

ORIGINAL

Uso del hierro intravenoso en un hospital de día de aparato digestivo: indicaciones, dosificación y efectos adversos

Angelina Dosal^a, Xavier Calvet^{b,f,*}, Laura Moreno^a, María López^a, Ariadna Figuerola^{b,f}, Miquel Àngel Ruíz^c, David Suárez^d, Emili Gené^{e,f}, Mireia Miquel^{b,f} y Albert Villoria^{b,f}

^aInfermeria, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^bServei Aparell Digestiu, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^cDepartament de Contabilitat Analítica, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^dUnitat d'Epidemiologia i Avaluació-Fundació Parc Taulí, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^eServei d'Urgències, Hospital de Sabadell, Institut Universitari Parc Taulí, Universitat Autònoma de Barcelona, Sabadell, España

^fCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd), Instituto de Salud Carlos III, Sabadell, España

Recibido el 25 de noviembre de 2009; aceptado el 17 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Hierro;
Hospital de día;
Digestivo

Resumen

No hay datos en la literatura médica respecto del uso del hierro (Fe) intravenoso en los hospitales de día de aparato digestivo.

Objetivo: Determinar las indicaciones, la dosificación y la tolerancia del Fe intravenoso en los pacientes ambulatorios atendidos en un hospital de día de digestivo.

Material y métodos: Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes que habían recibido Fe intravenoso en el período comprendido entre agosto de 2007 y julio de 2008. Se recogieron las indicaciones, la dosificación, los requerimientos de transfusión, los efectos adversos y la evolución clinicoanalítica de los pacientes.

Resultados: Durante el período de estudio 111 pacientes (el 41% eran mujeres, con edad media de $63,8 \pm 18$ años) recibieron Fe intravenoso. Las principales causas de anemia para la administración de Fe intravenoso fueron gastropatía por hipertensión portal ($n=55$), enfermedad inflamatoria intestinal ($n=22$) y angiodisplasia intestinal ($n=12$). Los pacientes recibieron un total de 557 infusiones de Fe, con una dosis media de 1.033 mg de Fe por paciente. La infusión de Fe no presentó efectos secundarios. A pesar del tratamiento, 46 pacientes necesitaron transfusión. Los pacientes con cirrosis hepática

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: xcalvet@tauli.cat (X. Calvet).

KEYWORDS

Iron;
Day hospital;
Gastroenterology

presentaron un requerimiento de Fe, transfusión y una mortalidad significativamente mayores que el resto del grupo de estudio.

Conclusión: El Fe intravenoso se utiliza muy a menudo en el hospital de día de digestivo. La mayor parte de las infusiones se realizan a pacientes con pérdidas crónicas y los pacientes con cirrosis hepática son los que presentan una anemia más marcada, una enfermedad de base más grave y una mayor mortalidad.

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

Use of intravenous iron infusion in a gastroenterology day hospital: Indications, dosage and adverse effects

Abstract

There are no data in the literature on the use of intravenous iron infusion in gastroenterology day hospitals.

Objective: To determine the indications, dosage and tolerance of intravenous iron infusion in outpatients attending a gastroenterology day hospital.

Material and methods: We retrospectively reviewed the medical records of patients who received intravenous iron infusion between August 2007 and July 2008. The indications, dosage, transfusion requirements, adverse effects and patients' clinical and laboratory data were recorded.

Results: During the study period, 111 patients (41% women, with a mean age of 63.8 ± 18 years) received intravenous iron infusions. The main causes of anemia indicating iron administration were portal hypertensive gastropathy ($n=55$), inflammatory bowel disease ($n=22$) and intestinal angiodysplasia ($n=12$). The patients received a total of 557 iron infusions with a mean dose of 1033 mg iron per patient. There were no adverse effects. Despite the treatment, 46 patients required transfusion. Iron and transfusion requirements and mortality were significantly higher in patients with liver cirrhosis than in the remainder of the study group.

