

## REVISIÓN

### Diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro, con o sin anemia, pre y poscirugía bariátrica



Carlos Jericó<sup>a,\*</sup>, Irene Bretón<sup>b</sup>, Amador García Ruiz de Gordejuela<sup>c</sup>,  
Ana Carla de Oliveira<sup>d</sup>, Miguel Ángel Rubio<sup>e</sup>, Francisco J. Tinahones<sup>f</sup>,  
Josep Vidal<sup>g</sup> y Nuria Vilarrasa<sup>h</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Sant Joan Despí-Moisés Broggi, Barcelona, España. Grupo Multidisciplinar para el Estudio y Manejo de la Anemia del Paciente Quirúrgico ([www.awge.org](http://www.awge.org))

<sup>b</sup> Unidad de Nutrición Clínica y Dietética, Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

<sup>c</sup> Unidad de Cirugía Bariátrica y Metabólica. Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

<sup>d</sup> Servicio de Hematología, ICO-Hospital Duran i Reynals, Barcelona, España

<sup>e</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

<sup>f</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Virgen de la Victoria, Málaga, España; CIBEROBN Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

<sup>g</sup> Unidad de obesidad, Hospital Clínic Universitari, Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

<sup>h</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario de Bellvitge-IDIBELL, Barcelona, España. Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Barcelona, España

Recibido el 19 de junio de 2015; aceptado el 9 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 21 de noviembre de 2015

#### PALABRAS CLAVE

Anemia;  
Déficit de hierro;  
Cirugía bariátrica;  
Tratamiento con  
hierro

**Resumen** La cirugía bariátrica es una modalidad terapéutica para la obesidad grave que se utiliza cada vez con más frecuencia, y permite que el paciente consiga una pérdida de peso mantenida en el tiempo y una resolución o mejoría de la mayor parte de las enfermedades asociadas. Una de las principales complicaciones a medio y a largo plazo es el déficit de hierro y la anemia ferropénica, que puede afectar hasta al 50% de los casos, y deteriora de manera importante la calidad de vida del paciente. Estas alteraciones pueden estar presentes desde el preoperatorio. El objetivo de la presente revisión es elaborar unos esquemas de diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro y la anemia ferropénica en el pre y postoperatorio de la cirugía bariátrica.

© 2015 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [cjerico@csi.cat](mailto:cjerico@csi.cat) (C. Jericó).

**KEYWORDS**

Anemia;  
Iron deficiency;  
Bariatric surgery;  
Iron therapy

**Diagnosis and treatment of iron deficiency, with or without anemia, before and after bariatric surgery**

**Abstract** Bariatric surgery (BS) is an increasingly used therapeutic option for severe obesity which allows patients to achieve sustained weight loss over time and resolution or improvement in most associated pathological conditions. Major mid- and long-term complications of BS include iron deficiency and iron-deficient anemia, which may occur in up to 50% of cases and significantly impair patient quality of life. These changes may be present before surgery. The aim of this review was to prepare schemes for diagnosis and treatment of iron deficiency and iron-deficient anemia before and after bariatric surgery.

© 2015 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La obesidad mórbida es una enfermedad crónica caracterizada por el exceso de peso y de grasa corporal, y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad y de padecer enfermedades crónicas, como diabetes tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares, esteatohepatitis o enfermedad respiratoria, entre otras, además de un deterioro importante en la calidad de vida<sup>1-4</sup>. La cirugía bariátrica (CB)<sup>5</sup> es un tratamiento que ha demostrado ser eficaz a largo plazo para lograr la pérdida de peso y una resolución o mejoría de la comorbilidad del paciente. Está indicada en pacientes con obesidad severa (índice de masa corporal [IMC] > 40 kg/m<sup>2</sup> o IMC > 35 kg/m<sup>2</sup> con enfermedad asociada)<sup>5,6</sup>, aunque en los últimos años diversas sociedades científicas proponen su utilización en pacientes concretos con grados menores de obesidad<sup>7,8</sup>.

Sin embargo, la CB es un procedimiento no exento de riesgos, entre los que destacan las complicaciones nutricionales. Una de las complicaciones nutricionales más frecuentes es el déficit de hierro y la anemia ferropénica. De hecho, estas ya se detectan en un elevado porcentaje de pacientes obesos antes de la CB, y pueden incrementarse hasta el 50% de los pacientes intervenidos en el seguimiento a medio y a largo plazo<sup>9-11</sup>.

En la actualidad se utilizan diferentes técnicas de CB, habitualmente por vía laparoscópica, en las que se realiza una reducción de la capacidad gástrica, asociada o no a una derivación del intestino delgado, que condiciona un grado variable de malabsorción de micronutrientes<sup>12</sup>. El número de procedimientos de CB se incrementa cada año. Aunque el *by-pass* gástrico sigue siendo la técnica más utilizada, en los últimos años se observa un aumento importante de otras técnicas, como la gastrectomía vertical<sup>13</sup>. Aunque la CB se asocia generalmente con un menor riesgo de hemorragia que otras cirugías mayores del tracto digestivo<sup>14</sup>, sin embargo aumenta el riesgo de desarrollo de anemia y déficit de hierro poscirugía. Además, la presencia de anemia o déficit de hierro entre los candidatos a CB es frecuente, y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones en el perioperatorio, y con la aparición de anemia en el postoperatorio a medio y a largo plazo<sup>10,15-17</sup>.

Las causas más importantes de déficit de hierro y anemia ferropénica tras la CB son: el descenso de la ingesta por intolerancia alimentaria (especialmente a la carne roja), la

disminución de proteasas gástricas y de la acidez (hipoclorhidria), que provoca una incapacidad para liberar el hierro de los alimentos y reducir el hierro férrico a ferroso para su posterior absorción, y la disminución de la superficie absorptiva (especialmente duodeno y yeyuno proximal), junto con las pérdidas de sangre, provocadas por hemorragias perioperatorias, menstruación, etc.<sup>6,11-13</sup>. Además, puede coexistir déficit de ácido fólico y de vitamina B<sub>12</sub> asociado a diversos factores, como alteraciones de la ingesta, técnicas malabsortivas o descenso de la producción de factor intrínseco<sup>11,17,18</sup>.

La patogenia de la anemia ferropénica depende también de la técnica de CB que se emplee. En la banda gástrica ajustable se produce fundamentalmente por disminución de la ingesta de alimentos ricos en hierro, en la gastrectomía vertical por el componente de malabsorción (disminución de la conversión de Fe<sup>3+</sup> a Fe<sup>2+</sup>) debido a la resección gástrica, y en las técnicas que excluyen el duodeno y las primeras asas del yeyuno (*by-pass* gástrico y derivación biliopancreática) al impedirse la absorción de hierro a dicho nivel<sup>11</sup>.

