



Departamento de Medicina
Programa de Doctorado: Medicina

**TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA
POSTHEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA:
FERROTERAPIA ORAL VS. INTRAVENOSA**

Tesis presentada por:
Luis Ferrer Barceló
Licenciado en Medicina

Dirigida por:
Dr. Enrique Medina Chuliá
Dra. Pilar Canelles Gámir
Dr. Javier Pérez Gisbert

Tutor:
Javier Sempere García-Argüelles

Diciembre 2020

D. ENRIQUE MEDINA CHULIÁ, Doctor en Medicina, exjefe de Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Valencia y exprofesor Asociado del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Valencia.

DRA. PILAR CANELLES GÁMIR, Doctora en Medicina, exjefa Clínica de la Sección de Gastroenterología del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital General Universitario de Valencia.

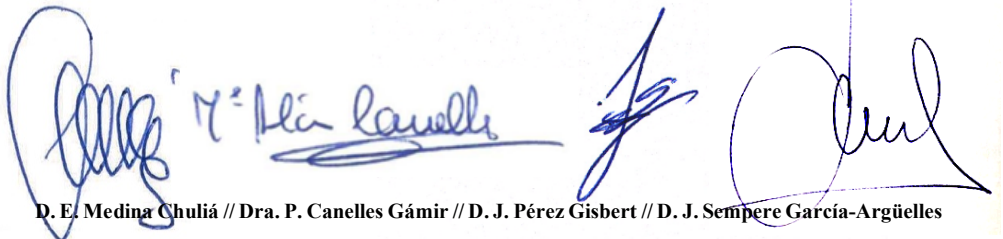
D. JAVIER PÉREZ GISBERT, Doctor en Medicina, Facultativo Especialista de Aparato Digestivo del Hospital de La Princesa de Madrid y Profesor Titular de Medicina-Digestivo del Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

D. JAVIER SEMPERE GARCÍA ARGÜELLES, Doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Patología Digestiva del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia y Profesor Asociado Asistencial del Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia.

CERTIFICAN

Que el licenciado en Medicina **LUIS FERRER BARCELÓ** ha realizado bajo nuestra dirección, en el Departamento de Medicina de la Universitat de València, el trabajo titulado “TRATAMIENTO DE LA ANEMIA FERROPÉNICA POSTHEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA: FERROTERAPIA ORAL VS. INTRAVENOSA” que se presenta en esta memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.

Y para que conste firmamos la presente en Valencia, a 3 de diciembre de 2020.



D. E. Medina Chuliá // Dra. P. Canelles Gámir // D. J. Pérez Gisbert // D. J. Sempere García-Argüelles

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría aprovechar este apartado para agradecer a todas las personas que han colaborado en la realización de esta tesis. Sin ellos, su elaboración no habría sido posible.

A mis directores de tesis, el Dr. Enrique Medina Chuliá, la Dra. Pilar Canelles Gámir y el Dr. Javier Pérez Gisbert, por vuestro tesón y confianza en mí. Sois un ejemplo a seguir en nuestra profesión.

Gracias Enrique por todo tu apoyo e interés en mi formación y desarrollo personal y profesional. A lo largo de los años conseguiste un Servicio con una atmósfera inmejorable de compañeros.

Gracias Pilar por tu generosidad y tenacidad. Por todas las horas dedicadas a este proyecto para que al fin vea la luz. Por tu aportación clínica, científica y personal.

Gracias Javier por ser partícipe con tus conocimientos y experiencia. Tu contribución científica ha sido imprescindible para conseguir dar forma a esta tesis.

Al Dr. Javier Sempere, a la Dra. Ana Durá y al resto de compañeros de Endoscopias. Lográis que todos los que formamos parte del equipo demos cada día lo mejor de nosotros. Gracias por vuestra paciencia, docencia y experiencia.

