



PROGRESOS EN GASTROENTEROLOGÍA

Aproximación al diagnóstico y tratamiento de la anemia crónica secundaria a causas digestivas



Francisco Rodríguez-Moranta*, Lorena Rodríguez-Alonso y Jordi Guardiola Capón

Unidad de Gastroenterología, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitari de Bellvitge, Hospitalet del Llobregat, IDIBELL, Barcelona, España

Recibido el 14 de mayo de 2014; aceptado el 24 de julio de 2014
Disponible en Internet el 16 de octubre de 2014

PALABRAS CLAVE

Anemia ferropénica;
Endoscopia alta;
Colonoscopia;
Cápsula endoscópica;
Hemorragia digestiva de origen oscuro;
Test de sangre oculta en heces

Resumen La anemia ferropénica es la forma más frecuente de anemia. Puede causar astenia, deterioro cognitivo y funcional y descompensar las enfermedades de base. No es una enfermedad, sino la consecuencia de un problema médico potencialmente grave, por lo que siempre debe investigarse la causa subyacente; en varones y mujeres posmenopáusicas es la pérdida digestiva y la malabsorción de hierro. En este grupo se aconseja una gastroscopia, una colonoscopia y una serología de celiaquía. Si los resultados son negativos deberá valorarse la repetición de exploraciones y se acepta una pauta de tratamiento con hierro. En caso de refractariedad o recidiva de la anemia debe ser investigado el intestino delgado. En este caso la cápsula endoscópica es la exploración de elección. En todos los casos debe tratarse la anemia ferropénica hasta la normalización de los depósitos, para lo cual disponemos de una gran variedad de formas de hierro oral y parenteral.

© 2014 Elsevier España, S.L.U. y AEEH y AEG. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Iron deficiency anemia;
Upper gastrointestinal endoscopy;
Colonoscopy;
Capsule endoscopy;

Approach to the diagnosis and treatment of chronic anemia secondary to gastrointestinal diseases

Abstract Iron deficiency anemia is the most common type of anemia and can cause asthenia, cognitive and functional impairment, and decompensation of underlying diseases. Iron deficiency anemia is not a disease but is the result of a potentially serious medical problem. Consequently, patients should always undergo investigation of the underlying cause. In men and postmenopausal women, the condition is caused by gastrointestinal loss and malabsorption of iron. In this group, recommended procedures are gastroscopy, colonoscopy and serological testing for celiac disease. If the results of these tests are negative, repeat examinations and

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: frmoranta@bellvitgehospital.cat (F. Rodríguez-Moranta).

Obscure gastrointestinal bleeding;
Fecal occult blood test

iron therapy should be considered. In treatment-refractory or recurrent anemia, the small intestine should be investigated. In this case, the procedure of choice is capsule endoscopy. Iron deficiency anemia should always be treated until iron deposits have returned to normal levels. A wide variety of preparations are available, in both oral and parental formulations.
© 2014 Elsevier España, S.L.U. and AEEH y AEG. All rights reserved.

Introducción

Epidemiología

La anemia ferropénica (AF) es la causa de anemia más frecuente en el mundo. Su prevalencia presenta una enorme variación geográfica, siendo menor del 10% en el norte de América y Europa y mayor del 50% en África y el sur de Asia. En nuestro medio se observa en el 2 al 5% de la población¹. En individuos mayores de 65 años entre un 36 a 70% de los diagnósticos de anemia crónica se deben a ferropenia². En las áreas de hospitalización por causa digestiva la prevalencia de AF es de hasta un 60%³. Así mismo, la AF es una causa frecuente de derivación al especialista de gastroenterología por ser el indicio de una enfermedad potencialmente grave⁴.

Clínica

La AF, con frecuencia, es asintomática y puede ser detectada en una analítica rutinaria. Puede manifestarse como astenia, descompensación de las enfermedades de base del paciente (insuficiencia cardíaca, bronquitis crónica) o un deterioro cognitivo (especialmente en población anciana). La ferropenia, incluso sin anemia, se ha relacionado con un menor rendimiento físico y mental^{5,6}. También se ha asociado con la aparición de membranas esofágicas, trastornos de la conducta alimentaria (pica) o el síndrome de las piernas inquietas.

Definición y diagnóstico de ferropenia y anemia ferropénica (tabla 1)

La Organización Mundial de la Salud define anemia como una concentración de hemoglobina inferior a 130 g/l en varones, 120 g/l en mujeres no embarazadas y 110 g/l en mujeres embarazadas¹.

Ferropenia es un déficit del hierro corporal total. Existe AF cuando la ferropenia es lo suficientemente intensa y prolongada como para disminuir la eritropoyesis y causar un defecto en la síntesis de hemoglobina produciendo unos eritrocitos más pequeños (microcitosis) y con menor cantidad de Hb (hipocromos).

El patrón oro para el diagnóstico de ferropenia se establece mediante la determinación del hierro en la médula ósea. La presencia < 10% de normoblastos teñidos mediante el azul de Prusia es diagnóstico de ferropenia⁷. Se trata de una prueba invasiva, hecho que limita su utilidad en la práctica clínica.

La microcitosis y la hipocromía son indicadores sensibles de ferropenia en ausencia de enfermedad crónica o coexistencia de un déficit de B₁₂ o folatos. No obstante, debe hacerse el diagnóstico diferencial con la talasemia, la anemia sideroblástica y la anemia por enfermedad crónica.

Un nivel bajo de saturación de transferrina, sideremia y ferritina también se asocia a la AF. El dato más específico de AF es la ferritina. La concentración de ferritina es proporcional a los niveles de hierro corporal y se considera el mejor test no invasivo para detectar ferropenia. Unos niveles menores de entre 12 y 15 mg/l se consideran patognomónicos de ferropenia^{8,9}. Sin embargo, su sensibilidad es baja, especialmente en población anciana. La síntesis de ferritina puede verse aumentada por el efecto de algunas citoquinas, como la IL-1, actuando como un reactante de fase aguda. Así, en presencia de una neoplasia, una infección o inflamación, el punto de corte de ferritina en sangre para definir ferropenia podría ser de 50 mg/l o incluso mayor. En estas circunstancias se ha sugerido calcular el cociente entre la concentración del receptor soluble de la transferrina y el logaritmo de la ferritina sérica, cuya sensibilidad para la detección de AF es del 88%^{7,10}. Un resultado < 1 sugiere anemia de la enfermedad crónica sin ferropenia, mientras que una proporción > 2 indica ferropenia con o sin anemia de la enfermedad crónica¹¹.