Diversos estudios han estimado una prevalencia del déficit de hierro y la anemia ferropénica tras CB en el 30-50% y 20-30% de los pacientes, respectivamente<sup>9,11,15,16</sup>. Esta prevalencia aumenta a medida que transcurre el tiempo tras la cirugía, y es más frecuente en mujeres en edad fértil, en aquellos pacientes con déficit de hierro previo a la cirugía, y en técnicas con componente malabsortivo<sup>15,16</sup>. En este sentido, el seguimiento crónico de la anemia en pacientes intervenidos de CB resulta imprescindible, ya que su tratamiento ha demostrado disminuir complicaciones y evitar el deterioro de la calidad de vida del paciente<sup>9,15,19,20</sup>. Se requiere, por tanto, de un abordaje multidisciplinar para la evaluación y tratamiento de la anemia y/o ferropenia, con el fin de optimizar los recursos disponibles, producir el máximo beneficio al paciente y reducir al mínimo las complicaciones asociadas<sup>20,21</sup>.

El tratamiento de la anemia por déficit de hierro consiste en la administración de hierro, que puede realizarse mediante distintos preparados, pautas y vías de administración. La vía oral es la más habitual para la administración del hierro. Sin embargo, en el caso de la CB diversos factores asociados a la ferrotterapia oral, como la elevada tasa de efectos secundarios gastrointestinales, la mala adherencia al tratamiento o la dificultad en la absorción conllevan que la vía intravenosa sea cada vez más utilizada<sup>11,18,22-24</sup>.

El objetivo de la presente revisión, desarrollada por un grupo de facultativos multidisciplinar (cirugía, endocrinología y nutrición, hematología y medicina interna), consiste en la elaboración de unos esquemas de diagnóstico y tratamiento del déficit de hierro y la anemia ferropénica del paciente sometido a CB, tanto en el preoperatorio como en el seguimiento postoperatorio a corto y a largo plazo, basados en las evidencias existentes en la literatura sobre la prevención y tratamiento del déficit de hierro y la anemia ferropénica pre y post-CB.

### Diagnóstico y tratamiento de la anemia por déficit de hierro precirugía bariátrica (fig. 1)

La evaluación de los pacientes candidatos a CB incluye una valoración analítica con hemograma, estudio de la coagulación, bioquímica (función renal y hepática, estudio lipídico, metabolismo hidrocarbonado) y estudio de minerales y micronutrientes (hierro, ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub> y vitamina D)<sup>11,25</sup>, además de otras determinaciones que se consideren indicadas, atendiendo a la situación clínica y según el tipo de cirugía que se vaya a practicar. Esta evaluación se debería realizar al menos 30 días antes de la cirugía<sup>26</sup>. Diversos estudios han observado una prevalencia de anemia pre-CB del 6-22%<sup>9,11</sup>.

Teniendo en cuenta que la CB constituye una situación de riesgo nutricional, es necesario tratar las deficiencias nutricionales previas, como el déficit de hierro o de vitamina D. Aunque las deficiencias de folato y/o vitamina B<sub>12</sub> no son infrecuentes en los candidatos a CB, el déficit de hierro es la causa más frecuente de anemia en estos pacientes, y puede estar presente hasta en el 60% de los casos<sup>27</sup>.

La evaluación de la anemia por déficit de hierro preoperatoria debe incluir las siguientes determinaciones: hemoglobina (Hb), volumen corpuscular medio (VCM), Hb corpuscular media (HCM), metabolismo del hierro (ferritina, transferrina y el índice de saturación de transferrina [IST]) y proteína C reactiva (PCR) como marcador de actividad inflamatoria<sup>9</sup>.

En los pacientes sin anemia, según los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (niveles de Hb superiores a 12 g/dl en mujeres o a 13 g/dl en hombres), la intervención podría programarse con normalidad. No obstante, en caso de presentar ferropenia (ferritina < 30 ng/ml y/o IST < 20%) se recomienda su suplementación con hierro oral previa a la intervención quirúrgica<sup>26</sup>.

La detección de anemia por déficit de hierro preoperatoria en la evaluación clínica inicial o en la visita prequirúrgica requiere una valoración clínica y analítica detallada, especialmente si la anemia es de grado significativo (Hb ≤ 10 g/dl) o no se debe a una etiología previa ya conocida como las pérdidas ginecológicas en mujeres premenopáusicas. Estos pacientes deberían ser remitidos a valoración por parte de hematología o medicina interna para identificar la causa de la anemia y su posible corrección, debiendo posponerse hasta entonces la CB programada o incluso reconsiderar la indicación del procedimiento quirúrgico, aunque se aconseja, si es posible, corregir la anemia de forma previa a la intervención quirúrgica<sup>26</sup>.

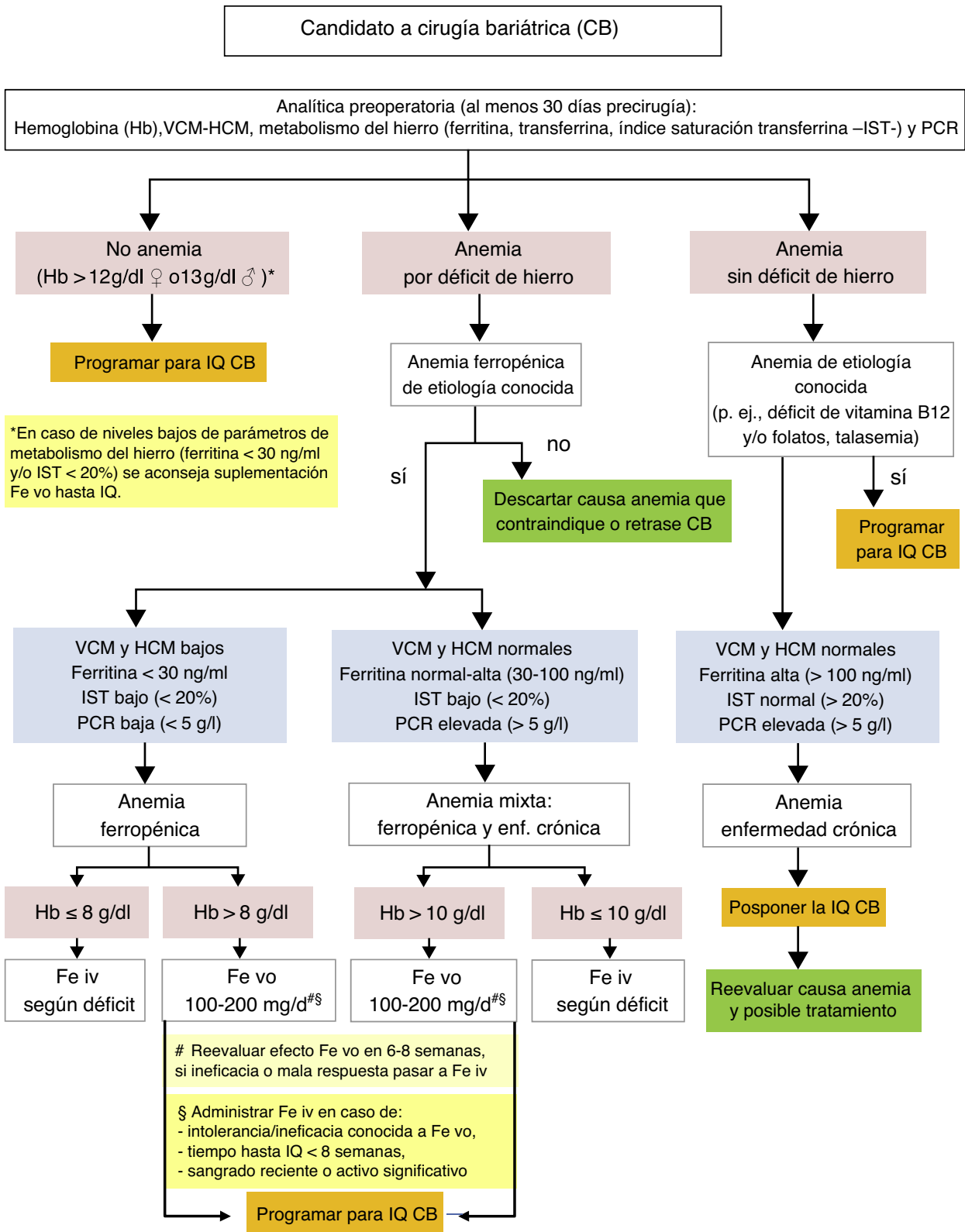
Una vez estudiada la etiología de la anemia por déficit de hierro, en función del resto de parámetros analíticos

