

Proyecto **PRODIGGEST**

Protocolos Asistenciales para mejorar la Gestión interdisciplinar
de las enfermedades Digestivas en el ámbito hospitalario



www.aeg-escuelavirtual.com

DIRECCIÓN Y COORDINACIÓN

Francesc Balaguer, Barcelona

Luis Bujanda, San Sebastián

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Miguel Montoro, Huesca

COMITÉ CIENTÍFICO

Ángeles P. Aisa, Marbella

Javier Alcedo, Zaragoza

Joaquín Cubiella, Orense

Silvia Delgado, Barcelona

Valle García, Córdoba

Carlos Guarner, Barcelona

Antonio López Serrano, Valencia

Miguel Mínguez, Valencia

Javier Molina, Cáceres

Eva Vaquero, Barcelona

© De los textos 2020 - AEG (Asociación Española de Gastroenterología).

© Diseño y maquetación: Eva Cepeda González.

Queda totalmente prohibida la reproducción total o parcial de los datos, textos y fotografías, sin autorización expresa de AEG.

Proyecto **PRODIGGEST**

Manejo de la anemia y ferropenia en la enfermedad inflamatoria intestinal



www.aeg-escuelavirtual.com

Responsable del grupo

Santiago García López

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Secretario de redacción

Miguel Montoro

Unidad de Gastroenterología y Hepatología. Hospital San Jorge. Huesca.
Coordinador de Docencia y Formación de AEG.

Colaboradores

Patricia Sanz Segura

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Javier P. Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de La Princesa.
Madrid.

Fernando Muñoz Núñez

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Salamanca.

Fernando Gomollón García

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Lozano Blesa.
Zaragoza.

Manuel Barreiro Acosta

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Santiago.

Jose Antonio García Erce

Banco de sangre y tejidos de Navarra.

Joaquín Hinojosa del Val

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital de Manises. Valencia.

Maite Arroyo Villarino

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Lozano Blesa. Zaragoza.

Fernando Bermejo

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital de Fuenlabrada. Madrid.

Raquel Vicente Lidón

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario Miguel Servet.
Zaragoza.

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitari i Politècnic La Fe.
Valencia.

Ana Echarri Piudo

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. La Coruña.

Ámbito de aplicación

- ✗ Atención primaria
- ✗ Atención hospitalaria

Unicéntrico

- ✗ Multicéntrico

Implica a una única Unidad o Servicio

- ✗ Implica a varias Unidades o Servicios

Actividad a protocolizar

Promoción de la salud

Prevención de la enfermedad

- ✗ Diagnóstico

- ✗ Tratamiento

Rehabilitación

Cuidados paliativos

Profesionales implicados

- ✗ Ámbito médico

- ✗ Enfermería

Única especialidad

- ✗ Múltiples especialidades

Índice

Definición del problema	5	ANEXO II. TABLAS Y FIGURAS	15
Población diana	5	Tabla 1. TIPOS DE ANEMIA SEGÚN EL VCM	15
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	5	Tabla 2. VALORES DE LOS PARÁMETROS FÉRRICOS EN LA ANEMIA FERROPÉNICA DE TRASTORNO CRÓNICO Y MIXTA.	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	6	Tabla 3. FERROTERAPIA EN LA ANEMIA FERROPÉNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: INDICACIONES DE LA VÍA ORAL VS ENDOVENOSA.	17
Definición de la actividad a realizar.....	6	Tabla 4. CONSIDERACIONES Y CONSEJOS RELATIVOS AL USO DE HIERRO POR VÍA ORAL (ESPECIALMENTE IMPORTANTES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL).	18
Fuentes de consulta principales	6	Tabla 5. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS HIERROS ENDOVENOSOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.	19
Documento teórico o conceptual.....	7	Tabla 6. HIERRO ENDOVENOSO: DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN	20
MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS	7	Tabla 7. RECOMENDACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS), EN RELACIÓN CON LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO ENDOVENOSO	21
DIAGNÓSTICO ETIOPATOGÉNICO Y SITUACIONES POSIBLES	8		
TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA, FERROPENIA SIN ANEMIA Y ANEMIA DE PROCESO CRÓNICO EN LA EII.....	9		
ESTRATEGIA TERAPÉUTICA, SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA O DE TRASTORNO CRÓNICO.	12		
TRATAMIENTO DE OTRAS ANEMIAS POSIBLES EN LA EII	13		
RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	14		
Documentos operativos	14		
ANEXO I. RECOMENDACIONES AL PACIENTE: WEBS DE INTERÉS	14		

Tabla 8. ERRORES FRECUENTES EN EL MANEJO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	22	Recursos necesarios	26
FIGURA 1. ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	23	LOCAL	26
FIGURA 2. ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA FERROPENIA SIN ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	24	PERSONAL	26
FIGURA 3. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	25	MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO	27
Abreviaturas	26	RECURSOS ECONÓMICOS	27
		APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES	27
		Sistema de registro (opcional)	27
		Evaluación del protocolo (opcional)	28
		Bibliografía	28

Definición del problema

- La importancia de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) radica en su elevada frecuencia y en su impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes¹⁻³.
- La prevalencia de anemia en el momento del diagnóstico de la EII es superior al 50%, siendo más frecuente en la enfermedad de Crohn (EC) y en la población infantil (70% aproximadamente)⁴⁻⁵.
- El impacto en la calidad de vida relacionado con la salud (CVRS) es muy negativo, independiente de la actividad de la EII y con un amplio abanico de síntomas, que pueden llegar a alterar su rendimiento laboral, estado cognitivo y de ánimo, no siempre fáciles de detectar⁶.
- La ferropenia sin anemia (FSA), a la que con frecuencia se le da poca importancia, es aún más prevalente (hasta un 35% de los pacientes ambulatorios y un 74% en hospitalizados⁷) y de igual modo ejerce un impacto negativo sobre la CVRS.
- El tipo de anemia más habitual en la EII es la anemia ferropénica (AF), seguida de la anemia de trastornos crónicos (ATC), con frecuencia asociadas, originando una “anemia mixta”⁸. Ambas tienen un denominador común, que es la “restricción o falta de disponibilidad de hierro” para la eritropoyesis (véase más adelante). Otros tipos de anemia son también posibles, sobre todo en algunos escenarios concretos, como veremos.
- El diagnóstico “fisiopatológico” es complejo, a diferencia de la anemia que aparece en otras patologías, debido a la concurrencia de diferentes mecanismos patogénicos.

- El tratamiento de la anemia, y en concreto de la AF y FSA en la EII es también más complejo y con diferencias relevantes respecto a la que aparece en otras patologías. Una de ellas es la menor eficiencia del hierro oral.
- Tras la corrección de la AF o FSA en un paciente con EII, su reaparición posterior es frecuente, por lo que resulta obligado monitorizar periódicamente las cifras de hemoglobina (Hb) y los parámetros férricos y hematimétricos^{9,10}.
- El presente protocolo aborda el manejo, diagnóstico y sobre todo terapéutico, de la anemia, en especial la AF, y de la FSA en la EII, teniendo presente que puede asociarse una ATC, y no olvidando otras causas posibles. Las particularidades específicas que presentan, con relación a otras patologías, justifica este protocolo PRODIGGEST independiente. No obstante, cuando nos refiramos a información previa ya incluida en el PRODIGGEST de anemia por hemorragia digestiva, nos remitiremos a él (www.aeg-escuelavirtual.com/prodiggest-aeg/).

Población diana

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes adultos con EII, tanto EC como colitis ulcerosa (CU), que en el curso de su enfermedad desarrollan anemia, con especial atención a la AF o FSA, de acuerdo con los criterios diagnósticos de la ECCO (*European Crohn’s and Colitis Organisation*¹¹).

- ⦿ Detección de AF o FSA en la EII en el curso de un ingreso o de forma ambulatoria.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- ⦿ Pacientes con EII y anemia (AF o de otro tipo) o FSA no relacionadas con su EII (neoplasias, úlcera péptica, lesiones vasculares del tracto digestivo, malabsorción por otras etiologías, intervenciones quirúrgicas, etc.).
- ⦿ Población pediátrica con EII.

Definición de la actividad a realizar

1. Revisar someramente los mecanismos fisiopatológicos responsables de los tipos de anemia más frecuentes en la EII.
2. Definir los conceptos de AF y FSA en el paciente con EII, no siempre sencillos en este escenario.
3. Establecer los criterios diagnósticos del tipo de anemia en la EII.
4. Analizar las indicaciones actuales de ferroterapia oral e intravenosa en la AF y FSA en la EII, así como el papel de los agentes estimulantes de la eritropoyesis.
5. Revisar específicamente las particularidades del uso de hierro oral frente al intravenoso en la EII.

6. Considerar otros tipos de anemia en el paciente con EII y su abordaje.
7. Desarrollar un protocolo asistencial de manejo de la anemia y FSA en la EII, con un algoritmo diagnóstico-terapéutico práctico, con especial hincapié en el uso racional del hierro endovenoso.