Como alternativa en situaciones dudosas se aconseja un ensayo con hierro oral o intravenoso (en caso de mala tolerancia o sospecha de mala adherencia) durante 3 semanas. Un aumento de la hemoglobina corpuscular media en los siguientes 7 días apoyaría el diagnóstico de AF.

Metabolismo del hierro

En condiciones normales la eritropoyesis precisa 25 mg diarios de hierro¹². La mayor fuente de hierro es proporcionada por los macrófagos que reciclan el hierro procedente de los eritrocitos destruidos. Por otro lado, a diario consumimos alrededor de 10 mg de hierro en la dieta. De estos solo el 10% es absorbido a través de los enterocitos. El hierro dietético se encuentra en forma ferrosa y, mayoritariamente, en forma férrica. Este último debe ser reducido a hierro ferroso para poder ser absorbido. De este modo, podrá atravesar el borde en cepillo de los enterocitos a través del transportador *Divalent Metal Iron Transporter 1* (DMT1), proteína con un dominio transmembrana que transporta metales divalentes como el hierro, el cobalto, el manganeso o el cinc¹³. La transferrina, una glucoproteína de 79,6 kDa, será la responsable de su transporte en el plasma. El exceso de hierro se almacenará en su proteína de almacenaje, la ferritina. La ferritina es una glucoproteína formada por

Tabla 1 Diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica

| | Sideremia | Transferrina | Saturación transferrina | Ferritina | RST | RST/log ferritina |
|--|-----------|--------------|-------------------------|-------------|-----|-------------------|
| Anemia de enfermedad crónica | ↓ | ↓/N | ↓ | > 30 ng/ml | N | < 1 |
| Anemia ferropénica | ↓ | ↑ | ↓ | < 30 ng/ml | ↑ | > 2 |
| Anemia ferropénica + anemia enfermedad crónica | ↓ | ↓ | ↓ | < 100 ng/ml | N/↑ | > 2 |

RST: receptor soluble de la transferrina

24 subunidades unidas entre sí por enlaces no covalentes, de forma esférica. En su interior caben hasta 4.500 átomos de hierro. Cuando el hierro es necesario para la eritropoyesis será transferido a través de la membrana basolateral del enterocito mediante la ferroportina¹³ y entregado a los eritroblastos a través del receptor de la transferrina. En situaciones de ferropenia se produce una disminución de la síntesis de hemoglobina, un aumento del número de mitosis de eritroblastos que conducen a la microcitosis e hipocromía¹⁴.

La hepcidina es una hormona de síntesis hepática¹⁵ cuya misión es inhibir la absorción intestinal del hierro y bloquear las reservas del hierro macrofágico para prevenir la sobrecarga férrica del organismo. La hepcidina se une a la ferroportina induciendo su degradación y disminuyendo el hierro a transferir desde los enterocitos, macrófagos y el hierro almacenado de los hepatocitos al plasma sanguíneo. Así, la hepcidina actuaría como un controlador negativo. La producción de hepcidina depende de los niveles de sideremia y las necesidades de eritropoyesis. La producción de hepcidina disminuye en la AF, en una anemia aguda por hemorragia o en la anemia hemolítica. Al disminuir la hepcidina se incrementa la absorción intestinal de hierro y la liberación de hierro desde los depósitos.

Déficit funcional de hierro

En la anemia de las enfermedades crónicas (artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, etc.), debido al estímulo de algunas citoquinas (IL-6) se produce una sobreexpresión de la hepcidina¹⁶. Ello conduce a un secuestro del hierro hepatocitario y macrofágico y a una disminución de la absorción intestinal de hierro. Se produce, por lo tanto, una AF funcional, ya que la reserva de hierro no está disponible para la eritropoyesis¹⁶.

Estudio etiológico de la Anemia Ferropénica

Historia clínica y exploración física

En primer lugar debe realizarse una adecuada anamnesis dirigida a detectar una dieta pobre en hierro, investigar el consumo de anticoagulantes, antiinflamatorios no esteroideos o antiagregantes; antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal, neoplasias del tracto gastrointestinal, enfermedad celiaca, talasemia, Rendu Osler Weber, etc. Debe descartarse la presencia de masas abdominales o lesiones cutáneas (por ejemplo telangiectasias).

La presencia de determinados síntomas guía evidentes, como la rectorragia, el dolor epigástrico, la hematuria macroscópica, las metrorragias, etc. implicarán dirigir el

estudio hacia ese signo guía. Esta revisión se centrará en aquellos pacientes que tienen como signo guía la AF.

Sedimento de orina

Se considerará la realización de un sedimento de orina para descartar un origen urinario que es la causa del 1% de todas la AF (fundamentalmente tumores del tracto urinario)¹⁷.

Serología de enfermedad celiaca

La probabilidad de presentar una enfermedad celiaca en pacientes con AF como único signo en pacientes asintomáticos es del 5%. Por ello, se aconseja realizar una determinación de anticuerpos antitransglutaminasa⁹.

En caso de serología negativa, si no existen otros síntomas abdominales (diarrea crónica, distensión abdominal), la probabilidad de padecer una enfermedad celiaca es muy baja (en torno al 0,3%)¹⁸, por lo que se desaconseja realizar biopsias duodenales por su baja rentabilidad.