analizados esta se clasificará como anemia ferropénica o anemia mixta ferropénica-inflamatoria<sup>28</sup>.

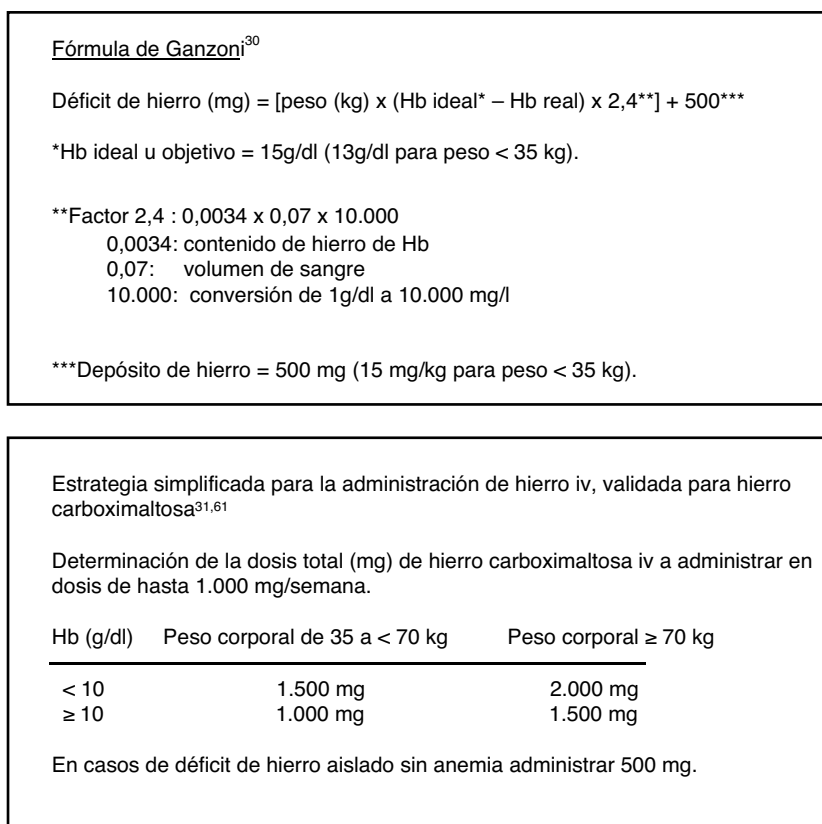
La anemia ferropénica se caracteriza por microcitos y hipocromía (VCM y HCM bajos) depósitos y niveles de hierro circulante bajos (ferritina < 30 ng/ml, IST < 10%) y, generalmente, parámetros inflamatorios normales (proteína C reactiva [PCR] menor de 5 mg/l). En esta anemia ferropénica aislada se recomienda el tratamiento con hierro oral (100-200 mg de hierro elemental al día), con preferencia por la utilización de sales ferrosas por su mejor absorción, y entre estas el sulfato ferroso debido a su aceptable tolerancia, su eficacia y su bajo coste<sup>29</sup>. Se aconseja reevaluar con analítica tras 6-8 semanas de tratamiento y pasar a suplementación intravenosa (iv) de hierro si no se objetiva mejoría de la Hb. En caso de intolerancia o ineficacia al hierro oral ya conocidas previamente, sangrado significativo reciente o activo (por ejemplo, pérdidas ginecológicas), nivel de Hb inicial muy bajo (≤ 8 g/dl) o anemia moderada-grave (Hb 8-10 g/dl) en pacientes sintomáticos o con tiempo hasta la intervención programada menor de 8 semanas se recomienda de inicio la suplementación con hierro iv, realizándose para cada paciente de forma individual el cálculo de la dosis total a administrar por vía parenteral. Para la estimación del déficit de hierro puede utilizarse la tradicional fórmula de Ganzoni<sup>30</sup>, aunque dicho cálculo puede subestimar los requerimientos de hierro. Como alternativa se dispone de un esquema posológico simplificado, validado para hierro carboximaltosa iv en un ensayo clínico realizado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que toma como referencia el peso y el nivel de Hb del paciente y es de fácil utilización<sup>31</sup>. En la figura 2 se muestra el cálculo de la dosis total de hierro iv a administrar según la fórmula de Ganzoni, habitualmente con hierro sacarosa, o mediante la tabla simplificada validada para hierro carboximaltosa<sup>11</sup>.

En el caso de pacientes cuyo estudio sugiere una anemia mixta entre ferropénica y anemia por enfermedad crónica (AEC), esta suele presentar hematies con volumen y Hb corpuscular (VCM y HCM) normal, niveles normales o discretamente elevados de ferritina (30-100 ng/ml) asociados a déficit de hierro funcional (IST < 20%) y aumento de PCR (> 5 g/l), aunque esta última generalmente de magnitud inferior a sus niveles en la AEC aislada<sup>32-34</sup>. En estos pacientes, una vez descartadas otras enfermedades concomitantes, se mantiene la recomendación de la intervención de CB y se aconseja considerar el tratamiento con hierro iv preoperatorio, especialmente si la anemia es moderada-severa (Hb es inferior a 10 g/dl), donde ha demostrado su mayor eficacia sobre la ferrotterapia oral<sup>18,22-24</sup>. Puede plantearse la suplementación oral de hierro en pacientes con anemia preoperatoria moderada (Hb > 10 g/dl) sin intolerancia o ineficacia previa a la ferrotterapia oral y sin pérdidas de sangre significativas o activas. Al igual que en la anemia ferropénica aislada, en estos pacientes debe reevaluarse la eficacia de la suplementación oral tras 6-8 semanas de esta, y completar el tratamiento prequirúrgico con hierro iv si fuera necesario.

