso solo se indicará en pacientes con intolerancia al hierro oral, que no sigan el tratamiento o que presenten un problema de malabsorción asociado<sup>38,39</sup>.

En los casos de anemia post-hemorragia aguda, no existen guías de práctica clínica *ad hoc* que dicten recomendaciones específicas. A tenor de las recomendaciones generales para el tratamiento de la anemia ferropénica<sup>40</sup> lo adecuado sería elegir como primera opción un preparado de hierro oral, excepto si no se tolera y, por extensión, no produce el efecto terapéutico esperado. El hierro endovenoso presenta

ventajas que podrían beneficiar a estos pacientes, como son poder programar la reposición plena acorde con el déficit o conseguir una respuesta rápida y previsible. En un estudio en pacientes con anemia ferropénica por pérdidas digestivas se concluyó que el tratamiento endovenoso con hierro sacarosa era una opción segura y bien tolerada<sup>41</sup>. Otros estudios en pacientes con anemia ferropénica post-hemorragia aguda de origen ginecológico demuestran que los resultados con hierro carboximaltosa intravenoso son cualitativamente mejores y alcanzan los objetivos terapéuticos más rápidamente<sup>42–44</sup>.

Respecto al abordaje de este tipo de anemia en la práctica diaria en nuestro país, existe una importante variabilidad en la toma de decisiones y cierta preferencia por indicar ferroterapia con preparados intravenosos. En pocos centros se plantea tratar la anemia en todos los pacientes tras un episodio de hemorragia digestiva aguda y en la mayoría el tratamiento con suplementos de hierro se decide a criterio del médico y no acorde con el descenso de la Hb (Ponce J., datos propios no publicados). Existe pues, una falta de sensibilización clínica sobre esta patología y la necesidad de implementar recomendaciones basadas en el conocimiento científico que estandaricen la práctica clínica para mejorar la asistencia de estos pacientes.

### Enfermedades inflamatorias intestinales

En las EII, para que el tratamiento sea eficaz no es suficiente con corregir la anemia<sup>45</sup>. El plan terapéutico debe incluir en primer lugar el control de la enfermedad, sin lo cual será difícil controlar la anemia o los déficits subyacentes; en segundo lugar corregir los déficits que puedan estar provocando la anemia, el más común el déficit de hierro; y en tercer lugar evaluar los fármacos que está recibiendo el paciente (salazopirina, tiopurinas), porque pueden ser la causa, y sustituirlos si es necesario. Finalmente, cuando la anemia es refractaria a todas las medidas anteriores (incluyendo la administración de hierro endovenoso) debe plantearse la administración de eritropoyetina.

Existe una considerable controversia en la literatura sobre la eficacia del hierro oral en el contexto de una EII. No cabe duda de que en determinadas circunstancias el hierro oral es muy eficaz. Sin embargo, en la práctica presenta dos inconvenientes importantes: la intolerancia (que puede dificultar el cumplimiento) y la lentitud de acción. La tolerancia puede mejorar si se administran dosis pequeñas de hierro<sup>46</sup>. Los datos comunicados recientemente por el Grupo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de Madrid<sup>47</sup> indican que el tratamiento con hierro oral es perfectamente viable en muchos casos. La lentitud de acción, en cambio, es una limitación importante. La respuesta puede ser buena a los 3 meses, pero lleva varias semanas alcanzar las cifras de normalidad, por lo que la vía oral no se considera adecuada cuando la anemia es grave (Hb < 10 g/dl)<sup>6</sup>.

El hierro endovenoso se ha consolidado como una opción eficaz y segura en el contexto de las EII<sup>6,22,46</sup>. Varios ensayos clínicos han comparado el hierro oral frente al endovenoso en pacientes con EII y anemia ferropénica. En tres ensayos en los que se comparó hierro sacarosa frente a hierro oral<sup>48-</sup>