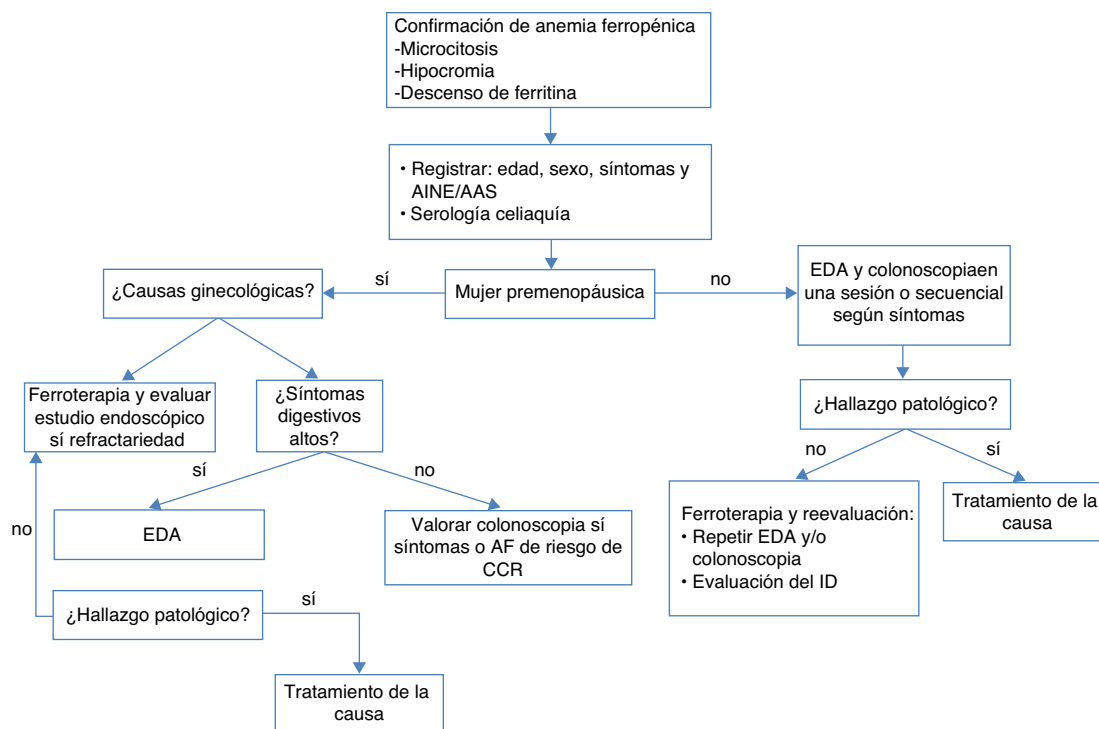
En caso de serología positiva se realizará una endoscopia alta para tomar biopsias duodenales y confirmar el diagnóstico. En este caso no se investigarán otras causas de anemia, a excepción de si existen factores de riesgo adicionales (por ejemplo edad superior a los 50 años, antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorrectal).

Estudio de anemia ferropénica en mujeres premenopáusicas (fig. 1)

La AF se produce en un 5-12% de mujeres premenopáusicas¹⁹, fundamentalmente debida a las pérdidas menstruales, el déficit nutricional o el incremento de la demanda durante el embarazo y la lactancia²⁰. Las pérdidas por causas gastrointestinales son infrecuentes (13-30%) y la tasa de tumores malignos (gástrico o colorrectal) es < 3%.

En los casos de AF de origen gastrointestinal las causas más frecuentes son del tracto digestivo alto: infección por *Helicobacter pylori* (9-47%), la gastritis por AINE y la gastritis atrófica (10%) y la enfermedad celiaca (2-17%). Otras causas menos frecuentes son la esofagitis (1-7%) y el cáncer gástrico (0-3%). Entre las lesiones colónicas destaca la enfermedad inflamatoria intestinal y los pólipos, siendo muy infrecuente el cáncer colorrectal²¹.

El rendimiento diagnóstico de las diferentes exploraciones en mujeres premenopáusicas no ha sido adecuadamente evaluado. Por este motivo, actualmente, no existe consenso sobre qué exploraciones realizar y en qué orden deben solicitarse. Las guías clínicas⁹ recomiendan realizar a las



EDA: Endoscopia digestiva alta, ID: intestino delgado, AF: antecedentes familiares, CCR: cáncer colorrectal

Figura 1 Aproximación al diagnóstico de anemia ferropénica.

AF: antecedentes familiares; CCR: cáncer colorrectal; EDA: endoscopia digestiva alta; ID: intestino delgado.

mujeres premenopáusicas con AF una serología de enfermedad celiaca y una evaluación de los síntomas.

Se considerará realizar una endoscopia digestiva alta en caso de presentar factores de riesgo adicionales, como una edad > 40 años, ausencia de una pérdida de sangre menstrual abundante, hemoglobina < 10 g/dl, demostración de pérdidas de sangre en las heces (test del guayaco), síntomas abdominales, pérdida de peso o la falta de respuesta a la suplementación con hierro^{22,23}.

La colonoscopia debe reservarse a mujeres con síntomas colónicos y antecedentes familiares de primer grado de cáncer colorrectal²⁴, o en casos de AF persistente después de la suplementación de hierro y corrección de las posibles pérdidas.

Estudio de anemia ferropénica en mujeres posmenopáusicas y varones (fig. 1)

En este grupo la causa más frecuente de AF es la pérdida crónica a través del tubo digestivo y la malabsorción del hierro de la dieta (enfermedad celiaca, gastrectomizados, gastritis atrófica)²⁵ (tabla 2). En estos casos, además del despistaje de la enfermedad celiaca se deberán realizar estudios adicionales.

Endoscopia alta y colonoscopia

La endoscopia digestiva alta y la colonoscopia son las exploraciones de referencia para el estudio de AF. Tiene ventajas sobre la radiología, ya que permite identificar lesiones superficiales (erosiones o angiodisplasias), tomar biopsias y, en algunos casos, realizar el tratamiento (polipectomía, coagulación con argón, etc.). La combinación de endoscopia

Tabla 2 Causas de anemia ferropénica

| Causas | Prevalencia (%) |
|---|-----------------|
| <i>Pérdidas digestivas</i> | |
| AAS/AINE | 10-15 |
| Cáncer colorrectal | 5-10 |
| Cáncer gástrico | 5 |
| Úlceras pépticas | 5 |
| Angiodisplasia | 5 |
| Esofagitis | 2-4 |
| Cáncer esofágico | 1-2 |
| Ectasia vascular antral | 1-2 |
| Tumores de intestino delgado | 1-2 |
| Úlceras de Cameron | < 1 |
| Carcinoma ampular | < 1 |
| Anquilostoma duodenal | < 1 |
| <i>Malabsorción</i> | |
| Enfermedad celiaca | 4-6 |
| Gastrectomía | < 5 |
| Colonización por <i>Helicobacter pylori</i> | < 5 |
| Resección intestinal | < 1 |
| Sobrecrecimiento bacteriano | < 1 |
| <i>Causas no digestivas</i> | |
| Menstruación | 20-30 |
| Donación de sangre | 5 |
| Hematuria | 1 |
| Epistaxis | < 1 |

AAS aspirina; AINE antiinflamatorios no esteroideos.
Adaptado de Goddard et al.⁹

alta y colonoscopia permite identificar el origen de la AF en un 60 a 70%²⁶⁻²⁸. Las lesiones altas son más frecuentes que las bajas²⁶. La presencia de una neoplasia digestiva en pacientes con AF varía entre el 10-17%^{26,27,29} (tabla 1).