Fuentes de consulta principales

1. Aksak A, Isik H, Radeke HH, et al. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45:1303-18.
2. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-43.
3. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95:e2308.
4. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, et al. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* 2017;92:1068-78.

5. Dignass A, Gasche C, Bettenworth D, et al on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;211-22.
6. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:846-53.
7. García-López S, Millastre Bocos J, Gisbert JP, et al. High-dose intravenous treatment in iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease: early efficacy and impact on quality of life. *Blood Transfus* 2016;14:199-205.
8. Gomollón F, Gisbert JP. Current Management of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide. *Drugs*. 2013 Nov;73(16):1761-70.
9. Koutroubakis I, Ramos-Rivers C, Regueiro M, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;3(10):1760-66.
10. Madanchi M, Fagagnini S, Fournier N, et al. The relevance of vitamin and iron deficiency in patients with inflammatory bowel diseases in patients of the swiss IBD cohort. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2018;24(8):1768-79.

Documento teórico o conceptual

MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

La anemia conceptualmente se define como un descenso de la masa eritrocitaria debido a un aumento de su pérdida o destrucción, acortamiento de su vida media y/o reducción o alteración cualitativa o cuantitativa de la eritropoyesis. En la EII puede tener múltiples causas y a menudo coexisten en un mismo paciente. Puede ser resultado de un déficit de folato o de vitamina B₁₂ por causas secundarias a la enfermedad (actividad de la EII, resección intestinal, etc.) o independientes de la misma (dieta inadecuada, gastritis atrófica concomitante, etc.), del uso de fármacos (tiopurínicos o metotrexato, esencialmente), o de la existencia de hemólisis, entre otras¹²⁻¹⁵. Sin embargo, la ferropenia es la causa más habitual, seguido de la existencia de un trastorno inflamatorio crónico, a veces asociados, en mayor o menor medida, en un paciente^{16,17}, generando una AF (o el paso previo, la FSA), una ATC o una anemia mixta, mezcla de ambas.

El déficit de hierro en la EII, inicialmente en forma de ferropenia sin anemia y posteriormente ya con anemia, suele ser consecuencia de pérdidas hemáticas, generalmente crónicas y no manifiestas, y menos frecuentemente de un sangrado agudo. En algunas ocasiones, en especial en la EC con afectación de duodeno o tras cirugías sobre esta zona, una malabsorción del hierro puede ser la causa fundamental o al menos contribuir al déficit.

Por otra parte, todo proceso inflamatorio crónico puede producir anemia, al disminuir la vida media de los hematíes y su formación por di-

ferentes mecanismos: menor producción de eritropoyetina (EPO), disminución de la respuesta del progenitor eritroide de los hematíes a la EPO y “secuestro” del hierro (e incluso de los eritrocitos) en el sistema retículo endotelial, disminuyendo su disponibilidad para la eritropoyesis, todo ello mediado por citoquinas proinflamatorias y hepcidina^{18,19}. Ésta es un péptido de síntesis hepática que aumenta en situaciones de sobrecarga férrica e inflamación, mientras que disminuye en caso de ferropenia. Su misión es, a través de diversos mecanismos, disminuir la absorción de hierro en el duodeno y su liberación desde los macrófagos del sistema reticuloendotelial²⁰⁻²². Por tanto, la hepcidina desempeña un papel fundamental en la patogenia de la ATC y es la diana terapéutica de algunas moléculas, aún en fases iniciales de investigación, capaces de modificar su expresión o función^{23,24}.

Todo ello hace difícil interpretar el peso de cada uno de los factores mencionados en la patogenia de la anemia detectada en los pacientes con EII añadiendo dificultad tanto en su identificación, como en su manejo^{25,26} (tabla 2). Todas estas situaciones conllevan un déficit de hierro (real o funcional) que aboca a lo que algunos expertos denominan “eritropoyesis con restricción del hierro”. Sin olvidar el resto de causas, dada su mayor frecuencia nos centraremos en la AF y la FSA, asociadas con frecuencia a una ATC. En todas ellas existe un déficit de hierro, “verdadera” o “funcional”, que repercute negativamente sobre la eritropoyesis, realzando la importancia del hierro en el tratamiento.

DIAGNÓSTICO ETIOPATOGÉNICO Y SITUACIONES POSIBLES

De acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la definición de anemia es simple y objetiva: Hb<13g/dL en hom-

bres y Hb<12g/dL en mujeres no embarazadas²⁷. Estos valores se refieren a personas que viven a la altura del nivel del mar, de tal modo que por cada 1000 metros de altura sobre el nivel del mar debería subirse un punto. Definir la presencia de ferropenia, en ausencia de anemia, no es tan sencillo. Empleamos para ello diversos parámetros férricos que estiman el depósito corporal y la restricción a la movilización, pero son indudablemente una aproximación. Además, en la actualidad la evolución de los parámetros hematimétricos, tanto los convencionales como los marcadores de eritropoyesis con restricción de hierro son también muy sensibles y específicos (tablas 1 y 2).

Cualquier grado de anemia en un paciente con EII debe considerarse clínicamente relevante y requiere una adecuada evaluación diagnóstica y tratamiento²⁸. Este concepto es igualmente aplicable al déficit de hierro sin anemia.

La investigación analítica dirigida a evaluar la causa de la anemia en estos pacientes debe contemplar todas las causas potenciales de anemia y deben incluir los siguientes parámetros²⁹: a) hemograma completo, incluyendo la amplitud de distribución de glóbulos rojos (RDW/ADE), el volumen corpuscular medio (VCM), la Hb corpuscular media (HCM), el recuento de reticulocitos y el recuento diferencial de células sanguíneas (fórmula) (opcional); b) el “perfil férrico” (ferritina, transferrina, índice de saturación de transferrina [IST]); c) concentraciones séricas de vitamina B₁₂ y de folato y d) la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG). Muchos autoanalizadores modernos incluyen parámetros hematimétricos, que son marcadores de eritropoyesis con restricción de hierro (% de hematíes hipocrómicos y de hematíes microcíticos, LDH, hemoglobina y VCM

reticulocitario esencialmente) que son muy sensibles y específicos. Es recomendable contactar con nuestro laboratorio local de análisis clínicos o hematología para conocer cuáles de estos parámetros están disponibles en nuestro centro. En ocasiones y según el escenario clínico, la evaluación analítica incluirá otros parámetros como la haptoglobina, la lactato deshidrogenasa (LDH) o el receptor soluble de transferrina (RsTf). El RsTf sérico se ve menos influido por el proceso inflamatorio y su incremento (o bien el del índice RsTf log transferrina) indica “ferropenia intracelular”^{30,31}, si bien sus valores normales no se han estandarizado. En casos concretos, en las que no logra alcanzarse un diagnóstico “patogénico”, o el paciente no responde al tratamiento es aconsejable consultar con el Servicio de Hematología.

Se evaluará siempre la actividad de la EII, clínica y analíticamente y cuando sea preciso de forma objetiva mediante exploraciones complementarias. Determinar la calprotectina fecal es sencillo y útil, pero pueden ser necesarias pruebas de imagen (entero-RMN, entero-TC) o endoscópicas. La actividad influye no sólo en el tratamiento de la anemia, sino también en su diagnóstico, como veremos a continuación.

El objetivo de esta evaluación es individualizar el diagnóstico del tipo de anemia presente en nuestro paciente, conocer los mecanismos implicados en su patogénesis y aplicar el mejor tratamiento. En la mayoría de los pacientes se tratará de una AF asociada o no a una ATC, pudiendo definir, de acuerdo a los criterios de la ECCO, las siguientes situaciones^{11, 32}:

1. Anemia ferropénica: anemia y ferropenia, definida por la presencia de un índice de saturación de transferrina <20% y niveles de ferritina <30µg/l en pacientes sin evidencia de EII activa documentada por parámetros de laboratorio (PCR, VSG, leucocitos^{33,34}),

clínicos (Índice de Harvey en EC, ANEXO I; índice Mayo parcial en CU, ANEXO II) o endoscópicos, o ante la presencia de niveles de ferritina <100µg/l en pacientes con evidencia de EII activa, basada en los mismos criterios.

2. Ferropenia sin anemia: déficit de hierro bien documentado con los parámetros señalados, pero con niveles de Hb normal.
3. Anemia de trastorno crónico: anemia y evidencia de inflamación activa (mismos criterios referidos previamente) y ausencia (teórica) de ferropenia (ferritina >100µg/l). No obstante, en esta situación lo habitual es que la saturación de la transferrina sea <20%, lo que implica un déficit funcional (no real) de hierro asociado.
4. Anemia ferropénica y de trastorno crónico: anemia y pruebas de inflamación activa asociadas en este caso a ferropenia (ferritina entre 30 y 100µg/l y una saturación de transferrina <20%).