Conclusion: Intravenous iron therapy is frequently used in the gastroenterology day hospital. Most infusions were administered in patients with chronic iron loss. Patients with liver cirrhosis had the most severe anemia and underlying disease and the highest mortality.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La administración de hierro (Fe) oral es a menudo insuficiente para el tratamiento de pacientes con requerimientos altos de Fe. Esto se debe a su escasa absorción intestinal y a la mala tolerancia digestiva a los compuestos de Fe. Por esto, la administración de Fe intravenoso ha representado una revolución en aquellos pacientes con necesidades importantes de Fe, entre ellos, muchos con enfermedades digestivas¹. Su eficacia es claramente superior a la del Fe oral, con un menor riesgo de efectos secundarios²⁻⁸. Además, en determinadas enfermedades digestivas y, específicamente, en la enfermedad inflamatoria intestinal existen dudas sobre si la ingesta de Fe oral en dosis altas puede exacerbar la enfermedad o incrementar el riesgo de neoplasia⁹.

Tras las primeras formulaciones con Fe dextrano, que presentaban un riesgo significativo de anafilaxia, se han desarrollado nuevas formulaciones más seguras como el Fe sacarosa (Venofer[®]) o, más recientemente, Fe carboximaltosa (Ferinject[®])¹⁰. Este último presenta un perfil de seguridad similar al Fe sacarosa, pero permite administrar dosis más altas en una sola infusión: hasta 1.000 mg de Fe frente a 200 mg por infusión con Fe sacarosa. Ambos productos permiten

administrar dosis muy superiores a la cantidad que puede absorberse, incluso con dosis máximas de Fe oral¹¹.

Existen muy pocos datos en la literatura médica sobre cuáles son las indicaciones, la seguridad del Fe intravenoso y la dosificación habitual en situaciones de práctica clínica habitual en gastroenterología. Por esto, el objetivo del presente estudio es describir las indicaciones, las dosis y la seguridad del Fe intravenoso en un hospital de día dedicado a enfermedades hepáticas y digestivas.

Material y métodos

Se identificaron retrospectivamente los pacientes que recibieron Fe intravenoso desde agosto de 2007 a julio de 2008 a partir de los datos de la programación del Hospital de día del Servicio de Digestivo del Hospital de Sabadell, de las bases de datos del Servicio y de las historias clínicas de los pacientes. Se recogieron las indicaciones del tratamiento con Fe, la dosis total administrada y el número de sesiones, los valores de hemoglobina iniciales y finales, las necesidades de transfusión y los efectos adversos. También se recogieron datos sociodemográficos, la presencia de enfermedades asociadas y su gravedad, evaluada mediante la

clasificación de la American Society of Anesthesia (ASA)¹², la evolución del paciente hasta el momento del cierre del estudio (aparición de complicaciones relacionadas o no con la anemia, ingresos y mortalidad) y si el tratamiento había empezado antes del período del estudio o seguía activo al finalizar este. En los pacientes que requirieron ingreso hospitalario se valoró la causa caso por caso, y se revisaron los informes de alta y la documentación del ingreso. Se consideró que el paciente ingresaba por enfermedad relacionada con la anemia cuando el paciente presentaba un deterioro clínico y estaba relacionado con anemia grave, cuando no permitía su tratamiento ambulatorio, o cuando el ingreso se debía a una descompensación de su enfermedad de base, por ejemplo, angina o insuficiencia cardiaca en relación con un episodio de anemia grave.

Métodos estadísticos

Se realizó un análisis descriptivo y se expresaron las variables cuantitativas como media ± desviación estándar y las variables cualitativas como frecuencia y porcentaje. Se utilizó el test de la Chi-cuadrado para la comparación de proporciones. El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS 17.0 (Chicago, Illinois).

Resultados

Descripción de la unidad

El estudio se llevó a cabo en el hospital de día de enfermedades hepatodigestivas del Hospital de Sabadell. Se trata de un hospital de segundo nivel con una población de referencia de 420.000 habitantes. El hospital de día realiza tratamientos ambulatorios y atiende las consultas urgentes de los pacientes con enfermedades digestivas crónicas controlados en el servicio de digestivo. Las enfermedades más prevalentes son la hepatopatía crónica y la enfermedad inflamatoria intestinal. La infusión de Fe parenteral corresponde al 15-20% del total de la actividad realizada en el hospital de día. Las características y las funciones del hospital de día se han descrito recientemente¹³.