La coexistencia de lesiones altas y bajas es poco frecuente. No obstante, dado que no disponemos de parámetros fiables para guiar el estudio endoscópico, en general, se aconseja realizar una endoscopia digestiva alta y una colonoscopia como exploraciones de primera línea, a menos que exista una causa clara de pérdidas extradigestivas (por ejemplo metrorragia abundante, hematuria, etc.)⁹. En caso de ausencia de síntomas guía parece adecuado realizar ambas exploraciones en una misma sesión endoscópica para acelerar el proceso diagnóstico y reducir el tiempo hospitalario. En el momento de la endoscopia digestiva alta, si la serología para enfermedad celiaca ha sido positiva (o si no disponemos de ella) se realizarán biopsias duodenales. La infección por *H. pylori* se ha asociado a una reducción de la absorción del hierro y a un incremento de las pérdidas del mismo^{30,31} y su erradicación podría revertir algunos casos de AF³². Por ello, podría aprovecharse el momento de la endoscopia para realizar un test rápido de ureasa para la detección de la infección por *Helicobacter pylori*. Por último, dado que la gastritis autoinmune puede cursar con anemia ferropénica hasta en el 25% de los casos^{33,34}, sería útil realizar biopsias gástricas durante la exploración para descartar este diagnóstico.

El test de sangre oculta en heces mediante la reacción del guayaco (test químico) ha sido evaluado como estrategia para dirigir el estudio endoscópico sin obtener beneficios debido a su baja sensibilidad y especificidad^{2,35,36}. No obstante, recientemente hemos evaluado el valor de la concentración de hemoglobina fecal mediante un test de sangre oculta en heces inmunológico cuantitativo (TSI). Se trata de un anticuerpo específico dirigido contra la globina humana. Esta proteína es digerida por las enzimas digestivas, por lo que los sangrados ocultos procedentes del tracto superior no son detectados por el TSI, a diferencia de los sangrados procedentes del colon. Rodríguez-Alonso evaluó una población de 124 varones y mujeres posmenopáusicas mediante un TSI, una endoscopia digestiva alta y una colonoscopia. La práctica de una endoscopia alta+TSI y supeditar la práctica de la colonoscopia a la demostración de una concentración de hemoglobina fecal > 50 ugHb/g de heces permitía diagnosticar el 100% de las neoplasias, el 91% del total de lesiones con una reducción del coste por lesión detectada del 50% a expensas del ahorro en colonoscopias²⁶. La validación de estos resultados podría ayudar a dirigir el estudio endoscópico inicial.

En caso de que las exploraciones endoscópicas hayan resultado negativas, una estrategia aceptada sería corregir los déficits dietéticos, suspender (si es posible) el tratamiento con AINE o antiagregantes, realizar una pauta de tratamiento con hierro y monitorizar los niveles de hemoglobina y ferritina. Si el paciente presenta una respuesta adecuada, sin recidiva de la AF, parece seguro no realizar nuevas exploraciones³⁷⁻⁴⁰. En caso de una respuesta inadecuada o rápida recidiva de la AF deberá plantearse el estudio del intestino delgado^{41,42}, que consideramos en el contexto de la evaluación de una hemorragia digestiva de origen oscuro oculta.

Hemorragia digestiva de origen oscuro oculta

En caso de no obtener el diagnóstico mediante el estudio endoscópico alto y bajo nos enfrentamos a un desafío clínico que denominamos hemorragia digestiva de origen oscuro (HDOO) oculta. Se trata de la existencia de pérdidas digestivas sin exteriorizar sangre de forma evidente, es decir, sin episodios de melenas ni hematoquecia; en contraposición de la HDOO clínicamente manifiesta. La repetición de exploraciones podría identificar hasta un 10% de lesiones adicionales en el tracto gastrointestinal superior, y hasta un 7% en el colon^{43,44} aunque podría depender de la calidad de las exploraciones. Las lesiones más frecuentemente inadvertidas son las de origen vascular. Un estudio demostró que la repetición de las exploraciones solo identificaba una posible causa de la AF en el 4% de los casos⁴⁵. Teniendo en cuenta esto debe considerarse cuidadosamente la necesidad de repetir exploraciones, especialmente si no se realizaron en condiciones óptimas. En caso contrario, debería valorarse el estudio del intestino delgado.

Exploraciones radiológicas

La enterografía TC y la entero RMN permiten visualizar la totalidad de la pared intestinal y no solo la superficie de la mucosa, por lo que resultan útiles en el caso de sospecha de enfermedad inflamatoria intestinal o para detectar tumores del intestino delgado. Sin embargo, la mayor parte de las lesiones del intestino delgado que causan AF asintomática son lesiones mucosas o lesiones planas, no detectables mediante las exploraciones radiológicas. Un estudio prospectivo mostró que el rendimiento diagnóstico de la entero TC en pacientes con HDOO fue del 26,7%⁴⁶. No obstante, solo resultó útil en aquellos casos de HDOO clínicamente manifiesta (que habían presentado melenas o hematoquecia) y no aportó ningún diagnóstico en los casos de HDOO oculta⁴⁶.

Enteroscopia

Actualmente disponemos de enteroscopia de pulsión y con balón. La enteroscopia de pulsión permite identificar el origen de las pérdidas hemáticas en el 30-50% de los pacientes con una EDA y colonoscopia previa normal⁴⁷. Sin embargo, la enteroscopia es un procedimiento invasivo, requiere sedación profunda, y rara vez explora más de un tercio de la longitud total del intestino delgado. Los enteroscopios con uno o 2 balones permiten la exploración de parte o el total del intestino delgado. Se puede realizar por vía anal u oral. Su rendimiento diagnóstico es mayor que el del enteroscopia de pulsión. La principal ventaja de la enteroscopia es la posibilidad de un diagnóstico histológico (toma de biopsias) y de realizar tratamiento en el mismo procedimiento (argón plasma, polipectomía, etc.). Por otro lado, un estudio retrospectivo observó que el tratamiento de las lesiones detectadas durante la enteroscopia se asociaba a la ausencia de recidiva de la AF en el 71% de los pacientes⁴⁸. Por otro lado, aquellos individuos con enteroscopia normal no presentaban reparación de la AF, por lo que se aconsejaba no realizar nuevas exploraciones⁴⁸.