Con menor frecuencia, la causa de la anemia es distinta y atribuirse a un déficit de vitamina B₁₂ o de folato, toxicidad medicamentosa, hemolisis o a una patología independiente de la EII (infecciones o neoplasias entre otras), que pueden compartir hallazgos de laboratorio³⁵.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERRÓPENICA, FERROPENIA SIN ANEMIA Y ANEMIA DE PROCESO CRÓNICO EN LA EII

Las tres condiciones señaladas tienen dos pilares terapéuticos fundamentales: reponer el déficit de hierro y controlar el proceso inflamatorio asociado a la EII. Este aspecto no debe olvidarse ya que la actividad de la EII explica la patogenia multifactorial de estos trastornos.

La restricción de hierro está presente en la mayoría de los casos y por ello suele ser el tratamiento inicial, asociado al mejor control de la EII. Sólo en algunos pacientes, cuando la alteración de la eritropoyesis depende esencialmente de citocinas proinflamatorias, será necesario el uso de agentes estimulantes de la eritropoyesis. La transfusión alogénica de sangre queda limitada a casos muy concretos, debido primordialmente a naturaleza crónica de la anemia. La estrategia global de tratamiento ha quedado reflejada en las [figuras 1 y 2](#).

ANEMIA FERROPÉNICA

El objetivo es normalizar no sólo los niveles de Hb sino también los depósitos de hierro, ya que en caso contrario, reaparece la anemia de forma temprana.

FERROTERAPIA

Se dispone de hierro oral y de hierro endovenoso. La elección de uno u otro depende de las particularidades de cada caso. Aunque la reposición de hierro por vía oral tiene sus indicaciones, cada día se usa más el hierro endovenoso, al disponer de formulaciones, que permiten una restauración rápida, segura y eficaz del déficit de hierro.

Hierro oral

Sencillo, barato y seguro, aunque con limitaciones: mala tolerancia, lentitud y eficacia variable entre estudios y probablemente entre pacientes³⁶. En algunos trabajos realizados en nuestro medio se ha mostrado muy eficaz³⁷, pero en otros su eficacia ha sido inferior, su tolerancia mala, incluso quizá capaz de activar la EII subyacente. Utili-

zaremos el hierro oral cuando se cumplan todas las siguientes circunstancias ([tabla 3](#)):

- Anemia ferropénica leve (Hb > 10 g/dl).
- EII no activa.
- Ausencia de efectos secundarios y eficacia en tratamientos previos.

Dosis y forma de administración: administrar dosis altas de hierro (superiores a 100 mg/día) no parece recomendable, así como tampoco lo es su uso sistemático en ayunas, costumbres ambas muy extendidas. La cantidad de hierro diaria que se absorbe procedente de las comidas se sitúa en torno a 0,5 mg en adultos, cifra que se puede incrementar hasta los 20 mg cuando existe ferropenia. Por ello dosis altas no son necesariamente más eficaces y sí habitualmente peor toleradas; recomendamos no indicar más de 100 mg diarios de hierro³⁸ y administrarlo preferiblemente tras una comida y como una sal ferrosa ([tabla 3](#)). Es posible que nuevas formulaciones, como el hierro liposomado o el maltol férrico, presenten algunas ventajas. Concretamente la formulación maltol férrico ha demostrado su eficacia con menor tasa de efectos adversos gastrointestinales respecto otras formulaciones orales en pacientes con EII³⁹⁻⁴¹ aunque la experiencia clínica real es muy limitada. Por otra parte, se ha sugerido que el hierro liposomado (complejo de pirofosfato férrico transportado dentro una membrana de fosfolípidos asociada con ácido ascórbico), tendría un alto nivel de absorción y biodisponibilidad con una adecuada tolerancia digestiva, atribuida a la falta de contacto directo con la mucosa. No obstante, las pruebas son escasas y no se dispone de suficientes estudios específicos en la EII⁴².

Hierro intravenoso

Son múltiples los estudios, tanto ensayos clínicos como observacionales, que demuestran la eficacia del hierro endovenoso en la EII, con buena tolerancia y seguridad^{43,44}. Brevemente, en la mayoría de los estudios ha demostrado superioridad al hierro oral, en términos de eficacia y seguridad contribuyendo a una reposición más rápida y efectiva de los depósitos, a la vez que garantiza la adherencia⁴⁵⁻⁵⁰. El tipo de formulación es importante, apreciando diferencias relevantes entre los diferentes preparados disponibles. Las preparaciones actuales son más seguras, y mucho más cómodas para el paciente, al permitir dosis altas por infusión (**tabla 4**) y por tanto una rápida reposición del déficit total de hierro con menos visitas y venopunciones. Si preguntamos a los pacientes, muchos de ellos prefieren recibir hierro endovenoso, por varios de los motivos mencionados. Todo ello se ve reflejado en las guías clínicas, que recomiendan de manera uniforme su uso en indicaciones específicas^{11,51}. Su precio podría ser un aspecto limitante, pero realmente no es así, cuando se contemplan los costes indirectos, e incluso algunos costes directos dependientes del consumo de recursos de enfermería comparados con formulaciones que necesitan de varias perfusiones hasta alcanzar la dosis total calculada. Un estudio español demuestra que actualmente el hierro carboximaltosa es la formulación endovenosa más coste-efectiva en nuestro país⁵².

Las indicaciones de hierro endovenoso se exponen en la **tabla 3**.

Dosis y forma de administración (tablas 5 y 6). Para alcanzar su máxima efectividad es esencial emplear dosis correctas de hierro endovenoso, generalmente ser superiores a las utilizadas en otras AF “puras”. Así, la fórmula clásica de Ganzoni (déficit de hierro (mg) = [Peso (kg)

x Hb deseada – Hb actual (g/dL) x 0,24] + 500) no se debe emplear, ya que infravalora las necesidades de hierro en estos pacientes⁵³. Esta fórmula incluso puede recomendar un exceso de dosis, con la consiguiente sobrecarga, si la anemia es ATC o mixta. La dosis que debemos emplear se debe calcular mediante la denominada “fórmula simplificada”^{11,43}. Procede de ensayos clínicos con hierro carboximaltosa y se acepta su uso general para cualquier formulación intravenosa, por sus ventajas, aunque también tiene limitaciones (no incluye pacientes con cifras de Hb < 7 g/dl (que probablemente requerirán 500 mg de hierro adicionales), ni aquellos con FSA⁵⁴).

TRANSFUSIÓN DE CONCENTRADOS DE HEMATÍES

Sólo está indicada en casos muy aislados, especialmente ante sangrados agudos graves, debiendo ser muy restrictivos⁵⁵, transfundiendo sólo los concentrados estrictamente necesarios para corregir los síntomas/signos de hipoxia o elevar la masa eritrocitaria a un nivel de seguridad (Hb en torno a 7 g/dl en pacientes sin enfermedad cardiovascular) y se complementará con ferroterapia intravenosa (véase protocolo PRODIGGEST de anemia en hemorragia digestiva [figuras 1 y 2; tablas 2 y 4]. www.aeg-escuelavirtual.com/prodiggest-aeg/).

Agentes estimulantes de la eritropoyesis

Constituyen la base del tratamiento de la ATC “pura”, más propia de otras enfermedades (insuficiencia renal y anemia inducida por quimioterapia). En el caso de la EII podría tener un papel en la AF (probablemente será una anemia mixta) sin respuesta a hierro endovenoso a las dosis correctas y a pesar de haber optimizado el tratamiento de la EII^{56,57}. Utilizar estos agentes conjuntamente con el hierro endovenoso ya desde el inicio del tratamiento podría ser útil en casos individua-

les con particularidades específicas pero aún es controvertido. Si se contempla indicar un AEE deberíamos hacerlo en colaboración con el Servicio de Hematología y Hemoterapia y siempre con la administración conjunta o previa de hierro endovenoso⁵⁸.

Diversos estudios han evaluado el efecto de AEE en la EII, concretamente epoetina alfa y darbepoetina alfa⁵⁹, si bien todavía no disponemos de estudios a largo plazo sobre su eficacia y seguridad. Si se emplean, es razonable comenzar con dosis nefrológicas y escalar según la respuesta (epoetina alfa 200 U/kg 2 veces por semana, 150 U/kg 3 veces por semana ó 300-600 U/kg semana; darbepoetina alfa 0,9 µg/kg 1 vez a la semana o 1,5-3 cada 2 o 3 semanas). Tomaremos las mismas precauciones y asumiremos sus contraindicaciones habituales (antecedentes trombóticos recientes o HTA por ejemplo).

FERROPENIA SIN ANEMIA

Se trata de una situación muy frecuente en los pacientes con EII y a menudo infraestimada en relación al impacto que posee sobre la CVRS. Los síntomas incluyen entre otros: astenia, alteraciones del ánimo, alopecia o glositis^{60,61}, deterioro de la capacidad cognitiva y el rendimiento laboral o bienestar emocional⁶²⁻⁶⁴. Debe recordarse el papel esencial del hierro en el metabolismo energético celular y el buen funcionamiento de órganos como el corazón, los músculos o el cerebro, así como su implicación en la maduración del sistema inmune, favoreciendo el desarrollo de infecciones, en situaciones de déficit.