Entre los pacientes en los que se detecta anemia sin déficit de hierro se valorará la presencia de causas conocidas que puedan justificar un grado moderado de anemia, como ser portador de talasemia menor, y que no contraindicarían la intervención quirúrgica. Igualmente deben descartarse déficit de vitamina B<sub>12</sub> y/o folatos que tras su suplementación



**Figura 1** Valoración y tratamiento de la anemia por déficit de hierro precirugía bariátrica. Ej: ejemplo; Fe iv: hierro intravenoso; Fe vo: hierro vía oral; H: hombres; IQ: intervención quirúrgica; M: mujeres; mg/d: miligramos/día.



**Figura 2** Cálculo del déficit de hierro.

y estudios adicionales, si lo requieren, podrán igualmente programarse para la CB. Los pacientes restantes pueden clasificarse como AEC aislada, caracterizada por normocitosis y normocromía (VCM y HCM normales), ferritina normal o elevada (> 100 ng/mol) con saturación de transferrina normal (IST > 20%), y aumento de marcadores inflamatorios (PCR > 5 g/l), y en la que se recomienda posponer la intervención de CB hasta la reevaluación de la enfermedad crónica a la que se asocia la anemia (por ejemplo conectivopatías o insuficiencia renal) y su posible tratamiento. En estos casos se debería reconsiderar la indicación de intervención de CB, siendo habitual su anulación definitiva.

### Diagnóstico y tratamiento de anemia por déficit de hierro poscirugía bariátrica (fig. 3)

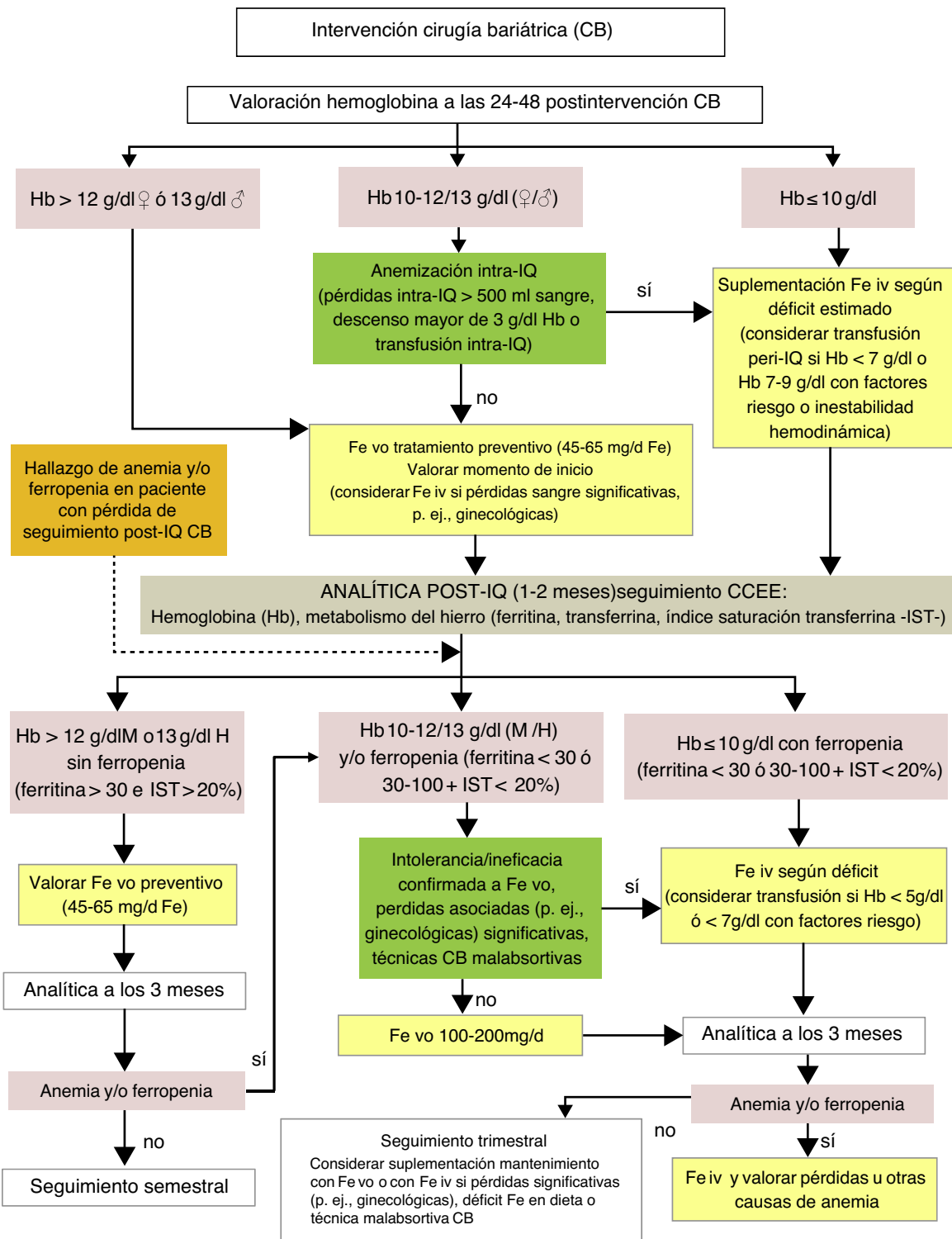
Aunque las técnicas de CB no suelen comportar un sangrado intraquirúrgico significativo, en el postoperatorio inmediato se recomienda la evaluación del nivel de Hb a las 24-48 h de la intervención.

Las guías de práctica clínica aconsejan prescribir suplementación con micronutrientes de manera crónica en todos los pacientes intervenidos mediante CB, adaptando la pauta a las características y riesgos propios de cada técnica quirúrgica. Las deficiencias más frecuentes afectan a la vitamina B<sub>12</sub>, al calcio y la vitamina D y al hierro. En el caso del hierro se recomienda en general una dosis de 45-60 mg de hierro elemento, incluyendo el contenido en los multivitamínicos<sup>25</sup>. Cabe recordar que la tolerancia al hierro

oral puede estar comprometida en las primeras semanas de la cirugía, debido a un mayor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales. En cualquier caso, el momento de iniciar la pauta de suplementación y la dosis dependerá de factores como los depósitos previos de hierro, las pérdidas de sangre en el perioperatorio, las características de la cirugía (mayores requerimientos en las técnicas que excluyen el duodeno y las primeras asas del yeyuno), la tolerancia a la dieta (con alimentos que aporten hierro) y la existencia de pérdidas de sangre (por ejemplo menstruales)<sup>11,21</sup>. Si se precisa tratamiento con hierro en las primeras semanas se aconseja utilizar un preparado líquido o en sobres y evitar los comprimidos de gran tamaño.

En caso de no presentar anemia (Hb > 12 g/dl en mujeres o > 13 g/dl en varones) en el postoperatorio precoz puede plantearse el inicio de suplementación con 40-65 mg de hierro elemental, incluidos o asociados al complejo multivitamínico que se pauta habitualmente al alta según la tolerancia digestiva del paciente<sup>25</sup>.