<sup>50</sup>, los resultados mostraron que a los 15 días de iniciar el tratamiento el aumento de las cifras de Hb era significativamente superior con el hierro endovenoso y el incremento de ferritina casi 10 veces mayor<sup>47</sup>. Cuando el tratamiento pautado fue de 5 a 6 semanas, la corrección de las cifras de Hb fue similar con ambos tratamientos, pero la repleción de los depósitos de hierro (concentraciones de ferritina), fue netamente superior con el hierro endovenoso<sup>49</sup>. Al prolongar el tratamiento durante 20 semanas, el porcentaje de pacientes que normalizaron las cifras de Hb fue significativamente superior con el hierro endovenoso (42 vs 22%) y el incremento de las cifras de ferritina fue más del doble que con el hierro oral<sup>50</sup>. En un ensayo se comparó el tratamiento con hierro oral durante 12 semanas frente a hierro carboximaltosa hasta la dosis total calculada. El incremento de las cifras de Hb y de las concentraciones de ferritina fueron significativamente superiores con el hierro carboximaltosa<sup>51</sup>. En la figura 2 se muestra gráficamente el beneficio del tratamiento con hierro intravenoso frente a oral en cuanto al incremento de las cifras de Hb y de ferritina en el metaanálisis que incluye los 4 ensayos clínicos realizados en pacientes con EII<sup>48-51</sup>. En todos los estudios, la incidencia de efectos secundarios fue mayor con el hierro oral.

Los resultados anteriores concuerdan con las conclusiones de las *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases*, en que se aconseja utilizar preferentemente la vía intravenosa para corregir la anemia ferropénica por resultar más eficaz y mejor tolerada, y mejorar la calidad de vida en mayor medida que con la administración oral<sup>6</sup>. En resumen, actualmente las indicaciones establecidas para el tratamiento con hierro endovenoso en las EII son: la anemia grave (definida como Hb < 10 g/dl), la intolerancia a la vía oral, la

#### A Incremento de las concentraciones de hemoglobina

Estudio	i.v.			oral			Peso	Diferencia media estandarizada IV, Random, IC 95%	Año	Diferencia media estandarizada IV, Random, IC 95%
	Media	DE	Total	Media	DE	Total				
Schröder 2005	2,5	1,23	17	2,1	1,08	18	30,3%	0,34 (-0,33, 1,01)	2005	
Erichsen 2005	0,7	0,03	10	0,2	0,06	7	7,6%	10,67 (6,46, 14,87)	2005	
Kulnigg 2008	3,6	0,198	136	3	0,54	60	31,8%	1,76 (1,40, 2,11)	2008	
Lindgren 2009	2,5	0,17	45	2,1	0,13	46	30,7%	2,62 (2,06, 3,19)	2009	
<b>Total (IC 95%)</b>			<b>208</b>			<b>131</b>	<b>100,0%</b>	<b>2,27 (0,95, 3,59)</b>		

Heterogeneidad: Tau<sup>2</sup> = 1,40; Chi<sup>2</sup> = 43,59, gl = 3 (p < 0,00001); I<sup>2</sup> = 93%  
 Test de efecto global: Z = 3,37 (p = 0,0007)

#### B Incremento de las concentraciones de ferritina

Estudio	i.v.			oral			Peso	Diferencia media estandarizada IV, Random, IC 95%	Diferencia media estandarizada IV, Random, IC 95%
	Media	DE	Total	Media	DE	Total			
Erichsen 2005	110	0,3	10	13	0,57	7	3,0%	214,66 (132,33, 296,98)	
Kulnigg 2008	38,5	0,46	136	22	0,89	60	39,5%	26,38 (23,73, 29,04)	
Lindgren 2009	121	2,62	45	57,6	2,14	46	38,9%	26,31 (22,38, 30,24)	
Schröder 2005	228	2,78	18	16	0,65	17	18,6%	101,24 (76,06, 126,43)	
<b>Total (IC 95%)</b>			<b>209</b>			<b>130</b>	<b>100,0%</b>	<b>45,97 (31,10, 60,84)</b>	

Heterogeneidad: Tau<sup>2</sup> = 143,98; Chi<sup>2</sup> = 53,67, gl = 3 (p < 0,00001); I<sup>2</sup> = 94%  
 Test de efecto global: Z = 6,06 (p = 0,0001)

Figura 2 Metaanálisis de los estudios que comparan la eficacia del tratamiento con hierro oral e intravenoso en la enfermedad inflamatoria intestinal.

ausencia de respuesta al tratamiento con hierro oral, la EI en actividad grave y el tratamiento concomitante con eritropoyetina<sup>6</sup>.