Es frecuente que el déficit de hierro no se investigue rutinariamente en los análisis de control, salvo que exista anemia. Además, cuando se encuentra, en ocasiones el médico parece no concederle la importancia que merece, como muestran datos en nuestro país⁶⁵.

Una vez detectado, no hay recomendaciones terapéuticas específicas en las guías clínicas, si bien el consenso sobre la necesidad de tratarla es cada día mayor, incluso independientemente de si se considera sintomática o no (en muchas ocasiones los pacientes no son conscientes de sus síntomas, hasta que se repone del déficit, dado que su instauración es lenta y progresiva). Existen datos que demuestran que la no reposición de hierro en casos de FSA conlleva en muchos casos la progresión a anemia ferropénica en el curso de los siguientes meses a su detección, por lo que se considera pertinente la repleción de los depósitos. La reposición puede realizarse por vía oral, salvo que el tratamiento sea ineficaz, mal tolerado o la naturaleza de los síntomas haga necesaria una restitución rápida de los depósitos (figura 2).

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA, SEGUIMIENTO Y PREVENCIÓN DE LA ANEMIA FERROPÉNICA O DE TRASTORNO CRÓNICO

A pesar de la elevada prevalencia de la FSA en pacientes con EII, todavía se trata de una entidad infradiagnosticada y consecuentemente no tratada en la práctica clínica. En algunas entidades como la insuficiencia renal crónica o la insuficiencia cardíaca se suele hacer un seguimiento y tratamiento más estrecho, pero no ocurre así en muchos casos de EII. Por ello, algunos autores sugieren aplicar en el manejo de la anemia/ferropenia de la EII, una estrategia similar a la que se está imponiendo en otras facetas del tratamiento de la EII propiamente dicha: monitorización estrecha y proactiva y por objetivos. El objetivo es claro: monitorizar y en su caso corregir el déficit de hierro asociado o no a la presencia de anemia⁶⁶. No obstante, esta estrategia no está aun suficientemente validada. El control periódico de los indicadores

de ferropenia puede realizarse cada 3 meses en pacientes con EII activa, y cada 6-12 meses si la EII está en remisión o la actividad es leve¹¹.

Se considera respuesta adecuada al tratamiento, en estudios de investigación, la normalización de la Hb, o como mínimo un incremento de al menos 2 g/dl respecto al basal, tras 4 semanas de tratamiento. El objetivo ideal es conseguir unas cifras de Hb similares a las “cifras históricas” del paciente en remisión o previas al desarrollo de la EII. Igualmente se han de normalizar los depósitos de hierro, disminuyendo con ello la recurrencia de la AF: tratar bien la anemia desde el principio es muy importante para el paciente¹¹.

Tras la corrección de la anemia inicial, los controles deben ser frecuentes, por su elevada tasa de reaparición (hasta el 50% en los primeros 10 meses, menos si conseguimos niveles de ferritina elevados, >400 µg/l). La recomendación de la guía ECCO es determinar cada 3 meses la Hb, ferritina y saturación de transferrina durante el primer año, y posteriormente cada 6-12 meses, dependiendo del control de la actividad de la EII¹¹. La presencia de niveles de ferritina <100 µg/ml o de anemia hace aconsejable reiniciar la ferropenia. Por otro lado, niveles bajos de ferritina constituyen un marcador indirecto de actividad de la EII, incluso a pesar de una aparente remisión clínica. Lograr una remisión clínico-biológica, endoscópica e incluso histológica de la EII es la mejor garantía para evitar la reaparición de la anemia, aunque desafortunadamente no siempre será factible en la práctica clínica.

TRATAMIENTO DE OTRAS ANEMIAS POSIBLES EN LA EII

Aunque menos frecuentes, no se debe olvidar que existen otros tipos de anemia en la EII, que también deben ser tratadas (figura 3).

DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂ Y FOLATO

En pacientes con EC y afectación o resección extensa ileal, es frecuente encontrar un déficit de vitamina B₁₂^{12,67-69}. Por supuesto hay otros factores, bien conocidos, que pueden provocar un déficit de B₁₂ (dietas vegetarianas, toma crónica de algunos fármacos, enfermedad celiaca, insuficiencia exocrina del páncreas, etc). Con mucha frecuencia no asocia macrocitosis, y en todo caso, esta puede ser también el resultado del tratamiento con tiopurínicos. En algunas situaciones que pueden alterar los niveles de cobalamina, la determinación de homocisteína puede ayudar en la interpretación de niveles “límite”.

Su tratamiento consiste en suplementar vitamina B₁₂. Clásicamente se administra por vía parenteral (intramuscular o subcutánea en caso de coagulopatía) y es la mejor alternativa si se requiere una rápida reposición de la vitamina. La vía oral también ha demostrado también ser eficaz en ensayos controlados en otras enfermedades y en la práctica clínica en la EII⁷⁰, siempre que se empleen dosis altas (1000-2000 µg diarios), ya que un pequeño porcentaje se absorbe también por difusión pasiva, que no requiere de factor intrínseco ni de íleon terminal íntegro. Las preferencias del paciente serán claves en la elección de una u otra forma de administración, teniendo en cuenta que se trata de un tratamiento habitualmente a largo plazo.

El déficit de folato puede ser consecuencia de una afectación extensa del intestino delgado en la EC, o de una dieta pobre en esta vitamina esencialmente.

Su tratamiento consiste en suplementar ácido fólico (forma farmacológicamente activa del folato) por vía oral, a dosis de entre 1-5 mg diarios o 10 mg/semana, que resulta suficiente incluso si existe malabsorción. Es imprescindible administrar suplementos de ácido fólico de

manera preventiva durante el tratamiento con metotrexato (potente antagonista del folato). Habitualmente se toma el día posterior a su administración e independientemente de los niveles, así como durante la terapia con sulfasalazina (salazopirina).

En pacientes con déficit de vitamina B₁₂ o folato ya resueltos, o con riesgo de presentarlo (afectación o resección ileal extensa), es necesario su control periódico, al menos una vez al año⁷¹.

ANEMIA ASOCIADA AL USO DE FÁRMACOS

No debemos olvidar que en ocasiones la anemia guarda relación con el empleo de algunos fármacos que forman parte del arsenal terapéutico de la EII, incluyendo sulfasalazina, tiopurinas y el metotrexato^{72,73}. En el caso de la anemia por metotrexato, es preferible utilizar ácido folínico mejor que ácido fólico.

OTRAS POSIBLES CAUSAS DE ANEMIA

En algunas ocasiones, la anemia puede no estar relacionada con la EII y ser la consecuencia de otros factores, como anemia hemolítica, infecciones o neoplasias, que deben ser tenidas en consideración y tratarlas en consecuencia.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

La anemia, en especial ferropénica, asociada o no a una anemia de trastorno crónico, es muy frecuente en pacientes con EII, y afecta muy negativamente a su CVRS. La ferropenia sin anemia es aún más frecuente y puede tener un impacto negativo similar.

Tomar conciencia de la importancia de estas situaciones, estar siempre atentos a su aparición y tratarlas de forma adecuada, mejorará mucho a nuestros pacientes. En la anemia ferropénica, mixta o en la ferropenia sin anemia, el uso correcto del hierro, tanto oral como endovenoso, es clave (tablas 4 y 7). En el caso del hierro endovenoso resulta preferible utilizar formulaciones que permiten la infusión de dosis altas de forma segura y eficaz, reponiendo con ello los depósitos de forma rápida. También es preceptivo monitorizar a los pacientes, dada la elevada tasa de recidiva de la anemia y/o déficit de hierro. Probablemente un manejo proactivo, y una vez más con criterios claros y predefinidos, mejorará la situación de nuestros pacientes. Finalmente, el control de la EII subyacente constituye un pilar fundamental y es el tratamiento etiológico y por tanto el más eficaz, aunque a veces también el más difícil (tabla 8).

Documentos operativos

Algunos de los apartados relativos al manejo de la anemia y de la ferropenia serán similares a los expuestos en el protocolo clínico-asistencial sobre manejo de la anemia y de la ferropenia en la hemorragia digestiva. Cuando es así se refleja explícitamente.

ANEXO I. RECOMENDACIONES AL PACIENTE: WEBS DE INTERÉS

- www.educainflamatoria.com.
- www.ecco-ibd.eu/publications/ecco-efcca-patient-guidelines.html

ANEXO II. TABLAS Y FIGURAS

 TABLA 1. TIPOS DE ANEMIA SEGÚN EL VCM¹¹

	TIPO DE ANEMIA					
	MICROCÍTICA		NORMOCÍTICA		MACROCÍTICA	
Reticulocitos	↑	↓ o Normal	↓ o Normal	↑	↓ o Normal	↑
Otros datos de interés	Electroforesis	IST Ferritina	IST Ferritina B ₁₂ (homocisteína)	LDH Haptoglobina Bilirrubina	VitB ₁₂ Ác. fólico IST Ferritina	LDH Haptoglobina Bilirrubina
Causas	Talasemia	Ferropenia	Anemia secundaria * Coexistencia déficit B ₁₂ y Fe	Hemólisis Sangrado activo/reciente	Déficit de ác. fólico y/o vitamina B ₁₂	Hemólisis
		Déficit funcional Fe	Déficit funcional Fe	SMD con hemólisis	SMD	SMD con hemólisis
		Hereditario	Trastorno MO		Fármacos	

*una toma de hierro reciente o coexistencia de sangrado puede dar unos valores falsamente normalizados.