Cápsula endoscópica

La cápsula endoscópica (CE) tiene un rendimiento diagnóstico del 63%⁴⁹ en la HDOO, aunque existen grandes diferencias si el estudio se realiza por una HDOO

clínicamente manifiesta (92,3%) o una HDOO oculta (44,2%)⁵⁰. La CE tiene la ventaja de no ser invasiva. Sin embargo, con frecuencia la detección de una lesión no implica un beneficio terapéutico (especialmente si la indicación es AF)⁵¹. Las lesiones más habitualmente identificadas por la CE son las angiodisplasias (29-40%) y las úlceras (7%); menos frecuentemente tumores, divertículo de Meckel y varices intestinales^{52,53}. Un estudio que comparó la CE y la enteroscopia obtuvo que la primera tenía mayor rendimiento diagnóstico⁵⁴.

En caso de que la CE sea normal no se ha demostrado que la enteroscopia aporte ningún beneficio adicional. Por ello, en pacientes con endoscopia digestiva alta y colonoscopia normales se recomienda realizar una CE como primera exploración y solo realizar la enteroscopia para buscar lesiones detectadas por la CE⁵⁵.

Pacientes con comorbilidad significativa

Con frecuencia, los pacientes con comorbilidades tienen anemia de origen multifactorial. Esta se relaciona con sus enfermedades de base y, a su vez, la anemia causa el deterioro de las mismas⁵⁶. Por otro lado, los pacientes frágiles deben ser evaluados de forma individualizada. Debe considerarse la gravedad de la anemia y su respuesta al tratamiento médico, la posibilidad de tolerar estudios endoscópicos y si van a ser tributarios de tratamientos agresivos en caso del diagnóstico de una enfermedad neoplásica. En pacientes frágiles o de edad muy avanzada con sospecha de neoplasia digestiva podrían beneficiarse de una TC abdominopélvica como exploración inicial.

Anemia ferropénica de causa genética

Se trata de una rara enfermedad autosómica recesiva que afecta a <1/1.000.000 individuos. La llamada *iron-refractory iron deficiency anaemia* (IRIDA) se caracteriza por presentar parámetros de anemia ferropénica sin poder demostrar pérdidas hemáticas ni malabsorción de hierro. Se produce por la mutación del gen *TMPRSS6* que codifica una serinproteasa transmembrana tipo II de síntesis hepática que regula la expresión de la hepcidina. Ello conduce a una sobreproducción de hepcidina que causa un defecto en la absorción y utilización del hierro⁵⁷. En este caso los suplementos de hierro oral no son útiles y el hierro parenteral es parcialmente efectivo.

Tratamiento de la anemia ferropénica

El abordaje terapéutico de la AF debe basarse en el tratamiento de la causa desencadenante y en los suplementos de hierro. El tratamiento de la causa subyacente evitará pérdidas adicionales de hierro (por ejemplo aplicación de argón plasma en las angiodisplasias, erradicación de *Helicobacter pylori*, polipectomía endoscópica de adenomas, etc.). En segundo lugar, sea cual sea la causa, deberán administrarse suplementos de hierro para corregir las cifras de hemoglobina y los índices eritrocitarios y normalizar los depósitos corporales. Para calcular el déficit de hierro se utiliza la fórmula de Ganzoni: déficit de hierro (mg) = peso corporal (kg) × (hemoglobina objetivo - hemoglobina real) (g/dl) × 2,4 + ferritina (mg)⁵⁸.

Suplementos de hierro oral (tabla 3)

Es el tratamiento de elección, el más fácil y económico. Las sales ferrosas se consideran como los fármacos de primera línea. Estas se absorben mejor, disponen de más hierro elemental y son más económicas que las sales férricas. Un metaanálisis reciente halla que el sulfato ferroso con mucoproteasa (Tardyferon®) es el preparado con menores efectos secundarios gastrointestinales⁵⁹. Se desaconseja la administración rutinaria de hierro asociado a otras sustancias (por ejemplo B₁₂, polivitamínicos), ya que pueden dificultar la interpretación de la respuesta terapéutica, son más caros y la cantidad de hierro elemental puede ser insuficiente.

Se recomiendan 2-3 mg de hierro elemental/kg peso al día. Un tratamiento adecuado incrementará las cifras de hemoglobina alrededor de 2 g/dl a las 3-4 semanas hasta normalizarse a las 8-10 semanas. La suplementación de hierro debe continuarse 3 meses más tras la normalización de las cifras de hemoglobina.

La administración conjunta con 250 a 500 mg de ácido ascórbico mejora la absorción de hierro, aunque se desconoce su eficacia en el tratamiento de la anemia ferropénica y puede aumentar la intolerancia gástrica⁶⁰. Clásicamente se administra en ayunas (una o 2 h tras la ingesta), ya que numerosos alimentos interfieren en su absorción. Debe informarse a los pacientes que el hierro oral oscurece las heces.

La adherencia al tratamiento con hierro oral es relativamente baja debido a que su administración se ha asociado a efectos adversos hasta en un 20% de los pacientes. El efecto adverso más frecuente es la intolerancia digestiva en forma de náuseas, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento. En estos casos debe ensayarse dosis menores, ya que mejoran la tolerancia y, por lo tanto, la adherencia al tratamiento^{61,62}. En modelos animales de colitis experimental el hierro induce inflamación de la mucosa y la administración de hierro en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha relacionado con un empeoramiento de los índices de actividad clínica⁶³. Los efectos adversos son proporcionales a la cantidad de hierro elemental y no al tipo de preparado. Para mejorar la adherencia al tratamiento puede iniciarse en dosis menores (80-100 mg) e incrementarse si existe una buena tolerancia. En caso contrario puede indicarse su administración con las comidas, asumiendo una menor absorción y, en consecuencia, un tratamiento más prolongado con el fin de mejorar la adherencia y evitar la administración parenteral.

Recientemente se ha comercializado una forma de hierro liposomal. Es un preparado de pirofosfato férrico revestido de una membrana fosfolipídica. Los escasos datos disponibles en la literatura sugieren una mayor biodisponibilidad y menor incidencia de efectos secundarios gastrointestinales⁶⁴, si bien es pronto para poder realizar recomendaciones.