### Enfermedad celiaca

En la enfermedad celiaca, el manejo de la anemia no suele plantear problemas y la gran mayoría de pacientes se recupera entre 6 y 12 meses con una dieta sin gluten<sup>29,52</sup>, incluso cuando la recuperación histológica de la mucosa no es completa<sup>53</sup>. Existen pocas evidencias en la literatura sobre el uso de hierro oral en la enfermedad celiaca y ninguna sobre el uso de hierro parenteral. Sin embargo, muchos pacientes con atrofia no consiguen normalizar la mucosa y presentan dificultad permanente para la absorción de hierro por lo que necesitarán suplementación periódica con hierro oral. Por otro lado, la administración de hierro parenteral se plantea en raras ocasiones pero puede ser necesaria para mantener las cifras de Hb y los depósitos de hierro funcional en algunos casos de intolerancia digestiva o en formas graves como la enfermedad celiaca refractaria de tipo II<sup>54</sup>.

### Cáncer digestivo

El tratamiento de la anemia asociada al cáncer digestivo requiere dos planteamientos distintos: el tratamiento de la anemia perioperatoria y el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad.

El tratamiento perioperatorio de la anemia debe valorarse en la mayoría de pacientes que requieren tratamiento quirúrgico y se recomienda la administración de hierro antes de la intervención para así evitar o minimizar las transfusiones perioperatorias y disminuir la mortalidad y los eventos cardiovasculares postoperatorios<sup>55</sup>. El hierro puede administrarse por vía oral o por vía intravenosa, pero existe cierta preferencia por la vía endovenosa con el fin de no demorar la intervención. Hay muy pocos estudios que evalúen la administración perioperatoria de hierro especí-

ficamente en pacientes con neoplasias digestivas<sup>56</sup> por lo que la mayoría de recomendaciones derivan de estudios realizados en el contexto de otras indicaciones de cirugía mayor y aconsejan administrar hierro intravenoso en el periodo preoperatorio si existe riesgo elevado de presentar anemia en el postoperatorio<sup>57,58</sup>.

La anemia asociada a la enfermedad neoplásica puede aparecer en cualquier momento de su evolución, sobre todo si la enfermedad está diseminada y si los pacientes reciben quimioterapia<sup>34</sup>. Para este tipo de anemia el hierro oral no resulta eficiente porque la enfermedad neoplásica provoca un secuestro funcional de hierro en los macrófagos y en las células intestinales. Además, la inhibición de la eritropoyesis por la propia enfermedad o por la quimioterapia, implica que se debe estimular la síntesis eritrocitaria con la administración simultánea de derivados de la eritropoyetina<sup>34</sup>. En la actualidad existen diversos ensayos clínicos aleatorizados en pacientes oncológicos que demuestran que la administración de hierro intravenoso concomitantemente con derivados de la eritropoyetina consigue disminuir los requerimientos transfusionales en relación a la no administración de hierro o a su administración por vía oral<sup>59-61</sup> (tabla 3).

### Conclusiones

La anemia es una manifestación frecuente en el contexto de las enfermedades digestivas. El tratamiento de la anemia ferropénica y el déficit de hierro debe ser siempre el de la causa de la anemia junto a la administración de hierro, debiendo iniciarse por vía oral con una sal ferrosa, aunque según la tolerancia, cantidad requerida o la urgencia podrá ó deberá ser sustituida por la vía endovenosa.

La disponibilidad de preparados de hierro para su administración intravenosa, como hidróxido de hierro dextrano de bajo peso molecular, hidróxido de hierro sacarosa, y recientemente hierro carboximaltosa, ha abierto nuevas perspectivas para el tratamiento de la anemia por déficit de hierro.