Al resto de compañeros del Servicio de Patología Digestiva y en especial a la Sección de Gastroenterología (adjuntos y residentes, especialmente a Laura) y al personal de enfermería, auxiliares y celadores. Sin vuestra aportación este proyecto no hubiera sido posible.

A mi padre, es un honor crecer a tu lado personal y profesionalmente. Gracias por inculcarme el amor a la Medicina y el respeto a la profesión, por tu ayuda incondicional y tu apoyo. A

mi madre por haberme inculcado disciplina y constancia. Por haber estado ahí pese a momentos complicados.

A Susana. Gracias por ayudarme a resolver tantas y tantas dudas y por transmitirme tus conocimientos.

Gracias al resto de mi familia y amigos, a los que os he robado horas de compañía.

A mi compañera y amiga. Gracias María porque sin tu apoyo no sería quien soy personal ni profesionalmente. Por suplir las horas robadas para que esta tesis sea a día de hoy una realidad.

DEDICATORIA

A mi mujer y a mis hijos

A mis padres,

a Pilar y a Susana

ÍNDICE

RESUMEN.....	1
SUMMARY	3
INTRODUCCIÓN	5
CONTEXTO CLÍNICO 1: HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA	5
(A) CLASIFICACIÓN DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA.....	5
(B) MANEJO DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA.....	13
CONTEXTO CLÍNICO 2: ANEMIA FERROPÉNICA	21
(A) DEFINICIÓN DE ANEMIA	21
(B) METABOLISMO DEL HIERRO	22
(C) DEFINICIÓN DE FERROPENIA.....	30
ANEMIA FERROPÉNICA SECUNDARIA A HEMORRAGIA DIGESTIVA	33
(A) TRATAMIENTO DE LA ANEMIA POSTHEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA.....	33
HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	37
HIPÓTESIS.....	37
OBJETIVOS.....	37
MÉTODO	39

PACIENTES	39
(A) CRITERIOS DE INCLUSIÓN	39
(B) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	40
(C) CRITERIOS DE ABANDONO DEL ESTUDIO	41
GRUPOS	41
(A) GRUPO 1: TRATAMIENTO CON HIERRO ORAL.....	42
(B) GRUPO 2: TRATAMIENTO CON HIERRO ENDOVENOSO	42
CÁLCULO MUESTRAL	43
VARIABLES	44
(A) VARIABLES CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS	44
(B) VARIABLES ANALÍTICAS.....	45
(C) CUESTIONARIOS DE CALIDAD DE VIDA	46
EVALUACIÓN DE LA EFICACIA.....	46
VELOCIDAD DE REPOSICIÓN DE DEPÓSITOS DE HIERRO	47
EVALUACIÓN DE SEGURIDAD	47
METODOLOGÍA ESTADÍSTICA.....	49
<u>RESULTADOS.....</u>	<u>51</u>
EFICACIA.....	55
(A) HEMOGLOBINA: RESPUESTA COMPLETA Y RESPUESTA PARCIAL.....	55
(B) EVOLUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA EN EL TIEMPO.....	57
(C) HEMATOCRITO.....	58
(D) FERRITINA.....	59
(E) ÍNDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA	60
ANÁLISIS MULTIVARIANTE	64
CALIDAD DE VIDA	68

TOLERANCIA.....	72
ADHERENCIA AL TRATAMIENTO	73
<u>DISCUSION</u>	<u>75</u>
<u>CONCLUSIONES.....</u>	<u>93</u>
<u>ÍNDICE DE FIGURAS.....</u>	<u>95</u>
<u>ÍNDICE DE TABLAS.....</u>	<u>97</u>
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	<u>99</u>
<u>ANEXO 1: ESCALA DE BLATCHFORD</u>	<u>119</u>
<u>ANEXO 2: ESCALA DE ROCKALL</u>	<u>121</u>
<u>ANEXO 3: HOJA DE RECOGIDA DE VARIABLES.....</u>	<u>123</u>
<u>ANEXO 4. CUESTIONARIO EUROQOL-5D-3L</u>	<u>125</u>

RESUMEN

Antecedentes: la hemorragia digestiva aguda es una afección muy prevalente y la anemia ferropénica subsiguiente es una comorbilidad común; sin embargo, faltan guías de tratamiento de la anemia para los pacientes afectados.

Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del hierro carboximaltosa (FCM) intravenoso y el sulfato ferroso oral (FeSulf) en pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva no varicosa.

Método: un estudio prospectivo de 42 días aleatorizó a 61 pacientes con hemoglobina <10 g / dl al alta (día 0) para recibir FCM (n = 29; día 0: 1000 mg, día 7: 500 o 1000 mg; según ficha técnica) o FeSulf (n = 32; 325 mg / 12 horas durante 6 semanas). Los pacientes se evaluaron los días 0 (basal), 7, 21 y 42. El objetivo primario fue la respuesta completa (hemoglobina ≥ 12 g / dl [mujeres], ≥ 13 g / dl [hombres]) después de 6 semanas.

Resultados: Se observó una mayor proporción de respuesta completa en el grupo FCM frente al grupo FeSulf en los días 21 (85,7% vs 45,2%; p = 0,001) y 42 (100% vs 61,3%; p $<0,001$). Además, el porcentaje de pacientes con respuesta parcial (incremento de hemoglobina ≥ 2 g / dl desde el valor basal) fue significativamente mayor en el grupo FCM que en el grupo FeSulf

(Día 21: 100% frente a 67,7%; $p = 0,001$, Día 42: 100% frente a 74,2%; $p = 0,003$). En el día 42, se observó una normalización de la saturación de la transferrina en el 76,9% de FCM frente al 24,1% de los pacientes tratados con FeSulf ($p < 0,001$). El FeSulf puede no ser suficiente para normalizar los niveles de hemoglobina en pacientes mayores de 65 años, objetivo sí logrado con FCM. Ningún paciente en el grupo FCM informó de eventos adversos frente a 10 pacientes en el grupo FeSulf.

Conclusión: el FCM proporcionó un aumento de hemoglobina y una reposición de hierro mayores y más rápidos, siendo además mejor tolerado que FeSulf en pacientes con anemia ferropénica secundaria a hemorragia gastrointestinal aguda no varicosa.

SUMMARY

Background: Acute gastrointestinal bleeding is a prevalent condition and iron deficiency anaemia is a common comorbidity, yet anaemia treatment guidelines for affected patients are lacking.

Aim: To compare efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (FCM) and oral ferrous sulphate (FeSulf) in patients with anaemia secondary to non-variceal gastrointestinal bleeding.

Methods: A prospective 42-day study randomised 61 patients with haemoglobin <10 g/dL upon discharge (Day 0) to receive FCM (n = 29; Day 0: 1000 mg, Day 7: 500 or 1000 mg; per label) or FeSulf (n = 32; 325 mg/12 hours for 6 weeks). Outcome measures were assessed on Days 0 (baseline), 7, 21 and 42. The primary outcome was complete response (haemoglobin \geq 12 g/dL [women], \geq 13 g/dL [men]) after 6 weeks.

Results: A higher proportion of complete response was observed in the FCM vs the FeSulf group at Days 21 (85.7% vs 45.2%; P = 0.001) and 42 (100% vs 61.3%; P < 0.001). Additionally, the percentage of patients with partial response (haemoglobin increment \geq 2 g/dL from baseline) was significantly higher in the FCM vs the FeSulf group (Day 21:100% vs 67.7%; P = 0.001, Day 42:100% vs 74.2%; P = 0.003). At Day 42, normalisation of

transferrin saturation to 25% or greater was observed in 76.9% of FCM vs 24.1% of FeSulf-treated patients ($P < 0.001$). Ferrous sulfate may not be sufficient to normalize hemoglobin levels in patients older than 65 years, a goal that is achieved by iron carboxymaltose. No patient in the FCM group reported any adverse event vs 10 patients in the FeSulf group.