VCM: volumen corpuscular medio de los hematíes, IST: Índice de saturación de transferrina. LDH: Lactodehidrogenasa; SMD = síndrome mielodisplásico.

TABLA 2. VALORES DE LOS PARÁMETROS FÉRRICOS EN LA ANEMIA FERROPÉNICA DE TRASTORNO CRÓNICO Y MIXTA⁷⁴

	Anemia ferropénica	Anemia de trastornos crónicos	Anemia de origen mixto (ferropénica y por trastorno crónico)
Saturación transferrina [§]	↓	↓	↓
Ferritina [*]	↓	↑	Normal o ↑
Receptor soluble de transferrina	↑	↓ o Normal	Normal o ↑
Cociente receptor soluble transferrina/logaritmo de ferritina	> 2	< 1	> 2
Hepcidina [†]	↓	↑	Normal o ↑
EPO [‡]	↑	Normal o poco ↑	Normal o ↑

[§] Saturación de transferrina baja: inferior al 20%.

^{*} Ferritina baja: en condiciones de inflamación: inferior a 100 µg/l; sin inflamación asociada: inferior a 30 µg/l. La PCR es importante, junto con otros factores, en la valoración de la existencia o no de inflamación.

[†] Hepcidina baja: realmente no se encuentra aún estandarizada su determinación, por lo que su utilidad se limita a niveles “extremos”.

[‡] EPO: valores normales comprendidos entre 4-27 U/l.

“Nuevos” valores hematimétricos de los autoanalizadores modernos aportan parámetros muy útiles en la evaluación de ferropenia (véase apartado 2 y 3); entre ellos por ejemplo el % de hematíes hipocrómicos o microcíticos (> 5% implica sospecha, > 10% supone confirmación), el VCM o la concentración de hemoglobina de los reticulocitos, todos ellos más baratos por ejemplo que el RsTf. Es recomendable contactar con el laboratorio de análisis clínico o de hematología de referencia para conocer cual de estos parámetros de déficit de hierro está disponible en nuestro centro.

TABLA 3. FERROTERRAPIA EN LA ANEMIA FERROPÉNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: INDICACIONES DE LA VÍA ORAL VS ENDOVENOSA

HIERRO ORAL (deben cumplirse todos los criterios a continuación)

Anemia ferropénica leve ($Hb > 10$ g/dl).

Enfermedad inflamatoria intestinal inactiva.

No intolerancia ni ineficacia previa al hierro oral.

HIERRO INTRAVENOSO (indicado si se cumple cualquiera de los criterios a continuación)

Anemia moderada-grave ($Hb < 10$ g/dl).

Enfermedad inflamatoria intestinal activa.

Intolerancia o respuesta insuficiente previa a hierro oral.

Necesidad de uso concomitante de agentes estimulantes de la eritropoyesis.

Pacientes que precisan una rápida respuesta (cirugía próxima, comorbilidad asociada, mala tolerancia, deseo del paciente).

TABLA 4. CONSIDERACIONES Y CONSEJOS RELATIVOS AL USO DE HIERRO POR VÍA ORAL (ESPECIALMENTE IMPORTANTES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL)

Formulación inicial: sugerimos comenzar el tratamiento con sales ferrosas (salvo intolerancia previa conocida) o, si es el caso, una formulación usada y tolerada previamente. La más utilizada es el sulfato ferroso.

Dosis: no utilizar dosis superiores a 100 mg/día (dosis inferiores suelen ser igualmente eficaces).

Forma de administración: administración tras una comida principal, incluso tras la cena. Algunos alimentos interfieren con su absorción y deberán evitarse: cereales, leche, fibra, café, té, cacao y vino tinto (ricos en fosfatos, fitatos o tanatos). También puede interferir en su absorción los fármacos que incrementan el pH gástrico (inhibidores de la bomba de protones, antiácidos, etc.) o ciertos antibióticos (quinolonas, tetraciclinas). Se recomienda separar la toma del hierro de la toma de estos fármacos, un mínimo de 2 horas.

Si no se tolera: cambiar de formulación oral, toma a días alternos, o cambiar a hierro endovenoso. El cambio en la coloración de las heces y los síntomas gastrointestinales son frecuentes y no siempre obligan a su suspensión. Advertir al paciente para evitar falsas alarmas puede ser útil.

Si no es efectivo (si no \uparrow la Hb \geq 2g/dl y la ferritina $>$ 100 ng/ml tras 4 semanas): valorar el cambio a hierro endovenoso. Considerar siempre la falta de cumplimiento al hierro oral. No se recomienda aumentar la dosis ni cambiar la presentación oral.

TABLA 5. CARACTERÍSTICAS PRINCIPALES DE LOS HIERROS ENDOVENOSOS COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA

Compuesto (Nombre/s comercial/es)	Hierro sacarosa (Venofer®, Feriv®)	Carboximaltosa de hierro (Ferinject®)*	Hierro dextrano (CosmoFer®)	Hierro isomaltósido (Monoferro®) ^ψ
DOSIS máxima de hierro en una INFUSIÓN	200 mg (3 veces/sem)	1 000 mg	20 mg/kg	20 mg/Kg
TIEMPO administración de la dosis máxima en INFUSIÓN	30 minutos	15 minutos	4-6 horas	≤ 1 000 mg: > 15' > 1 000 mg: ≥ 30'
DOSIS máxima de hierro en INYECCIÓN	200 mg (3 veces/sem)	1 000 mg (1 vez/sem)	20 mg/kg (3 veces/sem)	500 mg (3 veces/sem)
Nº visitas al hospital. para administrar 1 000 mg	5	1	1 en infusión/ 5 en inyección	1 en infusión/ 2 en inyección
Uso en niños/adolescentes	No recomendado en niños	Sí (≥ 14 años)	Sí (≥ 14 años)	No recomendado en niños

*Hierro carboximaltosa: véase tabla 6 para aspectos prácticos sobre dosis total y forma de administración.

^ψHierro-isomaltósido: el 19 de julio de 2017, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó la siguiente información (Referencia: MUH (FV), 8/2017):

- 1) El Sistema Español de farmacovigilancia ha recibido un número elevado de notificaciones de sospechas de reacciones graves de hipersensibilidad todas ellas asociadas a la administración de hierro-isomaltósido (Monoferro®), si bien aún no se han extraído conclusiones firmes.
- 2) Actualmente se están analizando pormenorizadamente todos los datos disponibles, y como medida de precaución la AEMPS recomienda a los profesionales sanitarios que no inicien ningún nuevo tratamiento con este producto.

TABLA 6. HIERRO ENDOVENOSO: DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Dosis total requerida, esquema simplificado/ “dosis fija”

Se diseñó para estudios con hierro carboximaltosa⁴³ pero es válida y las más usada sea cual sea la formulación de hierro que se elija para su administración.

Hg (g/dl)	Peso corporal < 70 kg	Peso corporal ≥ 70 kg
10-12 (mujer) 10-13 (varón)	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

Forma de administración de la dosis total de hierro endovenoso requerido

La administración de la dosis total calculada por esta fórmula sí varía en función de la formulación de hierro elegida:

- Hierro sacarosa: se administrará la dosis total en sesiones de 200 mg, 2 ó máximo 3 veces por semana, separadas un mínimo de 48 h.
- Hierro carboximaltosa: se administrará la dosis total en 1 ó 2 sesiones, separadas una semana entre sí, habitualmente de 1g, salvo las limitaciones descritas a continuación:

* Limitaciones de dosis de hierro carboximaltosa según peso del paciente: la dosis por infusión no debe superar:

- 1000 mg de hierro, independientemente del peso.
- 20 mg de hierro/kg de peso corporal para administración mediante perfusión intravenosa, o 15 mg de hierro/kg de peso corporal para administración mediante inyección intravenosa.
- En pacientes con peso inferior a 35 kg, 500 mg máximo por dosis.

En la ficha técnica de hierro carboximaltosa se refleja que en presencia de ferropenia, sin anemia (Hb mayor o igual a 14 g/dl), la dosis de hierro carboximaltosa endovenoso debería ser de 500 mg.

TABLA 7. RECOMENDACIONES DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS), EN RELACIÓN CON LA ADMINISTRACIÓN DE HIERRO ENDOVENOSO

Los preparados de hierro de administración intravenosa solo deben utilizarse en lugares con acceso inmediato a medidas de tratamiento de emergencia de reacciones de hipersensibilidad.

No se recomienda la administración de dosis de prueba ya que se han dado casos de reacciones alérgicas en pacientes que previamente habían tolerado el preparado. Se debe vigilar al paciente al menos durante 30 minutos después de la administración.