Hierro intravenoso

Es la vía de administración reservada para casos de intolerancia o refractariedad al hierro oral. Los primeros preparados de hierro dextrano intravenoso eran capaces de restituir las concentraciones de hemoglobina y hierro en una sola infusión. Sin embargo, se comunicaron reacciones infusionales graves hasta en un 0,6-0,7%, con resultado de

Tabla 3 Tratamiento con hierro oral e intravenoso

| Compuesto | Nombre comercial | Dosis | mg de Fe por unidad | € por 100 mg de Fe ^a | Vía administración |
|---|------------------|-----------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|
| <i>Compuestos ferrosos</i> | | | | | |
| Hierro, ferroglicina, sulfato | Ferbisol | 1-2 cap/día | 100 mg | 0,27 | Oral |
| | Ferro Sanol | 1-2 cap/día | 100 mg | 0,27 | |
| | Glutaferro gotas | 3,3-6,2 ml/día | 30 mg/ml | 0,68 | |
| Hierro, sulfato | Fero gradumet | 1-2 comp/día | 105 mg | 0,10 | Oral |
| | Tardyferon | 1-2 comp/día | 80 mg | 0,10 | |
| Hierro, gluconato | Losferron | 1-2 cap/día | 80 mg | 0,40 | Oral |
| Hierro, lactato | Cromatonbic | 1-2 vial/8 h | 37,5 mg | 0,61 | Oral |
| <i>Compuestos férricos</i> | | | | | |
| Hierro, ferrimanitol ovoalbúmina ^b | Ferroprotina | 1-2 uni/24 h | 40-80 mg | 1,19 | Oral |
| | Kilor | 1-2 uni/24 h | 40-80 mg | 1,19 | |
| | Profer | 1-2 uni/24 h | 40-80 mg | 1,19 | |
| | Syron | 1-2 uni/24 h | 40-80 mg | 1,19 | |
| Hierro, ferrocolinato | Podertonic | 1 sobre/12-24 h | 112 mg | 0,27 | Oral |
| Hierro, succinilcaseína | Ferplex | 1 vial/12-24 h | 40 mg | 1,56 | Oral |
| | Ferrocure | 1 vial/12-24 h | 40 mg | 1,56 | |
| | Lactoferrina | 1 vial/12-24 h | 40 mg | 1,56 | |
| <i>Hierro parenteral^c</i> | | | | | |
| Hierro, polimaltosa | Intrafer | ^c | 100 mg | | iv |
| Hierro, gluconato | Ferrlecit | ^c | 62,5 mg | | iv |
| Hierro dextrano | CosmoFer | ^c | 100 mg | | iv |
| Hierro sacarosa | Feriv | ^c | 100 mg | 12,89 | iv |
| | Hierro sacarosa | | 100 mg | 8,8 | |
| | Normon | | | | |
| Hierro carboximaltosa | Venofer | | 100 mg | 18,05 | iv |
| | Ferinject | ^c | 500 mg | 22,91 | |

^a Los precios por cada 100 mg de hierro elemental son aproximados. No debe realizarse una comparación directa entre preparados orales y endovenosos, dado que su biodisponibilidad es diferente.

^b Presentación en ampollas, comprimidos y sobres. La posología es 600 mg de preparado cada 24 h, pero por su composición (40-80 mg de Fe elemento/300 mg de preparado) las dosis de hierro resultan inferiores a las deseables.

^c Dilución en suero SSF/SG según instrucciones de ficha técnica.

morte en 31 casos entre el 1976 y 1996^{65,66}, hecho que motivó su retirada del mercado.

En España están comercializadas 2 formulaciones de hierro intravenoso. La más utilizada es el hierro sacarosa (Venofer) administrado en dosis de 200 mg en una infusión de 150 min. Es un fármaco bien tolerado, con una tasa de efectos adversos potencialmente graves muy baja (de 6 de cada 10 millones de dosis)⁶⁷. La carboximaltosa férrica (Ferinject) tiene la ventaja de un tiempo de infusión muy corto (15 min) y permite la administración de hasta 1 g en 15 min una vez por semana. La respuesta al tratamiento con carboximaltosa férrica es más rápida que con el sulfato ferroso oral. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la suplementación con carboximaltosa férrica endovenosa fue superior al tratamiento oral con preparados de sulfato ferroso, con una mayor tasa de respuesta, mayor rapidez en la recuperación de la anemia⁶⁸, mejor tolerancia y mayor calidad de vida⁶⁹. Así mismo, la carboximaltosa férrica ha demostrado su superioridad frente a los preparados orales en pacientes con insuficiencia renal crónica y en la recuperación tras hemorragias uterinas durante el parto⁷⁰. En pacientes en programa de hemodiálisis se aconseja el tratamiento de la anemia con eritropoyetina y hierro

intravenoso si la ferritina es < 500 µg/l⁷¹, debido a que existe un déficit funcional de hierro. No obstante, en pacientes en hemodiálisis la administración de hierro intravenoso se ha asociado a bacteriemia, disfunción endotelial, a un empeoramiento de la función cardiovascular⁷²⁻⁷⁴ y a un aumento del riesgo de hemocromatosis secundaria⁷⁵. Un reciente metaanálisis⁷⁶ evaluó la eficacia y seguridad de la administración de hierro intravenoso en pacientes en hemodiálisis con anemia por déficit funcional en 2.658 pacientes. No se demostró un mayor riesgo de eventos adversos, incluyendo infecciones, eventos cardíacos y mortalidad, si bien se identificó un incremento de marcadores de estrés oxidativo, cuyo valor clínico es incierto, por lo que deberá ser objeto de análisis futuros. Por todo ello el hierro intravenoso debe utilizarse con precaución en la población en hemodiálisis y es preciso revalorar periódicamente las reservas de hierro para confirmar que está justificada su administración.

Otro aspecto a tener en cuenta es que el hierro intravenoso permite una rápida respuesta inicial de las cifras de hemoglobina⁷⁷, pero a las 12 semanas es similar a la observada con el tratamiento con hierro oral^{68,78}, por lo que siempre que sea posible se preferirá la administración oral.