Conclusion: FCM provided greater and faster hemoglobin increase and iron repletion and was better tolerated than FeSulf in patients with iron deficiency anaemia secondary to non-variceal acute gastrointestinal bleeding.

INTRODUCCIÓN

Contexto clínico 1: Hemorragia digestiva aguda

La hemorragia digestiva aguda es una patología frecuente y potencialmente grave que supone una de las causas más habituales de ingreso hospitalario en servicios tanto médicos como quirúrgicos. En la última década su ratio de incidencia global fue de 90-108 casos por cada 100 000 habitantes, siendo en Estados Unidos causa de hasta 300 000 hospitalizaciones anuales con un importante impacto económico y causa directa de mortalidad significativa (3-14%) (1 - 3).

(a) Clasificación de la hemorragia digestiva

La hemorragia digestiva se puede clasificar fundamentalmente según su origen anatómico, según criterio temporal de instauración o según gravedad:

(i) Según localización

Para comprender la clasificación anatómica es fundamental la localización del ángulo duodenoyeyunal o de Treitz, representado en la figura 1.

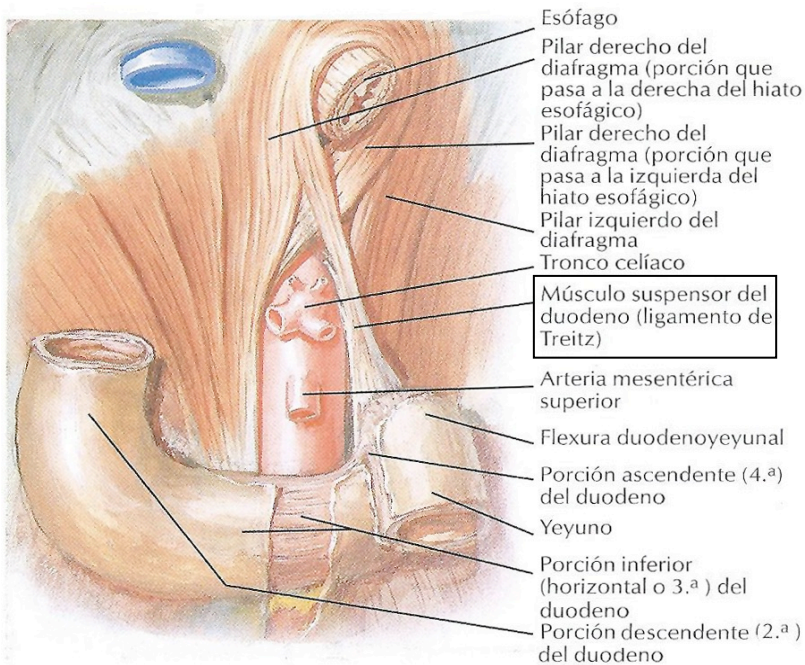


FIGURA 1: Ligamento de Treitz (4)

1) Hemorragia digestiva alta

Se define como hemorragia digestiva alta aquella cuyo origen es proximal al ángulo de Treitz.

Aunque su incidencia ha disminuido en los últimos años continúa siendo elevada (ha sido estimada en 50 - 100 casos por 100 000 habitantes) a pesar del tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori*. Otros factores que pueden estar relacionados son el envejecimiento de la población y la ingesta de antiinflamatorios no esteroideos, antiagregantes y anticoagulantes por otras patologías asociadas (5).

Las causas de hemorragia digestiva alta aguda se exponen en la tabla 1. El 80 - 90% de éstas son de causa no varicosa, siendo hasta el 40 - 50% secundarias a ulcus péptico (6, 7).

