

# Tratamiento de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal

JAVIER P. GISBERT<sup>a</sup> Y FERNANDO GOMOLLÓN<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid. España.

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario y CIBEREHD. IACS. Zaragoza. España.

## Puntos clave

- La anemia es la complicación sistémica más frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).
- La ferropenia —aun sin anemia— es tan frecuente que puede considerarse la regla más que la excepción en los pacientes con EII.
- La anemia en la EII es frecuentemente compleja y multifactorial.
- La medida más importante para el control de la anemia es el tratamiento de la propia EII.
- Para tratar la anemia ferropénica en la EII, el hierro por vía intravenosa es más eficaz que por vía oral, ya que logra una mayor y más rápida respuesta con una menor incidencia de efectos adversos.
- Las indicaciones del hierro por vía intravenosa en la EII son: anemia grave (hemoglobina < 10 g/dl), intolerancia a la vía oral, ausencia de respuesta al hierro oral y EII con actividad grave.
- La eritropoyetina siempre debe combinarse con hierro por vía intravenosa para hacer frente al incremento de la demanda férrica debida al aumento de la eritropoyesis.



Incluso en los textos “modernos”, la anemia se consideraba hasta hace poco como un simple marcador de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y merecía no más de unas pocas líneas en libros de casi 1.000 páginas<sup>1</sup>. El título de un artículo fundamental publicado por Christopher Gasché en 2000 describe perfectamente la situación hasta hace bien poco: “Anemia and inflammatory bowel disease: the overlooked villain”<sup>2</sup>. Muy al contrario, la anemia constituye la complicación sistémica más frecuente de la EII<sup>3</sup>.

## ¿Cuál es la frecuencia de anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal?

No es fácil estimar la frecuencia de anemia en la EII, puesto que disponemos de relativamente pocos estudios y, además, la presencia de esta complicación está condicionada por numerosos factores<sup>4</sup>. De hecho, se han encontrado prevalencias desde menos del 10% hasta más del 70% en los diversos estudios<sup>3,5-7</sup>. Muy probablemente, la gravedad de la EII es el determinante más importante de la presencia de esta complicación. Así, una reciente revisión sistemática de la literatura científica calcula una prevalencia de anemia del 16% en pacientes no ingresados y de prácticamente el 70% en aquellos que precisan hospitalización<sup>3</sup>. Por tanto, puede concluirse que la anemia es la complicación sistémica más frecuente de la EII. Por otra parte, la ferropenia —aun sin anemia— es tan frecuente que puede considerarse la regla más que la excepción en los pacientes con EII<sup>3</sup>.

## ¿Cuáles son las causas de anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal?

Podemos hablar, en líneas generales, de dos tipos de mecanismos en la producción de anemia en los pacientes con EII<sup>4</sup>. El más común es el de la ferropenia secundaria a pérdidas digestivas continuadas que, bien de forma percibida o inadvertida para el médico o el enfermo, pueden producir una pérdida de hierro considerable; un segundo mecanismo incluiría el de los trastornos crónicos, debido a la enfermedad inflamatoria subyacente y a un inadecuado manejo del hierro por la médula ósea. Otros factores, como la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> o de ácido fólico, la malnutrición, la malabsorción o la toma de algunos fármacos (p. ej., la salazopirina o las tiopurinas), pueden también causar anemia. No es infrecuente que en un mismo paciente coincidan dos o incluso más causas de anemia simultáneamente, lo que dificulta su evaluación diagnóstica. En resumen, la anemia en la EII es frecuentemente compleja y multifactorial<sup>3</sup>. En cualquier caso, la medida más importante para el control de la anemia es el tratamiento de la propia EII. De este modo, si la enfermedad permanece activa será difícil que controlemos la anemia o los déficits que la causan.