Dosis e indicaciones del hierro intravenoso

La administración de Fe intravenoso fue una de las intervenciones más frecuente en el hospital de día de digestivo junto con la paracentesis o la infusión de fármacos biológicos para la enfermedad inflamatoria intestinal. Durante el período de estudio se indicó Fe intravenoso en un total de 116 pacientes. De estos, 5 fueron excluidos del estudio porque no llegaron a realizar el tratamiento, 2 de ellos por deterioro del estado general en enfermedad avanzada y los otros 3 por motivos no especificados. De los 111 pacientes restantes, 46 eran mujeres (41%). El rango de edad fue de 21-92 años, con una edad media de 63,8 ± 18 años.

El Fe intravenoso se inició durante el período de estudio en 79 pacientes. Los 32 restantes habían iniciado este tratamiento previamente. Los 111 pacientes recibieron un total de 557 infusiones de Fe. Todas las infusiones se realizaron mediante la administración de 200 mg de Fe sacarosa en

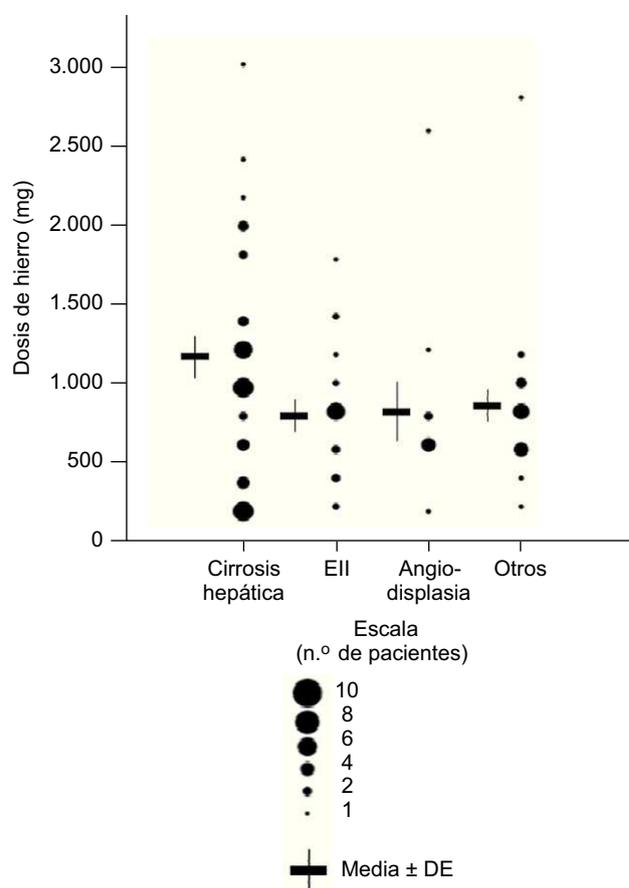


Figura 1 Dosis de hierro en función de las diferentes indicaciones.

200 ml de suero fisiológico para pasar en 60 min. La posología habitual fue de una dosis/semana, aunque se llegaron a administrar 3 dosis semanales en casos seleccionados. La dosis media de Fe intravenoso por paciente fue de 1.033 mg y osciló desde 200-5.200 mg (fig. 1). Las principales indicaciones del tratamiento con Fe fueron anemia ferropénica asociada a cirrosis hepática, a enfermedad inflamatoria intestinal o a angiodisplasia. Otras causas más raras fueron el aporte de Fe en pacientes con neoplasia digestiva o la enfermedad péptica en forma de anemia tras hemorragia o anemia ferropénica grave en pacientes con antecedentes de cirugía gástrica. A los pacientes con cirrosis hepática o con angiodisplasia se les prescribió Fe parenteral si presentaban intolerancia al Fe oral o ferropenia refractaria a Fe oral. La frecuencia de cada indicación y las dosis medias de Fe para cada una de estas se muestran en la tabla 1. No se registraron reacciones alérgicas ni otros efectos adversos significativos relacionados con la infusión de Fe intravenoso en ninguno de los pacientes. Ningún paciente recibió tratamiento con eritropoyetina.

Especialmente en los pacientes con hepatopatía crónica o angiodisplasia, el tratamiento se administró a menudo como medida paliativa y para reducir las necesidades transfusionales en pacientes con enfermedad avanzada. Así, 34 pacientes (31%) tenían una enfermedad de base muy grave (ASA IV). Otros 30 pacientes (27%) eran ASA III, 26 pacientes (23%) eran ASA II y únicamente 21 pacientes (19%) no presentaban una enfermedad de base significativa (ASA I).