El hierro intravenoso está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a alguno de los componentes del medicamento y tampoco se debe utilizar en pacientes que han sufrido reacciones de hipersensibilidad graves a otro preparado diferente al que se va a administrar.

Prestar especial precaución en pacientes con alergias conocidas a otros medicamentos o con enfermedades inmunológicas o inflamatorias como son los pacientes con antecedentes de asma, eczema o pacientes atópicos.

Utilizar durante el embarazo solo si son claramente necesarios, reduciéndose su uso al segundo y tercer trimestre de embarazo con objeto de proteger lo máximo posible al feto de potenciales efectos adversos.

Se deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente, pudiéndose notificar a través de la web <https://www.notificaram.es>.

TABLA 8. ERRORES FRECUENTES EN EL MANEJO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

No investigar cifras de Hb > 12 g/dl en mujeres y 13 g/dl en varones, si la situación lo aconseja. La normalidad de Hb no es sinónimo de normalidad, ya que puede existir ferropenia.

No prestar atención a la ferropenia ni investigarla. Con frecuencia se presta atención al desarrollo de anemia, pero no a la ferropenia sin anemia, que no se monitoriza e incluso si aparece no se le da importancia.

No controlar la EII subyacente, como tratamiento etiológico de la anemia. La anemia, sobre todo si es persistente o reaparece a pesar de ferroterapia en dosis y duración adecuada, se asociará casi con seguridad a actividad de la EII.

Considerar que siempre se trata de una anemia ferropénica. Puede tratarse de anemia de trastorno crónicos o mixta; nuevamente, además del hierro y en ocasiones los agentes estimulantes de la eritropoyesis, será imprescindible optimizar el tratamiento de la EII. Otras causas son también posibles.

La reposición del hierro por vía oral es lenta pero si la tolerancia es buena y el tratamiento es eficaz, es un error no prolongar el tratamiento por esta vía. Una excepción son aquellos pacientes con ferropenias mal toleradas que cursan con importante deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.

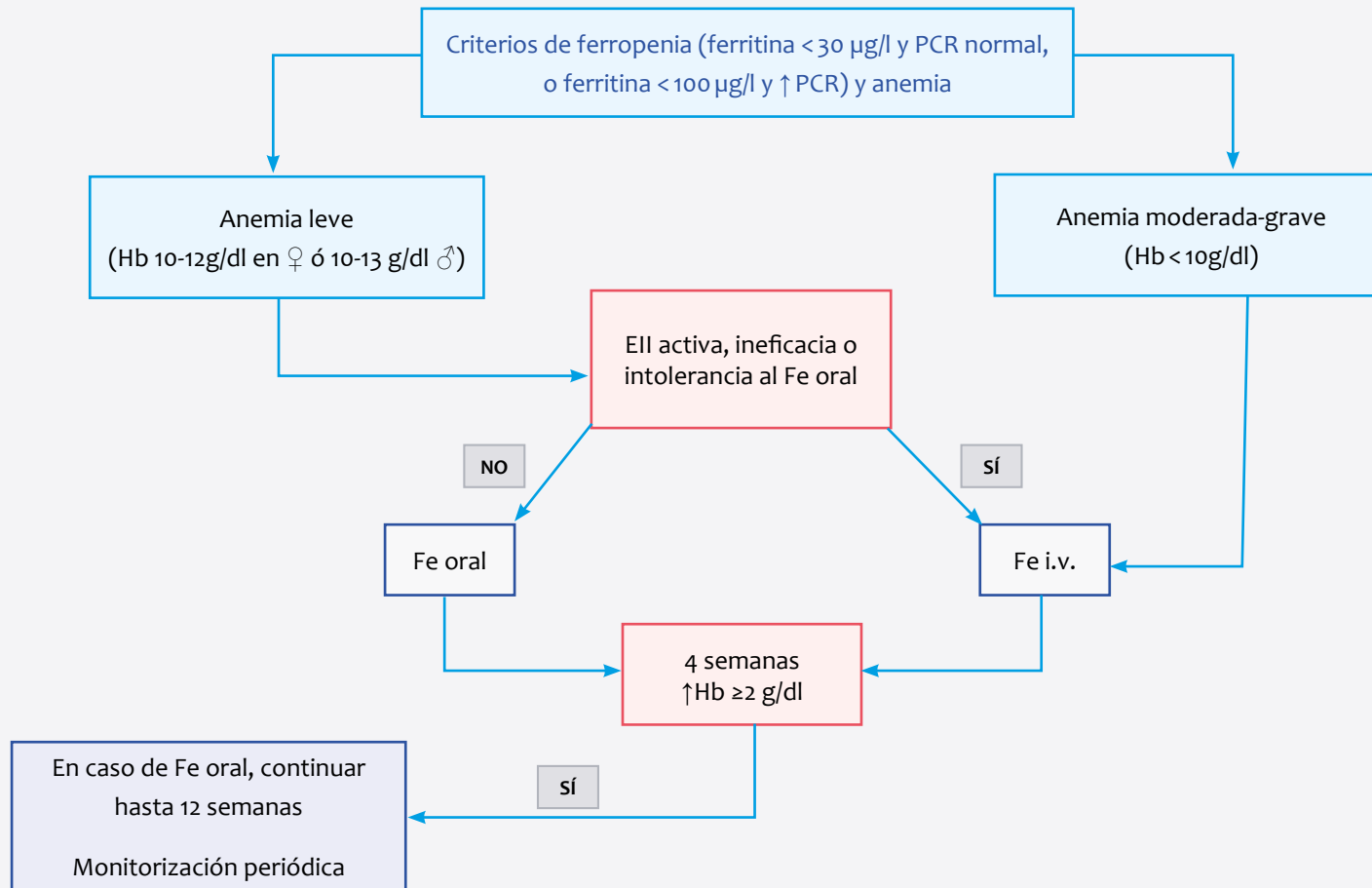
No “sacar el máximo partido” al hierro endovenoso. Usarlo “poco” (no seguir las indicaciones descritas) y “mal” (dosis inadecuadas) es probablemente más frecuente de lo que parece y una causa de ineficacia evitable.

Considerar que si se transfunde no es preciso administrar hierro endovenoso.

Transfundir en exceso. Sólo se debe transfundir la mínima dosis clínicamente efectiva para aliviar los síntomas/signos de hipoxia. Un sólo concentrado puede ser suficiente, volviendo a transfundir un nuevo concentrado si es necesario tras la reevaluación. La transfusión nunca se usará como expansor de volemia.

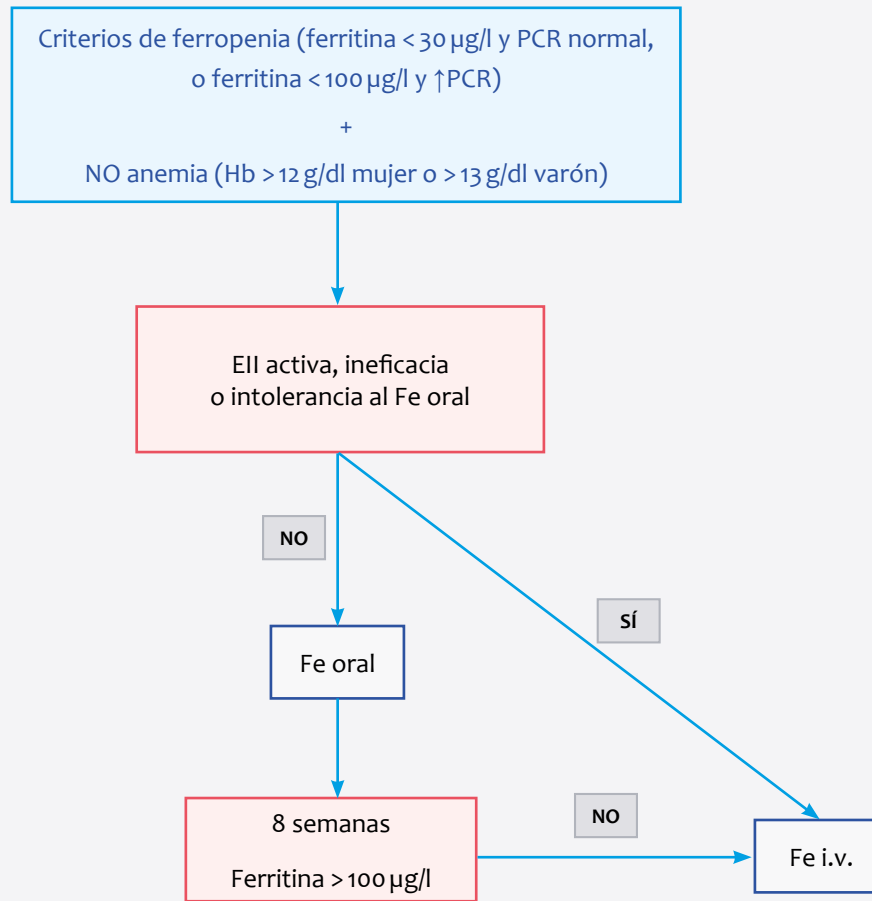
Monitorizar sólo la ferritina y no añadir la saturación de transferrina o la PCR como marcador de inflamación (no emplear la VSG).