En los pacientes con anemia posquirúrgica moderada (Hb 10-12 g/dl en mujeres o 10-13 g/dl en varones) se debe considerar tratamiento con hierro iv según el déficit estimado en caso de anemización significativa intra o perioperatoria (pérdidas cuantificadas mayores de 500 ml de sangre, descenso de Hb > 3 g/dl respecto a niveles prequirúrgicos o necesidad de transfusión de hematíes intraoperatoria). En el resto de casos con Hb > 10 g/dl se aconseja pautar feroterapia oral, a dosis de 100-200 mg al día, valorando la tolerancia individual al tratamiento y su previsible grado de cumplimiento.



**Figura 3** Valoración y tratamiento de la anemia por déficit de hierro poscirugía bariátrica. Ej: ejemplo; Fe iv: hierro intravenoso; Fe vo: hierro vía oral; H: hombres; IQ: intervención quirúrgica; M: mujeres, mg/d: miligramos/día.

En los pacientes con anemia posquirúrgica significativa (Hb < 10 g/dl) se valorará si presentan criterios de transfusión, siguiendo las recomendaciones actuales, que aconsejan una estrategia transfusional restrictiva (Hb < 7 g/dl o Hb 7-9 g/dl con factores de riesgo asociados, o

inestabilidad hemodinámica)<sup>26</sup>. Además del posible soporte transfusional en las situaciones descritas, todos estos pacientes pueden beneficiarse de la reposición rápida de los depósitos de hierro con ferroterapia iv según el déficit de hierro calculado<sup>21,26,35</sup>.



Además de las recomendaciones de suplementación preventiva, se aconseja un seguimiento específico del déficit de hierro y anemia ferropénica tras la CB, que permita detectar alteraciones de manera precoz. Transcurridos entre uno y 2 meses de la intervención se recomienda realizar una valoración clínica y analítica, incluyendo hemograma y metabolismo del hierro<sup>36</sup>. En pacientes intervenidos de CB meses o años atrás, con pérdida de seguimiento, se reiniciará este en caso de hallazgo de anemia y/o ferropenia. Resulta fundamental, especialmente en los casos con pérdida de seguimiento, estudiar la causa de la anemia y descartar enfermedades con un tratamiento específico, como el déficit de vitamina B<sub>12</sub> o folato, u otras deficiencias menos frecuentes, como la del cobre<sup>11</sup>.

Si en esta evaluación a los meses (o años si hubo pérdida de seguimiento) de la intervención de CB se detecta ferropenia absoluta (ferritina < 30 ng/ml) o funcional (ferritina 30-100 y/o IST < 20%), con o sin anemia, se recomienda tratamiento con hierro oral 100-200 mg/d y reevaluar su eficacia a las 8-12 semanas de tratamiento. En caso de Hb < 10 g/dl, con intolerancia o ineficacia previa a hierro oral, pérdidas de sangre significativas concomitantes (por ejemplo ginecológicas), o técnicas malabsortivas de CB, se aconseja administrar tratamiento con hierro iv hasta completar el déficit calculado de hierro, especialmente si la anemia es sintomática. En estos pacientes puede detectarse un grado de anemia ferropénica grave (Hb < 8 g/dl), habitualmente de instauración crónica en semanas o meses y generalmente con buena tolerancia clínica, ya que se desarrollan mecanismos de compensación que aseguran, en condiciones normales, una oxigenación tisular adecuada, permaneciendo sin apenas sintomatología incluso con cifras muy bajas de Hb (5 g/dl), por lo que se recomienda mantener una estrategia transfusional restrictiva, siempre que exista un tratamiento específico alternativo a la transfusión de sangre alogénica y la escasa sintomatología clínica permita esperar a que el tratamiento específico haga efecto<sup>37</sup>. En los pacientes con anemia ferropénica grave post-CB el tratamiento con hierro iv está especialmente recomendado para minimizar la posibilidad de recibir una transfusión de sangre.

En los pacientes que no presentaban anemia ni ferropenia en el control posquirúrgico (ferritina > 30 ng/ml e IST > 20%), o en aquellos en los que se administró tratamiento para su recuperación, se aconseja mantener seguimiento con analítica trimestral y continuar con la suplementación habitual de micronutrientes, que incluye el hierro. Debe prestarse una especial atención a las situaciones de riesgo de deficiencia de hierro (mujeres en edad fértil, dieta muy pobre en hierro o técnicas de CB con componente malabsortivo) o ineficacia previa al hierro oral, en los que puede plantearse el tratamiento periódico con hierro iv con la finalidad de mantener los depósitos de hierro<sup>18</sup>. Además, hay que considerar que la ferropenia puede producir atrofia vellositaria, contribuyendo a la ineficacia del hierro oral al dificultar aún más la absorción intestinal de hierro<sup>38</sup>. La corrección del déficit de hierro puede mejorar esta situación<sup>33</sup>.

En caso de producirse recidiva de la anemia y/o la ferropenia, se reiniciará tratamiento con hierro oral o iv, y se aconseja descartar de nuevo pérdidas de sangre u otras causas de anemia (por ejemplo déficit de vitamina B<sub>12</sub> o ácido fólico)<sup>11</sup>.

Transcurrido un año de seguimiento poscirugía, en pacientes sin evidencia de anemia y/o ferropenia o recidiva de esta, puede ampliarse el tiempo entre determinaciones a semestral o incluso anual<sup>36</sup>.

## Discusión

La prevalencia de anemia por déficit de hierro es mayor entre los candidatos a CB que en la población general, incrementándose más todavía tras la intervención quirúrgica<sup>9,11,16,17,20,23</sup>. En este sentido se aconseja la evaluación y tratamiento del déficit de hierro pre y posquirúrgico<sup>9,11,15,19,27</sup>, aunque las guías de práctica clínica no incluyen unas recomendaciones específicas sobre las pautas de tratamiento y prevención más adecuadas para la anemia ferropénica o ferropenia pre y post-CB<sup>5,25,36</sup>.

En un 10-15% de los candidatos a CB se detecta anemia preintervención, y es el déficit de hierro el factor etiológico principal<sup>9,11,27</sup>. La ferropenia aislada está presente hasta en un 50% de estos pacientes, especialmente en mujeres, dada la elevada prevalencia de mujeres en edad fértil entre los candidatos a CB, en las que las pérdidas menstruales son la causa más frecuente de anemia y/o ferropenia<sup>16,27</sup>. Además, se aconseja descartar otras causas de anemia ferropénica o déficit de hierro que son más frecuentes en el paciente con obesidad mórbida que en la población general, como gastritis o esofagitis péptica<sup>39</sup>.

Aunque los pacientes obesos asocian con frecuencia enfermedad metabólica, respiratoria u osteoarticular, no es habitual que presenten otras causas de anemia, como la asociada a enfermedades crónicas (insuficiencia renal, enfermedad inflamatoria intestinal). Sí está descrita la prevalencia mayor de enfermedad tumoral en los pacientes obesos respecto a la población general<sup>40</sup>, y que esta se asocia a anemia, aunque resulta obvio que el hallazgo de una enfermedad neoplásica en la evaluación preoperatoria de un paciente con obesidad mórbida contraindicaría por el momento la CB.