## ¿Cuándo comenzar y cuándo finalizar el tratamiento con hierro en la anemia?

La alta frecuencia de valores bajos, aunque no excesivamente, de hemoglobina en los enfermos con EII provoca en no pocas ocasiones una minusvaloración por parte del médico de esta

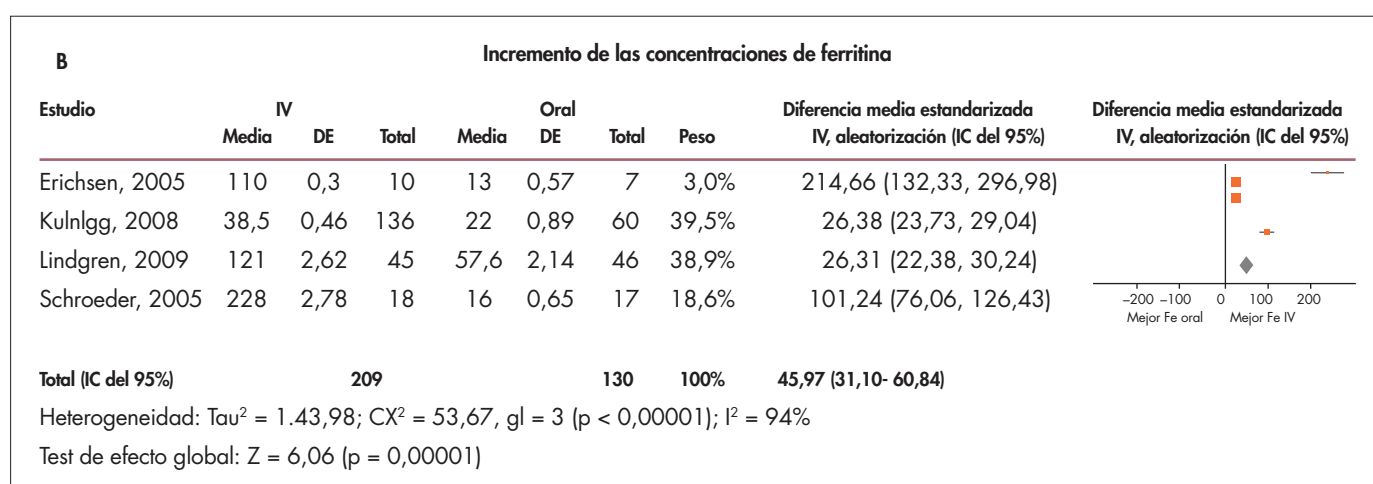
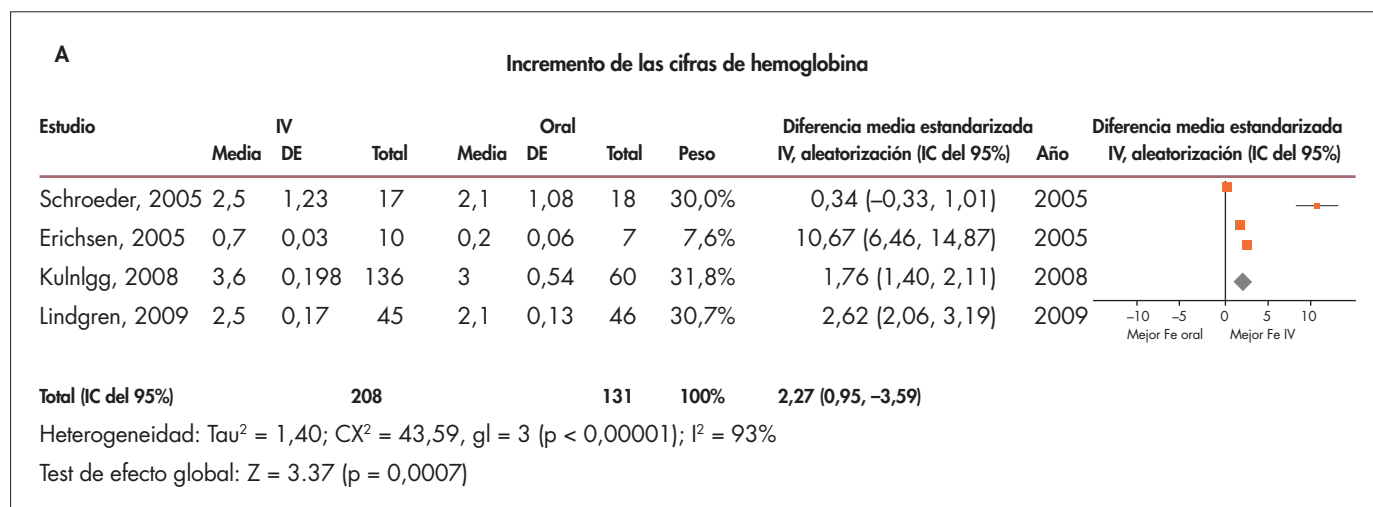
alteración analítica<sup>3</sup>. No se debe caer en el error de asumir que una cierta anemia es un hallazgo normal en los pacientes con EII y que, por tanto, no precisa tratamiento. Por el contrario, la administración de hierro por vía oral debe comenzarse tan pronto se detecte la anemia (definida según la Organización Mundial de la Salud como una hemoglobina < 13 g/dl en los varones y < 12 g/dl en las mujeres). De igual modo, el objetivo terapéutico del tratamiento con hierro por vía oral debe ser corregir completamente la anemia y la ferropenia, y no únicamente elevar parcialmente las cifras de hemoglobina o de ferritina. Por tanto, la meta debe ser alcanzar los valores de normalidad previamente mencionados, de forma similar a lo que ocurre en los pacientes que no presentan una EII. De hecho, es importante recordar que la mejoría más acusada en la calidad de vida se observa, precisamente, cuando las cifras de hemoglobina ascienden de 11 a 13 g/dl.