FIGURA 1. ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



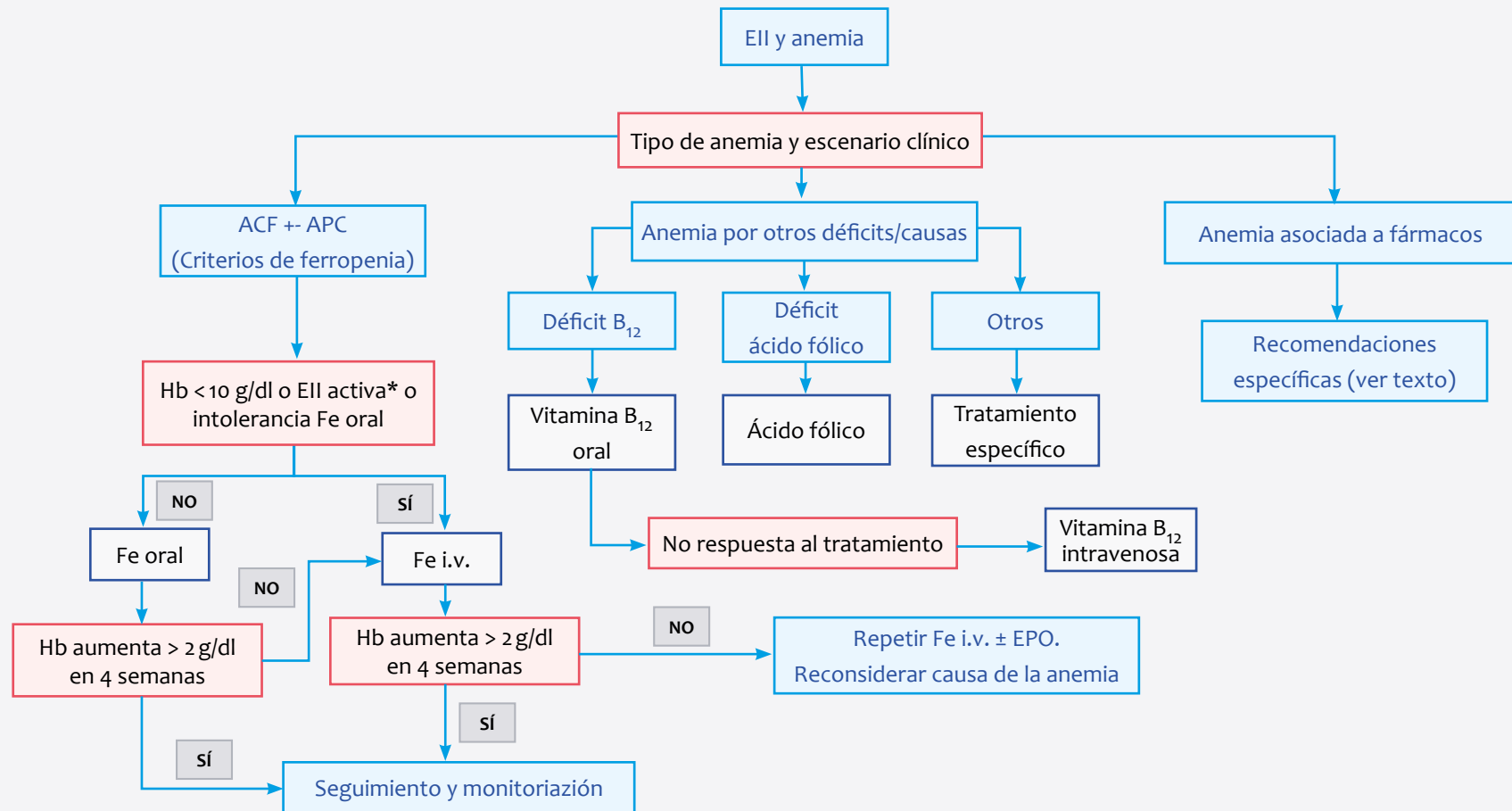
Fe: hierro; Hb: hemoglobina

FIGURA 2. ALGORITMO TERAPÉUTICO DE LA FERROPENIA SIN ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



Fe: hierro; Hb: hemoglobina

FIGURA 3. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



* Evaluación de la actividad de la enfermedad mediante PCR, calprotectina, endoscopia/pruebas de imagen y la clínica del paciente.

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; ACF: anemia crónica ferropénica; APC: anemia de proceso crónico; Hb: hemoglobina; EPO: eritropoyetina.

ABREVIATURAS

AF: Anemia Ferropénica.

AEE: Agentes Estimuladores de la Eritropoyesis.

ATC: Anemia de Trastorno Crónico.

CU: Colitis Ulcerosa.

EC: Enfermedad de Crohn.

ECCO: *European Crohn's and Colitis Organisation*.

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Fe: hierro.

FSA: Ferropenia Sin Anemia.

Hb: Hemoglobina.

IST: Índice de Saturación de Transferrina.

PCR: Proteína C Reactiva.

Rstf: Receptor Soluble de Transferrina.

VCM: Volumen Corpuscular Medio.

RECURSOS NECESARIOS

[Especificar brevemente los recursos mínimos necesarios para desarrollar el protocolo]:

✘ **Local**

✘ **Personal**

✘ **Material clínico-diagnóstico.**

Recursos económicos.

✘ **Apoyo de otros niveles asistenciales**

Protocolo cuyo objetivo sería normalizar el manejo de la anemia y ferropenia sin anemia en la práctica clínica.

LOCAL

Unidades de atención integral a pacientes con EII, Servicios de Digestivo, y en general a aquellos médicos que atienden a estos pacientes. Se necesita disponibilidad de centros hospitalarios con las condiciones de seguridad necesarias para la administración del hierro endovenoso.

PERSONAL

- ⦿ Especialistas del servicio de Aparato Digestivo, Cirugía General y Digestiva, así como de Medicina Interna.
- ⦿ Atención primaria.

- ◉ Servicio de Hematología.
- ◉ Médicos del Servicio de Urgencias.
- ◉ Laboratorio de Análisis Clínicos y Bioquímica.
- ◉ Servicio de Farmacia Hospitalaria.
- ◉ Enfermería de Hospital de Día y de consultas de las Unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

MATERIAL CLÍNICO-DIAGNÓSTICO

- ◉ Material de laboratorio necesario para realizar estudios de hemati-metría, hemostasia y bioquímica básica.
- ◉ Banco de sangre.
- ◉ Unidades de Enfermedad Inflamatoria Intestinal: hospitalización y consultas.
- ◉ Unidad de Endoscopias del Servicio de Aparato Digestivo.
- ◉ Hospital de Día.
- ◉ Farmacia Hospitalaria.

RECURSOS ECONÓMICOS

Este protocolo no requiere la utilización de recursos económicos adicionales a los que un centro hospitalario o ambulatorio con acceso a las unidades referidas presenta en su cartera de servicios.

APOYO DE OTROS NIVELES ASISTENCIALES

La EII constituye un paradigma de condición clínica que precisa un manejo interdisciplinar, idealmente en el marco de unidades especializadas para su atención integral. Resulta evidente en otras enfermedades/manifestaciones/complicaciones asociadas a la EII, pero también la anemia puede requerir de la colaboración de varios especialistas. El médico que cuida al paciente en consultas es clave, pero la cooperación de otros profesionales llevará a una atención de excelencia. Desde el correcto diagnóstico de la anemia, hasta la optimización del tratamiento de la EII, se benefician de una correcta coordinación y colaboración entre servicios, proporcionando una actividad asistencial segura y de calidad.

Especial mención al personal de enfermería especializada, que en muchas ocasiones será el contacto del paciente en nuestras unidades.

SISTEMA DE REGISTRO (OPCIONAL)

El protocolo queda abierto para diseñar un registro en REDcap-AEG para explorar retrospectivamente cuál es la práctica clínica en nuestro país y evaluar de un modo prospectivo los cambios acontecidos tras la puesta en marcha del registro. Actualmente se desconoce el cumplimiento de las guías ECCO sobre anemia y ferropenia en España.