Además, la propia obesidad *per se* asocia con frecuencia un estado inflamatorio de bajo grado que puede alterar el metabolismo del hierro, observándose un discreto incremento de los depósitos de hierro (hiperferritinemia), pero con restricción funcional del hierro necesario para la eritropoyesis (que podemos estimar mediante la saturación de transferrina)<sup>28,33</sup>. Este estado inflamatorio, que puede inferirse por unos niveles moderadamente elevados de proteína C reactiva (PCR) en ausencia de otra enfermedad inflamatoria concomitante, se asocia con frecuencia a una reducción leve de los niveles de hemoglobina entre los candidatos a CB<sup>27</sup>.

La prevalencia de hemorragia en el intraoperatorio y posoperatorio inmediato de CB es baja (2-4%), requiriendo transfusión de sangre alogénica un 2% de los casos<sup>14</sup>.

Sin embargo, es bien conocido que incluso grados leves de anemia incrementan la morbimortalidad posquirúrgica en cualquier tipo de cirugía<sup>41</sup>, por lo que se recomienda su evaluación y posible corrección prequirúrgica, para intentar mejorar el pronóstico posquirúrgico y reducir la administración de transfusiones de sangre alogénica y sus complicaciones<sup>42,43</sup>. En caso de detectar anemia y/o ferropenia preoperatoria se aconseja iniciar la reposición del

déficit de hierro de forma paralela a su estudio etiológico, para intentar la corrección previa a la intervención quirúrgica<sup>26</sup>. El tratamiento se realiza habitualmente con hierro oral, aunque se aconseja utilizar hierro iv si se objetiva ineficacia del hierro oral tras la reevaluación a las 6-8 semanas de tratamiento, o iniciar directamente con hierro iv en casos de intolerancia o ineficacia del hierro oral ya conocidas, sangrado significativo reciente o activo, anemia ferropénica de grado grave ( $Hb < 8 \text{ g/dl}$ ) o anemia mixta (ferropénica-inflamatoria) de grado moderado ( $Hb < 10 \text{ g/dl}$ )<sup>9,11,21,44-46</sup>.

En un reciente documento sobre el tratamiento de la anemia ferropénica<sup>47</sup> se propone un algoritmo de tratamiento que incluye la administración de estimulantes de la eritropoyesis en anemia de enfermedad crónica sin ferropenia ni insuficiencia renal. La revisión de Muñoz et al. sobre anemia y CB también incluía la administración de estimulantes de la eritropoyesis precirugía en anemia de enfermedad crónica sin ferropenia o anemia de causa desconocida<sup>9</sup>. El presente documento no incluye dicha medida prequirúrgica por su escasa evidencia, a diferencia de lo que ocurre en otras cirugías mayores programadas, como la cirugía mayor ortopédica programada<sup>26,48,49</sup>.

La guía de práctica clínica de la sociedad americana de CB recomienda iniciar en el postoperatorio precoz la suplementación diaria con hierro oral (45-60 mg de hierro elemental con vitamina C) para prevenir la deficiencia de hierro, especialmente en pacientes con cirugía malabsortiva y mujeres en edad fértil, mientras que la guía europea no incluye recomendaciones específicas al respecto<sup>25,36</sup>. En la presente revisión se recomienda individualizar el inicio de la suplementación preventiva con hierro oral, cuya dosis depende de varios factores, como la existencia de anemia y/o ferropenia perioperatoria, el tipo de cirugía realizada, o la persistencia de pérdidas menstruales en pacientes en edad fértil. Además, cabe considerar la administración de hierro iv porque la tolerancia al hierro oral puede estar comprometida durante las primeras semanas tras la cirugía.

La suplementación preventiva con hierro debe mantenerse en el seguimiento a medio y largo plazo de los pacientes intervenidos de CB, aunque con frecuencia el aporte con hierro oral es insuficiente para mantener los depósitos de hierro en estos pacientes, especialmente en los intervenidos con técnicas malabsortivas<sup>24,50,51</sup>. En la última actualización de la guía de práctica clínica europea de CB se aconseja realizar una evaluación analítica periódica que incluya hemograma y estudio del hierro a partir del mes de la intervención<sup>36</sup>, e iniciar tratamiento con hierro oral (100-200 mg/d) en caso de ferropenia aislada o anemia ferropénica moderada ( $Hb > 10 \text{ g/dl}$ ) hasta la reevaluación de su eficacia a las 8-12 semanas de tratamiento. La ferropenia iv se considera como opción inicial de tratamiento en caso de detección post-CB de anemia ferropénica grave, o con la presencia de los factores descritos que condicionan la ineficacia del tratamiento con hierro oral<sup>11,16,36</sup>, ya que la ferropenia iv produce el incremento rápido de los depósitos de hierro y facilita la recuperación rápida de los niveles de hemoglobina y disminuye la tasa transfusional<sup>21-23,26,52-54</sup>, considerándose la anemia post-CB una de las causas emergentes para la utilización de hierro iv<sup>55</sup>.

Algunos estudios de tratamiento con hierro iv en pacientes intervenidos de CB describen series de pocos pacientes

tratados con hierro sacarosa<sup>22,53</sup>, molécula con buena tolerancia clínica que ofrece una rápida disponibilidad de cesión de hierro al organismo, pero que para evitar toxicidad precisa de suplementación en infusiones que no superen los 200 mg del fármaco (con máximo de 600 mg por semana) administradas en un tiempo de 30 min<sup>56</sup>. Otras moléculas, como el hierro dextrano de bajo peso molecular, el hierro carboximaltosa o el hierro isomaltósido permiten la administración intravenosa de hierro en dosis más elevadas, pudiendo suplementar todo el déficit de hierro existente en una única infusión. La administración de hierro dextrano de bajo peso molecular en una infusión única corrigió la anemia y el déficit de hierro durante más de un año en 23 pacientes intervenidos mediante *by-pass* gástrico sin respuesta previa al tratamiento con hierro oral<sup>23</sup>, no observándose en el estudio reacciones adversas significativas, aunque se realizó tratamiento preventivo de hipersensibilización y se administró el hierro iv en 6 h. Cabe recordar el riesgo de reacciones anafilácticas graves asociadas a esta molécula de hierro iv y que la suplementación de una dosis elevada del fármaco debe realizarse en infusiones de al menos 4 h<sup>57</sup>. El estudio de Malone et al. recopila los datos de eficacia y seguridad de hierro carboximaltosa respecto a otros preparados de hierro oral o parenteral en 123 pacientes intervenidos de CB (en su mayoría con *by-pass* gástrico), observando una eficacia similar o superior en la corrección de depósitos de hierro e incremento de hemoglobina respecto al resto de tratamientos sin efectos adversos significativos<sup>54</sup>. Estos hallazgos son concordantes con datos de eficacia y seguridad disponibles para hierro carboximaltosa en un gran número de pacientes con múltiples enfermedades que presentan déficit de hierro con o sin anemia<sup>58-60</sup>. Además, la posibilidad de administrar una dosis de hasta 1.000 mg de hierro carboximaltosa iv en 15 min<sup>61</sup> confieren a este fármaco la posibilidad de repleción rápida de depósitos de hierro y corrección de anemia en pacientes intervenidos de CB refractarios a hierro oral, minimizando el número de visitas hospitalarias<sup>18,54</sup>, medida que se ha demostrado como coste-efectiva<sup>62,63</sup>. En cualquier caso, para la suplementación de hierro iv con cualquier preparado en estos pacientes deberán tenerse en consideración las recientes recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento, que incluyen un período de vigilancia de efectos adversos de 30 min tras el tratamiento y la no indicación de la ferropenia iv durante el primer trimestre de la gestación<sup>64</sup>.