## ¿Qué dosis de hierro oral se debe administrar?

No existe ninguna justificación teórica para utilizar dosis “elevadas” de hierro oral para el tratamiento de la anemia ferropénica (ni en la EII ni en ninguna otra afección)<sup>3</sup>. Así, un solo comprimido de Ferrogradumet® o de Tardyferon® —los dos nombres comerciales de sulfato ferroso disponibles en España— proporciona más hierro del que el intestino es capaz de absorber en un día. Es más, es probable que las sales de hierro no absorbidas sean tóxicas para la mucosa intestinal. De hecho existe, especialmente en la EII, alguna evidencia de que las dosis altas de hierro oral pueden provocar una reactivación de la enfermedad, o al menos diarrea, que no sólo empeora la calidad de vida del paciente, sino que además crea dudas en cuanto a la actividad de la EII. Además, el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción y empeorar la tolerancia al tratamiento. Por último, aunque la administración del hierro en ayunas es una costumbre extendida, no hay ninguna prueba científica de que esto aumente su absorción de forma clínicamente relevante y, en todo caso, disminuye significativamente la tolerancia; por ello, parece más lógico administrar el hierro tras la comida principal<sup>8</sup>.

## ¿Cuáles son las limitaciones del tratamiento con hierro por vía oral?

Aunque existe una considerable controversia en la literatura científica sobre la eficacia del hierro por vía oral en el contexto de una EII, no parece haber duda de que en determinadas circunstancias esta formulación es muy eficaz<sup>9-11</sup>. No obstante, el tratamiento con hierro por vía oral, aunque conlleva un menor coste económico, tiene importantes limitaciones<sup>9-11</sup>. Es lento en alcanzar el objetivo y requiere un adecuado cumplimiento. Su baja potencia, debido a su escasa absorción oral, hace inútil el intento de administrar dosis elevadas vía oral con el fin de acelerar la reposición. Además, en pacientes con enfermedad de Crohn con afectación o resección del duodeno la absorción oral puede estar comprometida. Finalmente, un porcentaje considerable de pacientes con EII presentan mala tolerancia al tratamiento con hierro oral. Incluso, como se ha mencionado



**Figura 1.** Metaanálisis de los estudios que comparan la eficacia del tratamiento con hierro por vía oral e intravenosa en la enfermedad inflamatoria intestinal. A: incremento de la cifras de hemoglobina. B: incremento de las concentraciones de ferritina. DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza; IV: vía intravenosa.

previamente, en algunos estudios la administración de sales ferrosas se ha asociado a un empeoramiento clínico de la EII<sup>3</sup>. En este sentido, una alternativa para administrar los suplementos de hierro a estos pacientes es la vía intravenosa<sup>9-11</sup>.