EVALUACIÓN DEL PROTOCOLO (OPCIONAL)

El protocolo queda abierto para el diseño de indicadores que permitan comparar los resultados clínicos obtenidos antes y después de la implantación del protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, et al. Prevalencia de déficit de hierro sin anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal y su impacto en la calidad de vida. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(1):22-9.
2. Eriksson C, Henriksson I, Brus O, Zhulina Y, Nyhlin N, Tysk C, et al. Incidence, prevalence and clinical outcome of anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018 S;48(6):638-45.
3. García-López S, Millastre Bocos J, Gisbert JP, Bajador E, Chaparro M, Castaño C, et al. High-dose intravenous treatment in iron deficiency anaemia in inflammatory bowel disease: early efficacy and impact on quality of life. *Blood Transfus* 2016;14:199-205.
4. Bergamaschi G, Di SA, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E, et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010;95:199-205.
5. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:513-9.
6. Villoria A, Garcia V, Dosal A, Moreno L, Montserrat A, Figuerola A, et al. Fatigue in out-patients with inflammatory bowel disease: prevalence and predictive factors. *PLoS ONE*. 2017;12: e0181435.
7. Bager P, Befrits R, Wikman O, Lindgren S, Moum B, Hjortswang H, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol*. 2011;46:304-9.
8. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 2009;15(37):4659-65.
9. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:269-77.
10. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, Waldhor T, Gasche C. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:1460-7.
11. Dignass A, Gasche C, Bettenworth D, et al on behalf of the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European con-

- sensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2015;211-22.
12. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol*. 2013;48(11):1272-7.
 13. Bernstein CN, Artinian L, Anton PA, Shanahan F. Low-dose 6-mercaptopurine in inflammatory bowel disease is associated with minimal hematologic toxicity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1638-41.
 14. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON, et al. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1872-4.
 15. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004;53:1190-7.
 16. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:1299-307.
 17. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 Suppl 7A:44S-9S.
 18. Enko D, Wagner H, Kriegshäuser G, Kimbacher C, Stolba R, Worf E, et al. Hepcidin-25 vs. conventional clinical biomarkers in the diagnosis of functional iron deficiency. *Eur J Haematol* 2015;95:507-13.
 19. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, Kefalogiannis G, Niniraki M, Kouroumalis EA. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:295-300.
 20. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:1101-6.
 21. Bregman DB, Morris D, Koch TA, He A, Goodnough LT. Hepcidin levels predict nonresponsiveness to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88:97-101.
 22. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352(10):1011-23.
 23. Vadhan-Raj S, Abonour R, Goldman JW, Smith DA, Slapak CA, Ilaria RL Jr, et al. A first-in-human phase 1 study of a hepcidin monoclonal antibody, LY2787106, in cancer-associated anemia. *J Hematol Oncol*. 2017;10(1):73.
 24. Witcher DR, Leung D, A Hill K, De Rosa D, Xu J, Manetta J, et al. LY2928057, an antibody targeting ferroportin, is a potent inhibitor of hepcidin activity and increases iron mobilization in normal cynomolgus monkeys. *Blood*. 2013;122:3433.
 25. Murawska N, Fabisiak A et Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(5):1198-208.

26. Mucke V, Mucke MM, Raine T, Bettenworth D. Diagnosis and treatment of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2017;30(1):15-22.
27. WHO, UNICEF, UNU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/UNU consultation. Geneva: World Health Organization;1998.
28. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006;107:1747-50.
29. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:599-610.
30. Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, Bennett MT, Rehu M, Gasior GH, et al. Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: a prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. *Am J Hematol* 2011;86:923-7.
31. Infusino I, Braga F, Dolci A, Panteghini M. Soluble transferrin receptor [sTfR] and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia: a meta-analysis. *Am J Clin Pathol* 2012; 138:642-9.
32. Dhruvan P, Chinmay T, Nabeel K. Management of anemia in patients with inflammatory bowel disease (IBD). *Current Treatment Options In Gastroenterology.* 2018;16(1):112-28.
33. Iqbal T, Stein J, Sharma N, Kulnigg-Dabsch S, Vel S, Gasche C. Clinical significance of C-reactive protein levels in predicting responsiveness to iron therapy in patients with inflammatory bowel disease and iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1375-81.
34. Koutroubakis I, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015;13(10):1760-6.
35. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142-50.
36. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S and Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterology & Hepatology.* 2015;11(4): 241-250.
37. Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle JL, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: haematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(10):1485-91.
38. Finch C. Regulators of iron balance in humans. *Blood* 1994; 84: 1697-702.
39. Schmidt C, Ahmad T, Tulassay Z, Baumgart DC, Bokemeyer B, Howaldt S, et al. Ferric maltol therapy for iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease: long-term extension data from a Phase 3 study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44:259-70.

40. Stein J, Aksan A, Farrag K, Dignass A, Radeke HH. Management of inflammatory bowel disease-related anemia and iron deficiency with specific reference to the role of intravenous iron in current practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2017 Nov;18(16):1721-37.
41. Bokemeyer B, Krummenerl A, Maaser C, Howaldt S, Mroß M, Mallard N. Randomized open-label phase 1 study of the pharmacokinetics of ferric maltol in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 2017; 42(2):229-38.
42. Li Y, Lina G, Lan G, Yu P, Duan X, Chen J, et al. Effect of iron liposomes on anemia of inflammation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2013;454:82-9.
43. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B, et al. FERGIcor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011;141:846-53.
44. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, et al. A Randomized, open-label, non-Inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol* 2013;108:1877-88.
45. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, et al. Intravenous versus oral iron for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine* 2016;95: e2308.
46. Mearin F, Balboa A, Castells A, Domínguez JE, Esteve M, García-Erce JA, et al. Anemia ferropénica y uso de hierro endovenoso en patología digestiva. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(8):605-13.
47. Gomollón F and Gisbert JP. Current Management of Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases: A Practical Guide. *Drugs*. 2013 Nov; 73(16):1761-70.
48. Aksak A, Isik H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1303-18.
49. Kangaspunta M, Haapamäki J, Färkkilä M, Arkkila P. Inflammatory bowel disease and anemia: intravenous iron treatment. *Scandinavian Journal Of Gastroenterology*. 2018;53(4):430-4
50. Stein J, Aksan A, Klemm W, Nip K, Weber-Mangal S, Dignass A. Safety and efficacy of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anaemia in patients with Inflammatory bowel disease, in Routine Daily Practice. *J Crohns Colitis*. 2018 Jun 28;12(7):826-34.
51. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2382-7.
52. Calleja JL, Delgado S, del Val A, Hervás A, Larraona JL, Terán Á, et al. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis*. 2016 Mar;31(3):543-51.

53. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970;100:301-3.
54. Favrat B, Balck K, Breymann C, Hedenus M, Keller T, Mezzacasa A, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women - PREFER, a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One* 2014;9:e94217.
55. Garcia-Erce JA, Gomollon F, Munoz M. Blood transfusion for the treatment of acute anemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol* 2009;15:4686-94.
56. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13:4798-806.
57. Nakamura S, Sho M, Koyama F, Ueda T, Nishigori N, Inoue T, et al. Erythropoietin attenuates intestinal inflammation and promotes tissue regeneration. *Scand J Gastroenterol* 2015;50:1094-102.
58. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion*. 1999;60:262-7.
59. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA, et al. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:421-5.
60. Shah R, Abraham B, Hou J, Sellin J. Frequency and associated factors of hair loss among patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2015;21:229-32.
61. Pellicer Z, Santiago JM, Rodriguez A, Alonso V, Antón R, Bosca MM. Management of cutaneous disorders related to inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2012;25:21-6.
62. Hoivik ML, Moum B, Solberg IC, Henriksen M, Cvancarova M, Bernklev T. Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut*. 2013;62:368-75.
63. Cohen BL, Zoega H, Shah SA, Leleiko N, Lidofsky S, Bright R, et al. Fatigue is highly associated with poor health-related quality of life, disability and depression in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease, independent of disease activity. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:811-22.
64. Huppertz-Hauss G, Hoivik ML, Jelsness-Jorgensen LP, Opheim R, Henriksen M, Høie O, et al. Fatigue in a population-based cohort of patients with inflammatory bowel disease 20 years after diagnosis: the IBSEN study. *Scand J Gastroenterol*. 2017;52:351-8.
65. González Alayón C, Pedrajas Crespo C, Marín Pedrosa S, Benítez JM, Iglesias Flores E, Salgueiro Rodríguez I, et al. Prevalence of iron deficiency without anaemia in inflammatory bowel disease and impact on health-related quality of life. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41:22-29.

66. Peyrin-Biroulet L, Lopez A, Fraser Cummings JR, Dignass A, Detlie TE, Danese S. Review article: treating-to-target for inflammatory bowel disease-associated anaemia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:610-17.
67. Madanchi M, Fagagnini S, Fournier N, Biedermann L, Zeitz J, Battagay E, et al. The relevance of vitamin and iron deficiency in patients with inflammatory bowel diseases in patients of the swiss ibd cohort. *Inflammatory Bowel Diseases.* 2018;24(8):1768-79.
68. Yakut M, Ustun Y, Kabacam G, Soykan I. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel diseases. *Eur J Intern Med.* 2010;21:320-3.
69. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94:666S-672S.
70. Gomollón F, Gargallo CJ, Muñoz JF, Vicente R, Lue A, Mir A, García-Alvarado M, Gracia M, García-López S. Oral Cyanocobalamin is Effective in the Treatment of Vitamin B12 Deficiency in Crohn's Disease. *Nutrients.* 2017;9:308.
71. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition* 2006;22:1210-3.
72. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2018 Mar; 41(3):205-21.
73. Gomollón F, Rubio S, Charro M, García-López S, Muñoz F, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2015 Jan;38(1):24-30.
74. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15(37):4638-43.