**Tabla 3** Ensayos clínicos aleatorizados en el tratamiento de la anemia asociada a la enfermedad neoplásica mediante administración de hierro intravenoso

Estudios	Auerbach et al (n=157)	Bastit et al (n=398)	Pedrazzoli et al (n=149)
Grupos de estudio	Hierro [i.v.] Hierro [v.o] No hierro	Hierro [i.v.] Hierro [v.o]/no hierro	Hierro [i.v.] Hierro [v.o] No hierro
Criterios de inclusión			
Hb	< 10,5 g/dl	< 11 g/dl	< 11 g/dl
Ferritina sérica/satur. de transferrina	FS < 200 ng/ml o FS < 300 ng/ml y ST < 19%	FS > 10 ng/ml y ST > 15%	FS > 100 ng/ml y ST > 20%
Hierro [i.v.]	Dextrano	Gluconato/sucrose	Gluconato
Eritropoyetina	Eritropoyetina alfa	Darbepoetina	Darbepoetina
Tasa de respuesta (Hb)	Hierro [i.v.]: 68% Hierro [v.o]: 36% No hierro: 25%	Hierro [i.v.]: 86% Hierro [v.o]/no hierro: 73%	Hierro [i.v.]: 77% No hierro: 62%
Pacientes que requirieron transfusión	Hierro [i.v.]: 12% Hierro [v.o]: 7% No hierro: 19%	Hierro [i.v.]: 9% Hierro [v.o]/no hierro: 20%	Hierro [i.v.]: 3% No hierro: 7%

## Bibliografía

- Pérez G, Vittori D, Pregi N, Garbossa G, Nesse A. Homeostasis del hierro. Mecanismos de absorción, captación celular y regulación. *Acta Bioquím Clín Latinoam*. 2005;39:301–14.
- Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood*. 2004;104:2263–8.
- Moreno Chulilla JA, Romero Colás MS, Gutiérrez Martín M. Classification of anemia for gastroenterologists. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4627–37.
- Vucelić D, Nenadić B, Pesko P, Bjelović M, Stojakov D, Sabljak P, et al. Iron deficiency anemia and its importance in gastroenterology clinical practise. *Acta Chir Iugosl*. 2007;54:91–105. (abstract).
- Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1299–307.
- 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.
- Bermejo F. ¿Realmente sirve para algo el hierro intravenoso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal? ¿No es más sencillo y más barato el hierro oral? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:63–4.
- García-Erce JA, Fernández Pérez C, Rubio Félix D, Muñoz Gómez M. Balance riesgo—beneficio de los agentes eritropoyéticos frente a la transfusión. *Anemia*. 2009;2:136–42.
- Muñoz Gómez M, Moleró León SE, García-Erce JA. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria. *Anemia*. 2008;1:47–60.
- García-Erce JA, Muñoz Gómez M. Hepcidina: una molécula clave para explicar la fisiopatología de la anemia. *GH Continuada*. 2008;7:119–23.
- Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323–42.
- Patel KV. Epidemiology of anemia in older adults. *Semin Hematol*. 2008;45:210–7.
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and digestive diseases: an update for the clinician. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4615–6.
- Rasul I, Kandel GP. An approach to iron-deficiency anemia. *Can J Gastroenterol*. 2001;15:739–47.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB; for the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2000;46(Suppl IV):IV1–5.
- Toy E, Rojany M, Sheikh R, Mann S, Prindiville T. Capsule endoscopy's impact on clinical management and outcomes: a single-center experience with 145 patients. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:3022–8.
- Rockey DC. Hemorragia digestiva. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editores. *Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas*, 8.ª ed. Madrid: Elsevier España, S.A.; 2008. p. 255–99.
- Ballester R, Planella M, Teixidó M, Zaragoza N, Isava A, Ardévol A, et al. Estudio prospectivo de la incidencia de anemia ferropénica post hemorragia digestiva alta. Valoración de factores predictivos. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32:245.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004;53:1190–7.
- Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116(Suppl 7A):44S–9S.
- Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1507–23.
- Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4659–65.
- Semrin G, Fishman DS, Busvaros A, Zhuludev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12:1101–6.
- Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109:412–21.
- Fernández-Bañares F, Monzón H, Forné M. A short review of malabsorption and anemia. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4644–52.
- Harper JW, Holleran SF, Ramakrishnan R, Bhagat G, Green PH. Anemia in celiac disease is multifactorial in etiology. *Am J Hematol*. 2007;82:996–1000.
- Carroccio A, Iannitto E, Cavataio F, Montalto G, Tumminello M, Campagna P, et al. Sideropenic anemia and celiac disease: one study, two points of view. *Dig Dis Sci*. 1998;43:673–8.
- Garrido C, Gaya J, Liompart A, Vaquer P, Sanso A, Riera J, et al. Prevalencia de enfermedad celíaca monosintomática en pacientes con anemia ferropénica. *Gastroenterol Hepatol*. 1997;20:172–4.
- Raya Sánchez JM. Déficit de hierro sin pérdidas hemorrágicas evidentes: ¿un “reto” para la práctica clínica? *An Med Interna (Madrid)*. 2003;20:225–6.
- Rostom A, Murray JA, Kagnoff MF. American Gastroenterological Association (AGA) Institute technical review on the diagnosis and management of celiac disease. *Gastroenterology*. 2006;131:1981–2002.
- Zamani F, Mohamadnejad M, Shakeri 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.
- Diagnóstico precoz de la enfermedad celíaca. Ministerio de Sanidad y Consumo; 2008.
- Castells A, Pique JM. Tumores del intestino. En: Farreras V, Rozman C, editores. *Medicina interna*, 15.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 229–40.
- Littlewood TJ, Alikhan R. The use of intravenous iron in patients with cancer-related anaemia. *Br J Haematol*. 2008;141:751–6.
- Domínguez-Muñoz JE, editor. *Clinical Pancreatolgy for Practising Gastroenterologists and Surgeons*. Blackwell-Publishing: Oxford; 2005.
- JuncàPiera J. Actualización de la ferrotterapia parenteral. *Med Clin (Barc)*. 2004;123:300–2.
- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69:739–56.
- Raju GS, Gerson L, Das A, Lewis B. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on obscure gastrointestinal bleeding. *Gastroenterology*. 2007;133:1697–717.
- Maslovsky I. Intravenous iron in a Primary-Care Clinic. *Am J Hematol*. 2005;78:261–4.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scout BB on behalf of the BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology 2005. Guidelines in Gastroenterology* 16.
- 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 anaemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol*. 2004;42:663–7.
- 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.
- Gordon SS, Hadley PE, Van Wyck DB. Iron carboxymaltose, a new intravenous iron agent for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding. *Obstet Gynecol*. 2007;109(Supl 4):108S.



44. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1335–40.
45. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4666–74.
46. De la Morena F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory Bowel Disease. *Rev Esp Enf Dig.* 2008;100:285–93.
47. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:1485–91.
48. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol.* 2005;40:1058–65.
49. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2503–9.
50. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Granno C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol.* 2009;1–8.
51. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkova 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 (FER-INJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1182–92.
52. Annibale B, Severi C, Chistolini A, Antonelli G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Efficacy of gluten-free diet alone on recovery from iron deficiency anemia in adult celiac patients. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:132–7.
53. Lanzini A, Lanzarotto F, Villanacci V, Mora A, Bertolazzi S, Turini D, et al. Complete recovery of intestinal mucosa occurs very rarely in adult celiac patients despite adherence to gluten free diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;29:1299–308.
54. Malamut G, Afchain P, Verkarre V, Lecomte T, Amiot A, Damotte D, et al. Presentation and long-term follow-up of refractory celiac disease: Comparison of type I with type II. *Gastroenterology.* 2009;13:81–90.
55. Wu WC, Schiffnager TL, Henderson WG, Eaton CB, Poses RM, Uttley G, et al. Preoperative hematocrit levels and post-operative outcomes in older patients undergoing noncardiac surgery. *JAMA.* 2007;297:2481–8.
56. Muñoz N, Campos A, García-Erce JA. Intravenous Iron in Colorectal Cancer Surgery. *Semin Hematol.* 2006;34(Suppl 6):S36–8.
57. Beris P, Muñoz M, Garcia-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.
58. Muñoz M, García-Erce JA, Díez-Lobo AI, Campos A, Sebastianes C, Bisbe E. Utilidad de la administración de hierro sacarosa intravenoso para la corrección de la anemia preoperatoria en pacientes programados para cirugía mayor. *Med Clin (Barc).* 2009;132:303–6.
59. Muñoz M, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Fernández-Pérez C. Papel del hierro endovenoso en la anemia relacionada con el cáncer. *Anemia.* 2009;2:143–8.
60. 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 darbepoetin alpha. *J Clin Oncol.* 2008;26:1619–25.
61. 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.