### ¿Qué papel desempeña el hierro por vía intravenosa en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal?

Para tratar la anemia ferropénica, clásicamente se ha recomendado la administración de suplementos de hierro por vía oral. La eficacia de la formulación de hierro por vía intravenosa en pacientes sin EII se ha demostrado en numerosos estudios. Lastado por una mala fama debida a su potencial toxicidad, el hierro por vía intravenosa se ha ido introduciendo lentamente en la práctica diaria de la medicina hospitalaria. Actualmente, sin embargo, está bien establecido que esta vía de administración tiene un perfil de seguridad muy favorable, pues la frecuencia de efectos adversos —y en particular, de efectos adversos graves— ha sido ínfima<sup>12</sup>.

Cuatro estudios aleatorizados han comparado el hierro por vía oral frente a intravenosa para el tratamiento de la anemia en

pacientes con EII<sup>13-16</sup>. La combinación de sus resultados realizando un metaanálisis se representa en la figura 1A, donde se muestra gráficamente el beneficio del tratamiento intravenoso frente al oral en cuanto al incremento de las cifras de hemoglobina. Por su parte, la figura 1B muestra la capacidad superior de incrementar los depósitos de hierro que posee la vía intravenosa.

En resumen, podemos afirmar que en el tratamiento de la anemia ferropénica en la EII, la administración de hierro por vía intravenosa es más eficaz que por vía oral, ya que logra una mayor y más rápida respuesta, con una menor incidencia de efectos adversos. Estas conclusiones concuerdan con las emitidas recientemente en las *Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases*, en las que se aconseja utilizar preferentemente la vía intravenosa para corregir la anemia ferropénica porque resulta más eficaz y mejor tolerada, y mejora la calidad de vida en mayor medida que con la administración oral<sup>10</sup>. No obstante, el distinto perfil de coste-beneficio entre el hierro por vía oral e intravenosa hace imprescindible definir qué pacientes son candidatos a recibir terapia por una u otra vía<sup>17</sup>. Así, las indicaciones actualmente establecidas para el tratamiento por vía intravenosa en la EII son la anemia grave (definida como una hemoglobina < 10 g/dl), la

intolerancia a la vía oral, la ausencia de respuesta al tratamiento con hierro oral, la EII con actividad grave y el tratamiento concomitante con eritropoyetina<sup>10</sup>.

## ¿Qué formulaciones de hierro por vía intravenosa existen?

En nuestro medio, disponemos en este momento de tres formulaciones diferentes que se pueden utilizar en la práctica: hierro sacarosa (Venofer®), hierro dextrano de bajo peso molecular (Cosmofer®) y hierro carboximaltosa (Ferinject®)<sup>4</sup>. Con la presentación de hierro sacarosa se dispone de una experiencia considerable, pues se ha administrado con seguridad en muchos pacientes. Tiene el inconveniente, no obstante, de que en cada dosis (que se administra en 1 h) sólo se pueden suministrar 200-300 mg de hierro elemental. Por ello, al utilizar hierro sacarosa necesitamos planificar varias infusiones, muy a menudo entre 6 y 12, lo que representa una importante desventaja desde el punto de vista del paciente (que tiene que acudir en varias ocasiones y requiere varias punciones venosas). Con el hierro dextrano de bajo peso molecular, el tratamiento se ve facilitado porque todo el déficit calculado puede administrarse en una única dosis, aunque se requieren varias horas (de 3 a 5, en dependencia de la dosis). No disponemos de ensayos clínicos que evalúen esta preparación en pacientes con EII. Por último, con hierro carboximaltosa sí que se dispone de información específica en la EII, provenientes de un ensayo clínico que incluyó a más de 200 pacientes<sup>15</sup> y esta presentación cuenta con la ventaja adicional de que en una sola dosis administrada en sólo 15 min podemos suministrar hasta 1.000 mg de hierro, lo que permite limitar tanto el número de administraciones como el uso del hospital de día.

## ¿Qué beneficios tiene el tratamiento con hierro en la calidad de vida?

La anemia repercute de una forma decisiva en la calidad de vida de los pacientes, tanto en general como específicamente en aquellos con EII<sup>18</sup>. De hecho, la afectación de la calidad de vida que la anemia tiene sobre estos pacientes puede ser similar a la de una enfermedad tumoral. La fatiga crónica consecuencia de la anemia puede debilitar, afectar y preocupar a estos pacientes tanto como el propio dolor abdominal o la diarrea. Consecuentemente, el impacto beneficioso en la calidad de vida derivado de la corrección de la anemia en los pacientes con EII puede llegar a ser similar al del control de la diarrea<sup>12</sup>.