Finalmente, una vez corregido el déficit se debe establecer un seguimiento de los niveles de hierro en los pacientes intervenidos de CB y mantener, tal como recomiendan las guías de práctica clínica, la suplementación preventiva de hierro para evitar la reaparición de la ferropenia a medio-largo plazo<sup>16,17</sup>. Esta suplementación de mantenimiento puede realizarse con hierro oral, sobre todo en pacientes en los que esta vía terapéutica ya mostró efectividad previa o si cesan la pérdidas sanguíneas crónicas (por ejemplo, menopausia), mientras que en pacientes en los que persiste la intolerancia a la ferropenia oral o con absorción duodenal de hierro dificultada de forma permanente (técnicas malabsortivas de CB) puede ser necesaria la terapia de mantenimiento con hierro iv<sup>11,24</sup>. La aparición de nuevos preparados orales de hierro férrico, como el hierro liposomado o el hierro maltol, que presentan aparente mejor tolerabilidad y biodisponibilidad que otras sales de hierro de absorción



oral, podrían representar una alternativa a la feroterapia iv en esta fase de mantenimiento. Sin embargo, estos preparados todavía se encuentran en fase de desarrollo, y entre sus escasos resultados disponibles para el tratamiento de la anemia ferropénica no se incluye a pacientes con anemia postintervención de CB<sup>65,66</sup>.

En conclusión, el déficit de hierro con o sin anemia es una complicación frecuente de la CB. Su prevalencia se incrementa significativamente en el postoperatorio, pudiendo aparecer a corto o largo plazo en el transcurso de este, y condiciona un deterioro significativo de la calidad de vida.

La identificación y tratamiento de la anemia preoperatoria puede contribuir a disminuir la morbimortalidad y la necesidad de transfusión perioperatoria. A nivel postoperatorio se recomienda la evaluación y el inicio precoz de una suplementación específica con hierro oral en los pacientes intervenidos de CB, especialmente en los de mayor riesgo de ferropenia, como son las mujeres en edad fértil o en los intervenidos con técnicas quirúrgicas con componente malabsortivo. El tratamiento con hierro oral puede ver limitada su eficacia por la aparición de efectos adversos, mala adherencia o por la alteración en su absorción que condicionan algunas técnicas de CB. En estos casos, el tratamiento con hierro iv constituye una alternativa conveniente y eficaz, y en ocasiones debe mantenerse a largo plazo. Además, en pacientes con anemia ferropénica grave post-CB el tratamiento con hierro iv está especialmente recomendado para minimizar la posibilidad de recibir una transfusión de sangre alogénica. En cualquier caso, son necesarios más estudios que permitan establecer la pauta más adecuada de prevención y tratamiento del déficit de hierro con o sin anemia en estos pacientes.

## Financiación

Este artículo de revisión ha contado con el apoyo de una subvención por parte de Vifor Pharma España SL.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses respecto al texto presentado y haber recibido honorarios como consultores de Vifor Pharma España, S.L.

## Bibliografía

1. Malnick SD, Knobler H. The medical complications of obesity. *QJM*. 2006;99:565-79.
2. Cello JP, Rogers SJ. Morbid obesity-the new pandemic: medical and surgical management, and implications for the practicing gastroenterologist. *Clin Transl Gastroenterol*. 2013;4:e35.
3. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: Mechanisms and potential targets. *Nutrients*. 2013;5:1218-40.
4. Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Després JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:369-81.
5. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvadó J, Pujol J, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004;4:223-49.
6. Kushner RF. Weight loss strategies for treatment of obesity. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56:465-72.
7. ASMBS Clinical Issues Committee. ASMBS statements/guidelines bariatric surgery in class I obesity (body mass index 30-35 kg/m<sup>2</sup>). *Surg Obes Rel Dis*. 2013:e1-10.
8. Busetto L, Dixon J, de Luca M, Shikora S, Pories W, Angrisani L. Bariatric surgery in class I obesity: A position statement from the International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders (IFSO). *Obes Surg*. 2014;24:487-519.
9. Muñoz M, Botella-Romero F, Gómez-Ramírez S, Campos A, García-Erce JA. Iron deficiency and anaemia in bariatric surgical patients: Causes, diagnosis and proper management. *Nutr Hosp*. 2009;24:640-54.
10. Moizé V, Deulofeu R, Torres F, de Osaba JM, Vidal J. Nutritional intake and prevalence of nutritional deficiencies prior to surgery in a Spanish morbidly obese population. *Obes Surg*. 2011;21:1382-8.
11. Stein J, Stier C, Raab H, Weiner R. Review article: The nutritional and pharmacological consequences of obesity surgery. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:582-609.
12. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric surgery: A review of procedures and outcomes. *Gastroenterology*. 2007;132:2253-71.
13. Buchwald H, Oien DM. Metabolic/bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg*. 2013;23:427-36.
14. Navarro MJ, Pindado ML, Paz D, Caro M, Mariscal M, Ruiz JC. Tratamiento anestésico perioperatorio de 300 pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica laparoscópica y breve revisión fisiopatológica. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2011;58:460-1.
15. Salgado W Jr, Modotti C, Nonino CB, Ceneviva R. Anemia and iron deficiency before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2014;10:49-54.
16. Obinwanne KM, Fredrickson KA, Mathiason MA, Kallies KJ, Farnen JP, Kothari SN. Incidence, treatment, and outcomes of iron deficiency after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: A 10-year analysis. *J Am Coll Surg*. 2014;218:246-52.
17. van der Beek ES, Montpellier VM, Eland I, Tromp E, van Ramshorst B. Nutritional deficiencies in gastric bypass patients; incidence, time of occurrence and implications for post-operative surveillance. *Obes Surg*. 2015;25:818-23.
18. Ten Broeke R, Bravenboer B, Smulders FJ. Iron deficiency before and after bariatric surgery: The need for iron supplementation. *Neth J Med*. 2013;71:412-7.
19. Shander A, Knight K, Thurer R, Adamson J, Spence R. Prevalence and outcomes of anemia in surgery: A systematic review of the literature. *Am J Med*. 2004;116:558-69.
20. Blume CA, Boni CC, Casagrande DS, Rizzolli J, Padoin AV, Mottin CC. Nutritional profile of patients before and after Roux-en-Y gastric bypass: 3-year follow-up. *Obes Surg*. 2012;22:1676-85.
21. Madrazo-González Z, García-Barrasa A, Rafecas-Renau A. Anemia, hierro, transfusión y alternativas terapéuticas. Revisión desde una perspectiva quirúrgica. *Cir Esp*. 2010;88:358-68.
22. Varma S, Baz W, Badine E, Nakhil F, McMullen H, Nicastro J, et al. Need for parenteral iron therapy after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2008;4:715-9.
23. DeFilipp Z, Lister J, Gagné D, Shaddock RK, Prendergast L, Kennedy M. Intravenous iron replacement for persistent iron deficiency anemia after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:129-32.
24. Gesquiere I, Lannoo M, Augustijns P, Matthys C, van der Schueren B, Foulon V. Iron deficiency after Roux-en-Y gastric bypass: Insufficient iron absorption from oral iron supplements. *Obes Surg*. 2014;24:56-61.
25. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB, Garvey WT, Hurley DL, McMahon MM, et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: Cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, the Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Endocr Pract*. 2013;19:337-72.