Tabla 1 Indicaciones, dosis media de hierro, requerimientos transfusionales y mortalidad según la indicación del hierro intravenoso

Indicación	n (%)	Dosis de Fe, mg media \pm DE	Pacientes transfundidos ^a n (%)	Concentrado de hematies, n	Mortalidad, n (%)
Cirrosis hepática	55 (49,5)	1.178 \pm 138	29 (52)	6,1 \pm 0,9	18 (32,7)
EII	22 (19,8)	800 \pm 84	3 (14)	3,3 \pm 0,3	2 (9)
Angiodisplasia intestinal	12 (10,8)	833 \pm 174	8 (67)	3,5 \pm 1,2	2 (16,7)
Otras	22 (19,8)	864 \pm 106	6 (27)	4 \pm 1,1	1 (4,5)

DE: desviación estándar; EII: enfermedad inflamatoria intestinal; Fe: hierro.

^aRequerimientos transfusionales durante el período en estudio.

Un total de 71 pacientes (64%) requirieron ingreso. La media de ingresos por paciente durante el período de seguimiento fue de 4,2. Del total de 300 ingresos hospitalarios, 100 (33%) se consideraron directamente relacionados con la anemia. Veintitrés pacientes (21%) fallecieron durante el período de estudio, todos ellos de complicaciones relacionadas con su enfermedad de base. La causa de muerte más frecuente fueron las complicaciones de la cirrosis hepática. En 7 de los pacientes se consideró que la anemia había contribuido de manera significativa al desenlace.

Evolución de los parámetros hematológicos y requerimientos transfusionales

La hemoglobina media al inicio del período del estudio fue de 10,3 g/dl y de 10,7 g/dl al final del tratamiento con Fe. A pesar de este tratamiento, un total de 46 pacientes requirió un total de 238 transfusiones. El número de transfusiones por paciente osciló entre 1-23. Los grupos con mayor riesgo de hemorragia crónica —cirrosis hepática y angiodisplasia— no solamente requirieron dosis más elevadas de Fe, sino que también presentaron una peor respuesta con un número significativamente mayor de pacientes y requirieron transfusión ($p=0,002$). En el caso de la cirrosis hepática, tanto los requerimientos de transfusión ($p=0,04$) como la mortalidad fueron significativamente más elevadas que en los demás grupos ($p=0,016$) (tabla 1). El número y el porcentaje de pacientes que requirió transfusión, la dosis media de Fe y la mortalidad para cada indicación se muestran en la tabla 1.

Discusión

El presente estudio describe la utilización de Fe intravenoso en un hospital de día de digestivo. Los datos provenientes de nuestra unidad son especialmente relevantes ya que en nuestro conocimiento no existen datos publicados al respecto. Se observó un importante uso del Fe como tratamiento de la anemia por pérdidas digestivas crónicas. Las indicaciones más frecuentes fueron la anemia asociada a cirrosis hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal y la hemorragia digestiva por malformaciones vasculares.

Otro hallazgo inesperado es la frecuencia y la gravedad de la hemorragia secundaria a enteropatía de la hipertensión

portal en el grupo de cirrosis hepática. En estos pacientes, las pérdidas hemáticas fueron muy importantes, con altos requerimientos tanto de Fe intravenoso como de transfusión. En nuestra serie, la anemia grave se manifestó en pacientes con hepatopatía muy avanzada y es, a menudo, un episodio preterminal. Prueba de esto es la muy elevada mortalidad de estos pacientes (>30%/año), significativamente superior a la de los demás grupos.

En una revisión bibliográfica exhaustiva no hemos detectado ningún estudio en la literatura médica de características similares al nuestro, por lo que resulta imposible comparar datos o establecer la idoneidad de las indicaciones. En otras enfermedades —como, por ejemplo, en los pacientes con insuficiencia renal crónica— se han publicado múltiples estudios que demuestran la eficacia del Fe intravenoso^{2-5,10}. Sin embargo, la información es muy limitada en lo que respecta a las enfermedades hepáticas y digestivas. En estas, destaca la enfermedad inflamatoria intestinal en la que el Fe intravenoso ha demostrado ser más efectivo y mejor tolerado que el Fe oral^{1,6-8,11}. Sin embargo, excluida la enfermedad inflamatoria, no se ha demostrado la eficacia del Fe intravenoso para reducir las necesidades de transfusión en pacientes con angiodisplasia o cirrosis hepática, aunque su uso parece razonable por extrapolación a partir de otras situaciones.