Transfusión sanguínea

Debe reservarse para pacientes con anemia sintomática, especialmente en los casos con alto riesgo de descompensación cardiovascular. La transfusión sanguínea⁶⁸ se realizará con el objetivo de conseguir unos niveles seguros de hemoglobina (no niveles normales) y siempre se seguirá de tratamiento con hierro para normalizar los niveles de hemoglobina y los depósitos de hierro.

Seguimiento del paciente con anemia ferropénica

Tras conseguir el objetivo de normalizar las cifras de hemoglobina el paciente debe ser monitorizado. La guía británica⁹ propone controles trimestrales durante un año, posteriormente al año y en adelante si reaparecen los síntomas. En caso de recidiva de la anemia deberá revalorarse el caso y considerar estudios adicionales.

Conclusión

La AF es la causa más frecuente de anemia en nuestro medio. Además de suponer un deterioro de la calidad de vida de los pacientes que la padecen, puede ser el único signo guía para identificar una enfermedad potencialmente grave. Actualmente disponemos de gran cantidad de herramientas diagnósticas que deben ser utilizadas de forma racional para conseguir un adecuado balance entre la necesidad de conseguir un diagnóstico y la posibilidad de ofrecer un tratamiento. Por último, la AF debe ser tratada en todos los casos con suplementos de hierro oral o intravenoso, en función de la situación clínica y la tolerancia del paciente.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- World Health Organisation. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO. Global Database on Anaemia. Geneva: WHO; 2008.
- Kepczyk T, Kadakia SC. Prospective evaluation of gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 1995;40:1283-9.
- Mearin F, Barreiro-de Acosta M, Gonzalez-Galilea A, Gisbert JP, Cucala M, Ponce J. Prevalence and characteristics of anemia and iron deficiency in patients hospitalized for gastrointestinal diseases in Spain. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:499-507.
- Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: A gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci*. 2010;55:548-59.
- Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet*. 1996;348:992-6.
- Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:441-8.
- Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med*. 2002;162:445-9.
- Cook JD, Baynes RD, Skikne BS. Iron deficiency and the measurement of iron status. *Nutr Res Rev*. 1992;5:198-202.
- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut*. 2011;60:1309-16.
- Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997;89:1052-7.
- Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood*. 2003;101:3359-64.
- Rizvi S, Schoen RE. Supplementation with oral vs. intravenous iron for anemia with IBD or gastrointestinal bleeding: Is oral iron getting a bad rap? *Am J Gastroenterol*. 2011;106:1872-9.
- Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD. Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009;25:129-35.
- Jolobe OM. Prevalence of hypochromia (without microcytosis) vs microcytosis (without hypochromia) in iron deficiency. *Clin Lab Haematol*. 2000;22:79-80.
- Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hcpidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis*. 2002;29:327-35.
- Ganz T. Hcpidin and iron regulation, 10 years later. *Blood*. 2011;117:4425-33.
- James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:1197-203.
- Lewis NR, Scott BB. Systematic review: The use of serology to exclude or diagnose coeliac disease (a comparison of the endomysial and tissue transglutaminase antibody tests). *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:47-54.
- Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA*. 1997;277:973-6.
- Allen LH. Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutr Rev*. 1997;55:91-101.
- Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:104-9.
- Carter D, Maor Y, Bar-Meir S, Avidan B. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3138-44.
- Bini EJ, Micale PL, Weinschel EH. Evaluation of the gastrointestinal tract in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Am J Med*. 1998;105:281-6.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010;59:666-89.
- Qu XH, Huang XL, Xiong P, Zhu CY, Huang YL, Lu LG, et al. Does *Helicobacter pylori* infection play a role in iron deficiency anemia? A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:886-96.
- Rodríguez-Alonso L, Rodríguez-Moranta F, Ruiz-Cerulla A, Lobatón T, Botargues J, Guardiola J. Nuevo abordaje en el estudio de anemia ferropénica basado en el test de sangre oculto en heces inmunológico cuantitativo. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36:151.
- Rockey DC, Cello JP. Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 1993;329:1691-5.
- Riccioni ME, Urgesi R, Spada C, Cianci R, Pelecca G, Bizzotto A, et al. Unexplained iron deficiency anaemia: Is it worthwhile to perform capsule endoscopy? *Dig Liver Dis*. 2010;42:560-6.
- Coban E, Timuragaoglu A, Meric M. Iron deficiency anemia in the elderly: prevalence and endoscopic evaluation of the gastrointestinal tract in outpatients. *Acta Haematol*. 2003;110:25-8.
- Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, et al. Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic

- acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut*. 2003;52:496–501.
31. Nahon S, Lahmek P, Massard J, Lesgourgues B, Mariaud de Serre N, Traissac L, et al. *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis and unexplained iron deficiency anemia: A reliable association? *Helicobacter*. 2003;8:573–7.
 32. Annibale B, Marignani M, Monarca B, Antonelli G, Marcheggiano A, Martino G, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med*. 1999;131:668–72.
 33. Hershko C, Hoffbrand AV, Keret D, Souroujon M, Maschler I, Monselise Y, et al. Role of autoimmune gastritis. *Helicobacter pylori* and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. *Haematologica*. 2005;90:585–95.
 34. Kaye PV, Garsed K, Ragunath K, Jawhari A, Pick B, Atherton JC. The clinical utility and diagnostic yield of routine gastric biopsies in the investigation of iron deficiency anemia: A case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2883–9.
 35. Till S, Grundman M. A prospective audit of patients presenting with iron deficiency anaemia and faecal occult blood loss. *Gut*. 1992;33 Suppl 1:S31.
 36. Moses PL, Smith RE. Endoscopic evaluation of iron deficiency anemia. A guide to diagnostic strategy in older patients. *Postgrad Med*. 1995;98:213–6, 9, 22–4.
 37. Ciacci C, Sabbatini F, Cavallaro R, Castiglione F, di Bella S, Iovino P, et al. *Helicobacter pylori* impairs iron absorption in infected individuals. *Dig Liver Dis*. 2004;36:455–60.
 38. Sahay R, Scott BB. Iron deficiency anaemia-how far to investigate? *Gut*. 1993;34:1427–8.
 39. McLoughlin MT, Tham TC. Long-term follow-up of patients with iron deficiency anaemia after a negative gastrointestinal evaluation. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2009;21:872–6.
 40. Gordon S, Bensen S, Smith R. Long-term follow-up of older patients with iron deficiency anemia after a negative GI evaluation. *Am J Gastroenterol*. 1996;91:885–9.
 41. Davies GR, Benson MJ, Gertner DJ, Van Someren RM, Rampton DS, Swain CP. Diagnostic and therapeutic push type enteroscopy in clinical use. *Gut*. 1995;37:346–52.
 42. Sidhu R, Sanders DS, Morris AJ, McAlindon ME. Guidelines on small bowel enteroscopy and capsule endoscopy in adults. *Gut*. 2008;57:125–36.
 43. Tee HP, Kaffes AJ. Non-small-bowel lesions encountered during double-balloon enteroscopy performed for obscure gastrointestinal bleeding. *World J Gastroenterol*. 2010;16:1885–9.
 44. Descamps C, Schmit A, Van Gossum A. «Missed» upper gastrointestinal tract lesions may explain «occult» bleeding. *Endoscopy*. 1999;31:452–5.
 45. Gilbert D, O'Malley S, Selby W. Are repeat upper gastrointestinal endoscopy and colonoscopy necessary within six months of capsule endoscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding? *J Gastroenterol Hepatol*. 2008;23:1806–9.
 46. Shin JK, Cheon JH, Lim JS, Park JJ, Moon CM, Jeon SM, et al. Long-term outcomes of obscure gastrointestinal bleeding after CT enterography: does negative CT enterography predict lower long-term rebleeding rate? *J Gastroenterol Hepatol*. 2011;26:901–7.
 47. Pasha SF, Leighton JA, Das A, Harrison ME, Decker GA, Fleischer DE, et al. Double-balloon enteroscopy and capsule endoscopy have comparable diagnostic yield in small-bowel disease: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:671–6.
 48. Godeschalk MF, Mensink PB, van Buuren HR, Kuipers EJ. Primary balloon-assisted enteroscopy in patients with obscure gastrointestinal bleeding: Findings and outcome of therapy. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:e195–200.
 49. Triester SL, Leighton JA, Leontiadis GI, Gurudu SR, Fleischer DE, Hara AK, et al. A meta-analysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:954–64.
 50. Bresci G, Parisi G, Bertoni M, Tumino E, Capria A. The role of video capsule endoscopy for evaluating obscure gastrointestinal bleeding: Usefulness of early use. *J Gastroenterol*. 2005;40:256–9.
 51. Laine L, Sahota A, Shah A. Does capsule endoscopy improve outcomes in obscure gastrointestinal bleeding? Randomized trial versus dedicated small bowel radiography. *Gastroenterology*. 2010;138:1673–80.
 52. Pennazio M, Santucci R, Rondonotti E, Abbiati C, Beccari G, Rossini FP, et al. Outcome of patients with obscure gastrointestinal bleeding after capsule endoscopy: Report of 100 consecutive cases. *Gastroenterology*. 2004;126:643–53.
 53. Maieron A, Hubner D, Blaha B, Deutsch C, Schickmair T, Ziachehabi A, et al. Multicenter retrospective evaluation of capsule endoscopy in clinical routine. *Endoscopy*. 2004;36:864–8.
 54. De Leusse A, Vahedi K, Edery J, Tiah D, Fery-Lemonnier E, Cellier C, et al. Capsule endoscopy or push enteroscopy for first-line exploration of obscure gastrointestinal bleeding? *Gastroenterology*. 2007;132:855–62.
 55. Rondonotti E, Villa F, Mulder CJ, Jacobs MA, de Franchis R. Small bowel capsule endoscopy in 2007: Indications, risks and limitations. *World J Gastroenterol*. 2007;13:6140–9.
 56. Pautas E, Siguret V, Kim TM, Chaibi P, Golmard JL, Gouronnet A, et al. Anemia in the elderly: Usefulness of an easy and comprehensive laboratory screen. *Ann Biol Clin (Paris)*. 2012;70:643–7.
 57. Melis MA, Cau M, Congiu R, Sole G, Barella S, Cao A, et al. A mutation in the *TMPRSS6* gene, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron. *Haematologica*. 2008;93:1473–9.
 58. Ganzoni AM. New aspects of iron deficiency. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970;100:691–7.
 59. 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.
 60. Hallberg L, Brune M, Rossander-Hulthen L. Is there a physiological role of vitamin C in iron absorption? *Ann N Y Acad Sci*. 1987;498:324–32.
 61. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med*. 2005;118:1142–7.
 62. Joosten E, Vander Elst B, Billen J. Small-dose oral iron absorption test in anaemic and non-anaemic elderly hospitalized patients. *Eur J Haematol*. 1997;58:99–103.
 63. De Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: A prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1097–105.
 64. Visciano B, Nazzaro P, Tarantino G, Taddei A, del Rio A, Mozzillo GR, et al. Liposomal iron: A new proposal for the treatment of anaemia in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol*. 2013;30, on line.
 65. Fishbane S. Safety in iron management. *Am J Kidney Dis*. 2003;41 5 Suppl:18–26.
 66. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol*. 2004;76:74–8.
 67. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21:378–82.
 68. 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.

69. 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.
70. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: A review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs.* 2009;69:739–56.
71. KDOQI. II. Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease in adults. *Am J Kidney Dis.* 2006;47 5 Suppl 3:S16–85.
72. Kamanna VS, Ganji SH, Shelkownikov S, Norris K, Vaziri ND. Iron sucrose promotes endothelial injury and dysfunction and monocyte adhesion/infiltration. *Am J Nephrol.* 2012;35:114–9.
73. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: A multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10:377–81.
74. Gupta A, Zhuo J, Zha J, Reddy S, Olp J, Pai A. Effect of different intravenous iron preparations on lymphocyte intracellular reactive oxygen species generation and subpopulation survival. *BMC Nephrol.* 2010;11:16.
75. Rostoker G, Griuncelli M, Loridon C, Couprie R, Benmaadi A, Bounhiol C, et al. Hemodialysis-associated hemosiderosis in the era of erythropoiesis-stimulating agents: A MRI study. *Am J Med.* 2012;125:991–9.
76. Susantitaphong P, Alqahtani F, Jaber BL. Efficacy and safety of intravenous iron therapy for functional iron deficiency anemia in hemodialysis patients: A meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;39:130–41.
77. Van Wyck DB, Mangione A, Morrison J, Hadley PE, Jehle JA, Goodnough LT. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: A randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009;49:2719–28.
78. Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;101:67–73.