26. Leal-Noval SR, Muñoz M, Asuero M, Contreras E, García-Erce JA, Llau JV, Moral V, et al. Documento Sevilla de consenso sobre alternativas a la transfusión de sangre alogénica. Actualización del documento Sevilla. *Rev Esp Anestesiología Reanimación*. 2013;60, 263.e1-25.
27. Careaga M, Moizé V, Flores L, Deulofeu R, Andreu A, Vidal J. Inflammation and iron status in bariatric surgery candidates. *Surg Obes Rel Dis [serie en Internet]*. 2014. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soard.2014.09.028>.
28. Tussing-Humphreys L, Pusatcioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking iron regulation and assessment in iron deficiency, anemia of chronic disease, and obesity: Introducing hepcidin. *J Acad Nutr Diet*. 2012;112:391-400.
29. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: A systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013;29:291-303.
30. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100:301-3.
31. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegard G, Danese S, Gisbert JP, et al., on behalf of the European Crohn's, Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis*. 2015;9:211-22. Disponible en: <http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/content/ecco/jc/early/2015/01/22/ecco-jcc.jju009.full.pdf>.
32. Aigner E, Feldman A, Datz C. Obesity as an emerging risk factor for iron deficiency. *Nutrients*. 2014;6:3587-600.
33. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, British Committee for Standards in Haematology. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;16:639-48.
34. Choi J, Joseph L, Pilote L. Obesity and C-reactive protein in various populations: A systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2013;14:232-44.
35. Kumar A. Perioperative management of anemia: Limits of blood transfusion and alternatives to it. *Cleve Clin J Med*. 2009;76:S112-8.
36. Fried M, Yumuk V, Oppert JM, Scopinaro N, Torres A, Weiner R, et al. International Federation for Surgery of Obesity and Metabolic Disorders-European Chapter (IFSO-EC); European Association for the Study of Obesity (EASO); European Association for the Study of Obesity Obesity Management Task Force (EASO OMTF). Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014;24:42-55.
37. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 4.<sup>a</sup> ed. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. Barcelona: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea; 2010. p. 49.
38. Lizarraga A, Cuerda C, Junca E, Bretón I, Cambor M, Velasco C, et al. Atrophy of the intestinal villi in a post-gastrectomy patient with severe iron deficiency anemia. *Nutr Hosp*. 2009;24:618-21.
39. Dutta SK, Arora M, Kireet A, Bashandy H, Gandsas A. Upper gastrointestinal symptoms and associated disorders in morbidly obese patients: A prospective study. *Dig Dis Sci*. 2009;54:1243-6.
40. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol*. 2004;159:259-68.
41. Musallam KM, Tamim HM, Richards T, Spahn DR, Rosendaal FR, Habbal A, et al. Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2011;378:1396-407.
42. Glance LG, Dick AW, Mukamel DB, Fleming FJ, Zollo RA, Wissler R, et al. Association between intraoperative blood transfusion and mortality and morbidity in patients undergoing noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2011;114:283-92.
43. Shander A, Javidroozi M, Ozawa S, Hare GM. What is really dangerous: Anaemia or transfusion? *Br J Anaesth*. 2011;107 Suppl 1:i41-59.
44. 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 Anestesiología Reanimación*. 2005;52:536-40.
45. Muñoz M, Breyman 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.
46. Goodnough LT, Shander A. Current status of pharmacologic therapies in patient blood management. *Anesth Analg*. 2013;116:15-34.
47. Shander A, Goodnough LT, Javidroozi M, Auerbach M, Carson J, Ershler WB, et al. Iron deficiency anemia-bridging the knowledge and practice gap. *Transfus Med Rev*. 2014;28:156-66.
48. Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, Benoni G, Beris P, Bisbe E. Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth*. 2011;106:13-22.
49. Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, Gombotz H, Hofmann A, Krauspe R, et al. Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth*. 2012;109:55-68.
50. Gasteyer C, Suter M, Gaillard RC, Giusti V. Nutritional deficiencies after Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity often cannot be prevented by standard multivitamin supplementation. *Am J Clin Nutr*. 2008;87:1128-33.
51. Ruz M, Carrasco F, Rojas P, Codoceo J, Inostroza J, Basfi-Fer K, et al. Heme- and nonheme-iron absorption and iron status 12 mo after sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass in morbidly obese women. *Am J Clin Nutr*. 2012;96:810-7.
52. Litton E, Xiao J, Ho KM. Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: Systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 2013;347:f4822.
53. Malone M, Alger-Mayer S, Lindstrom J, Bailie GR. Management of iron deficiency and anemia after Roux-en-Y gastric bypass surgery: An observational study. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:969-74.
54. Malone M, Barish C, He A, Bregman D. Comparative review of the safety and efficacy of ferric carboxymaltose versus standard medical care for the treatment of iron deficiency anemia in bariatric and gastric surgery patients. *Obes Surg*. 2013;23:1413-20.
55. Warsch S, Byrnes J. Emerging causes of iron deficiency anemia refractory to oral iron supplementation. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2013;4:49-53.
56. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Producto Venofer®: Ficha técnica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2013 [consultado 27 May 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64000/FT\\_64000.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/64000/FT_64000.pdf).
57. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Producto Cosmofer®: Ficha técnica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2014 [consultado 27 May 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68243/FT\\_68243.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/68243/FT_68243.pdf).
58. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*. 2011;11:4.
59. Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol*. 2014;5:48-56.
60. Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron deficiency. *Drugs*. 2015;75:101-27.

61. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Producto Ferinject®: Ficha técnica. Madrid: Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad; 2013 [consultado 27 May 2015]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69771/FT\\_69771.pdf](http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/69771/FT_69771.pdf).
62. Rubio C, Fernández A, Fernández A, López JM, Martínez A, Gisbert JP, et al. Análisis farmacoeconómico del tratamiento de la deficiencia de hierro con hierro carboximaltosa (Ferinject®) en España. *PharmacoEconomics Spanish Research Articles*. 2010;7:109–17.
63. Calvet X, Ruíz MA, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One*. 2012;7:e45604.
64. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Preparados de hierro de administración intravenosa y reacciones de hipersensibilidad: nuevas recomendaciones. AEMPS; 2013.
65. Pisani A, Riccio E, Sabbatini M, Andreucci M, del Rio A, Visciano B. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: A randomized trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30:645–52.
66. Gasche C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Büning C, et al. Ferric maltol is effective in correcting iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: Results from a phase-3 clinical trial program. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:579–88.