TABLA 1: Causas de hemorragia digestiva alta
<u>Frecuentes</u> Úlcus gástrico/duodenal Síndrome de Mallory-Weiss Varices esofágicas
<u>Menos frecuentes</u> Erosiones gástricas/gastropatía Esofagitis Lesiones de Cameron Lesión de Dieulafoy Angiectasias Gastropatía por hipertensión portal Ectasias vasculares antrales Varices gástricas Neoplasias
<u>Infrecuentes</u> Úlcera esofágica Duodenitis erosiva Fístula aortoentérica Hemofilia Enfermedad pancreática Enfermedad de Crohn

En la mayoría de los casos se presenta en forma de hematemesis o melenas, aunque en el caso de las hemorragias graves masivas, puede presentarse en forma de rectorragia y shock hipovolémico, con una mortalidad general estimada de hasta el 11% de los pacientes (8).

2) Hemorragia digestiva baja

La hemorragia digestiva baja es aquella que tiene su origen distalmente al ángulo de Treitz y representaba el 20% de todas las hemorragias hace más de 20 años (9). Si bien la frecuencia de hospitalización por hemorragia digestiva baja se consideraba hace años un tercio de la de hemorragia digestiva alta (10), se ha descrito una marcada disminución en la tasa de eventos gastrointestinales altos y un aumento en las bajas, lo que hace que estas dos tasas de complicaciones prácticamente converjan entre sí en la actualidad (1), presentando una incidencia estimada de 21 - 33 casos por cada 100 000 habitantes (1, 9).

Abarca un espectro clínico importante que va desde la rectorragia banal a la hemorragia masiva con shock. Suele presentarse de forma más frecuente en pacientes de edad avanzada debido al incremento de patología diverticular y angiodisplasias en este grupo.

TABLA 2: Causas de hemorragia digestiva baja

Frecuentes

- Niños y adolescentes
 - Divertículo de Meckel
 - Pólipos juveniles
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
- Adultos jóvenes
 - Divertículos de colon
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Pólipos y neoplasias
 - Lesiones vasculares
- Adultos > 60 años
 - Divertículos de colon
 - Angiodisplasia
 - Colitis isquémica
 - Pólipos y neoplasias

Otras causas menos frecuentes

Colitis actínica
Colitis infecciosa
Hemorroides
Origen en intestino delgado

Infrecuentes

Lesión de Dieulafoy
Ulceraciones colónicas
Varices rectales

Pese a que alrededor del 80% suelen ser autolimitadas, el pronóstico empeora en muchas ocasiones por presentar enfermedades asociadas que pueden descompensarse. La mortalidad ha sido estimada entre el 2 - 4% según las series (11).

Las causas de hemorragia digestiva baja se exponen en la tabla 2. La causa más frecuente es el origen diverticular, que llega a representar hasta la mitad de los casos (7, 12).

3) Hemorragia digestiva oculta:

Corresponde a las pérdidas digestivas que no modifican las características macroscópicas de las heces. Se reconocen sólo por la positividad de los exámenes químicos de detección de sangre en heces o la presencia de anemia ferropénica.

4) Hemorragia digestiva de origen oscuro

Se denomina de este modo cuando no se puede determinar el origen de la hemorragia tras un estudio endoscópico adecuado y persisten o recurren los signos de hemorragia (sangre oculta en heces positiva, anemia ferropénica o hemorragia macroscópicamente visible). Esta situación clínica ocurre en alrededor del 5% de los pacientes. La hemorragia continua, ya sea macroscópica o microscópica obliga a la investigación de la causa y su localización para poder aplicar el tratamiento apropiado.

Las causas más frecuentes se exponen en la tabla 3 (7).

TABLA 3: Causas de hemorragia digestiva de origen oscuro
Angiodisplasias
Neoplasias de intestino delgado
Hemosuccus pancreaticus
Hemofilia
Fístula aorto-entérica
Lesión de Dieulafoy
Divertículo de Meckel
Varices extraesofágicas
Divertículos (sobre todo en intestino delgado)

(ii) Según el tiempo de instauración:

1) Hemorragia digestiva aguda

Hemorragia de pocas horas o días de duración, normalmente manifiesta en forma de hematemesis, melenas o rectorragia.