Respecto a la seguridad, el uso de Fe intravenoso fue extremadamente seguro y bien tolerado, sin que se detectara ninguna complicación significativa del tratamiento en las más de 500 infusiones realizadas, dato que concuerda con los datos de seguridad de la literatura médica en otras enfermedades^{1-8,10,11}.

El presente estudio presenta evidentes limitaciones. Primero, su diseño retrospectivo podría introducir algún tipo de sesgo en la recogida de datos. En este sentido, la mayoría de los datos (hemoglobina, dosis de Fe, transfusión o mortalidad) se han obtenido de las bases de datos del hospital que se completan prospectivamente y de los registros de programación y son, por tanto, datos fiables. Al tratarse de un estudio retrospectivo, es posible además que algunos efectos adversos leves pasaran desapercibidos. Sin embargo, la recogida de efectos adversos se realizó y se registró sistemáticamente por enfermería tanto antes (referido a la infusión previa) como después de la infusión, por lo que la posibilidad de que un porcentaje significativo de efectos adversos pasara sin detectarse es pequeña. Otros

datos, como la relación de los ingresos o de la mortalidad con la anemia, en cambio, están sujetos a un grado importante de subjetividad y estos datos deben interpretarse con cautela. Por otro lado, el estudio puede determinar las indicaciones de uso del Fe intravenoso, pero su diseño no permite obtener datos sobre su eficacia. La hemoglobina inicial y final de los pacientes fue similar, y un porcentaje significativo requirió transfusión. En este sentido y tal como se ha comentado previamente, serán necesarios futuros estudios para determinar la eficacia del Fe intravenoso en 2 de sus indicaciones principales en digestivo: la corrección de la anemia ferropénica en la cirrosis hepática avanzada y el tratamiento de la anemia secundaria a angiodisplasia intestinal, situaciones en las que no existe ninguna evidencia al respecto. Específicamente, es necesario determinar la utilidad del tratamiento intravenoso respecto del tratamiento oral y también comparar la utilidad de las nuevas formulaciones (Fe carboximaltosa, que permite administrar dosis más altas en cada infusión) con las utilizadas actualmente (Fe sacarosa).

Por otro lado, nuestro estudio describe por primera vez el patrón de uso del Fe intravenoso en un hospital de día de digestivo. Serán necesarios más datos y estudios comparativos entre centros para determinar la variabilidad de la práctica clínica y la idoneidad de las indicaciones de Fe intravenoso en nuestro medio.

En conclusión, nuestro estudio muestra que el Fe intravenoso se utiliza a menudo en el hospital de día de aparato digestivo en diversas enfermedades. La anemia asociada a malformaciones vasculares o gastropatía de la hipertensión portal y la enfermedad inflamatoria intestinal son las indicaciones más frecuentes. El perfil de seguridad del fármaco es excelente, sin que se registraran complicaciones en más de 500 infusiones en pacientes con enfermedad grave de base.

Financiación

El CIBERehd está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

Conflicto de intereses

El estudio se financió, en parte, con una beca de Laboratorios Uriach.

Bibliografía

1. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299-307.
2. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16:1879-84.
3. Kim YH, Chung HH, Kang SB, Kim SC, Kim YT. Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: A phase IV, open-label, prospective, randomized study. *Acta Haematol.* 2009;121:37-41.
4. Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: A randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:435-7.
5. Littlewood TJ, Alikhan R. The use of intravenous iron in patients with cancer-related anaemia. *Br J Haematol.* 2008;141:751-6.
6. 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.
7. 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.
8. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, García 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.
9. Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: Foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol.* 2006;40:391-7.
10. Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res.* 2008;6:93-102.
11. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4666-74.
12. Saklad M. Grading of patients for surgical procedures. *Anesthesiology.* 1941;2:281-4.
13. Vergara M, Gil M, Dalmau B, Miquel M, Sánchez-Delgado J, Calvet X, et al. Unidad de atención continuada y hospital de día como alternativa a la hospitalización convencional: experiencia de 10 años en un hospital comarcal. *Gastroenterol Hepatol.* 2007;30:572-9.