## ¿Cuál es el papel de la eritropoyetina en el tratamiento de la anemia de la enfermedad inflamatoria intestinal?

Raramente, a pesar de controlar la actividad de la afección, repleccionar los depósitos de hierro (incluso por vía intravenosa), reponer la vitamina B<sub>12</sub> y el ácido fólico, e incluso asegurarnos de la buena nutrición, no hay respuesta. En estos casos, se ha demostrado que la administración de eritropoyetina puede ser eficaz y controlar la anemia en un número significativo de pa-

cientes con EII<sup>19</sup>. La eritropoyetina siempre debe combinarse con hierro por vía intravenosa para hacer frente al incremento de la demanda férrica debida al aumento de la eritropoyesis<sup>3</sup>.

## ¿Cuándo se debe transfundir?

En raras ocasiones es necesario transfundir al paciente. Los efectos inmunológicos de la transfusión no son positivos y la disponibilidad de sangre no es infinita, ni ésta es barata. El uso de derivados de la sangre debe restringirse a situaciones excepcionales de anemia aguda grave con compromiso hemodinámico.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and digestive diseases: an update for the clinician. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4615-6.
2. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain [discussion 151]. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142-50.
3. ●● Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299-307.
4. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659-65.
5. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53:1190-7.
6. 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-9.
7. ● Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507-23.
8. García-López S, Gomollón F, Ortega-Zaya MA. Uso terapéutico del hierro intravenoso en la patología digestiva. *Gastro Hepatol Continuada.* 2004;3:25-9.
9. ● Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-Calle JL, Rodriguez 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.
10. ●● 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.
11. 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.
12. Gisbert JP, Gomollón F. Errores frecuentes en el manejo del paciente ambulatorio con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:469-86.
13. 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.
14. Schroder 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. (ECC)
15. 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.
16. 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.
17. De la Morena F, Gisbert JP. Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:285-93.
18. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006;12:123-30.
19. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2006;18:421-5.

## Bibliografía recomendada

**Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2008;103:1299-307.**

*Los autores revisan una serie de errores que se cometen con demasiada frecuencia al plantear el diagnóstico o el tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.*

**Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anaemia in Crohn's disease. Aliment Pharmacol Ther. 2006;24:1507-23.**

*Se trata de una revisión sistemática sobre el manejo de la anemia en la enfermedad de Crohn. Se incluyen 19 estudios y, a partir de ellos, se calcula una prevalencia de anemia que oscila entre el 6 y el 74%.*

**Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Perez-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.**

*Este estudio multicéntrico español demuestra que, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, el tratamiento de la anemia con hierro por vía oral es eficaz y bien tolerado. Además, demuestra que la formulación intravenosa de hierro ("sacarosa") es también una alternativa eficaz y segura para el tratamiento de los casos más graves o con intolerancia al hierro por vía oral. Por*

*último, pone de manifiesto que la corrección de la anemia tras la administración de hierro se asocia con una mejoría en la calidad de vida.*

**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.**

*Esta guía de práctica clínica europea compendia magistralmente una serie de recomendaciones para llevar a cabo un correcto diagnóstico y tratamiento de la anemia y la ferropenia en la enfermedad inflamatoria intestinal.*

**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 (FERINJECT) randomized controlled trial. Am J Gastroenterol. 2008;103:1182-92.**

*En este interesante estudio, 200 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y anemia ferropénica fueron aleatorizados a recibir hierro por vía oral o intravenosa (carboximaltosa). Los autores ponen de manifiesto que la respuesta analítica (en cuanto al incremento de las cifras de hemoglobina) es significativamente mayor en los pacientes que reciben hierro por vía intravenosa. De forma aún más evidente, se demuestra un mayor incremento en las concentraciones de ferritina al emplear el hierro carboximaltosa. Por último, los efectos secundarios fueron considerablemente más frecuentes con el preparado oral.*