2) Hemorragia digestiva crónica

Pérdida de sangre continua o intermitente de duración indefinida. Puede ser manifiesta u oculta.

(iii) Según gravedad:

Para la clasificación en función de la gravedad/pronóstico se emplean 2 tipos de escalas en la hemorragia digestiva alta: la escala Blatchford (anexo 1) (13), la cual emplea variables clínicas y analíticas y la escala Rockall (anexo 2) (14), la cual añade variables endoscópicas. Ambas escalas tienen carácter pronóstico y permiten prever si un paciente precisa o no ingreso hospitalario.

Si bien es cierto que ambas han sido desarrolladas para la valoración de las hemorragias de origen gastrointestinal alto, la experiencia nos dice que algunas de las variables empleadas tales como los valores de hemoglobina, la presión arterial sistólica, la frecuencia cardíaca, la edad avanzada o la patología asociada podrían ser extrapoladas a las hemorragias de origen bajo, ya que en éstas las variables pronósticas han sido poco estudiadas y no disponemos de escalas validadas.

Aplicando las 2 escalas a la práctica clínica se pueden clasificar las hemorragias en:

1) Leve

Sin repercusión hemodinámica ni analítica. Pueden manejarse de forma ambulatoria.

2) Moderada

Aquellas que no cumplen criterios de leve ni masiva. Precisan ingreso hospitalario.

3) Masiva

Cuando existen signos de shock (taquipnea, taquicardia e hipotensión ortostática) se corresponde generalmente con una pérdida sanguínea superior al 30% del volumen total.

(b) Manejo de la hemorragia digestiva aguda

Es imperativo que antes de realizar cualquier actitud específica se haga una valoración hemodinámica con inspección clínica inicial y determinación de la tensión arterial, de la frecuencia cardiaca y de la saturación de oxígeno de cara a realizar en todos los casos estabilización hemodinámica y posterior evaluación clínico-analítica completa del paciente. La estabilización hemodinámica se realiza con reemplazamiento de volumen intravascular, preferiblemente con cristaloides, recomendándose una estrategia de transfusión de concentrados de hematíes restrictiva con el objetivo de mantener niveles de hemoglobina entre 7 y 9 g/dl, aunque pueden considerarse valores mayores en caso de comorbilidad importante (15).

La estabilización del paciente y tratamiento para el cese de la hemorragia evitando además su recidiva, es el primer paso que

debemos dar para tratar la anemia secundaria a hemorragia digestiva aguda.

En esta revisión solo se profundizará en la hemorragia digestiva no secundaria a hipertensión portal, ya que ésta presenta un manejo específico y no fue incluida en el estudio.

(i) Manejo de la hemorragia digestiva alta

La *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* publicó en 2015 una guía de manejo de la hemorragia digestiva alta de causa no varicosa (16) con una reciente actualización que recomienda como actuar según los recursos disponibles (15).

Para el estudio etiológico, si la sospecha clínica es de un origen alto, el método diagnóstico-terapéutico principal es la esofagogastroduodenoscopia terapéutica, ya que mejora el pronóstico y disminuye el tiempo de hospitalización. No obstante, se recomienda usar el score Glasgow-Blatchford previamente a la endoscopia, de tal manera que los pacientes que presenten un score de 0 – 1 no precisan su realización urgente ni tampoco hospitalización, por lo que podrían ser dados de alta con tratamiento médico (17). En el resto de los pacientes se recomienda administrar inhibidores de la bomba de protones a altas dosis mientras se espera a la realización de la endoscopia, inicialmente un bolo endovenoso de 80 mg seguido de una perfusión continua a 8 mg/hora que deberá

continuar durante 72 horas tras la endoscopia en los casos de alto riesgo de recidiva hemorrágica. En algunos casos se puede valorar la administración de bolus endovenosos al menos 2 veces al día de inhibidores de la bomba de protones e incluso su administración oral si la tolerancia lo permite.

El tratamiento para el cese de la hemorragia será diferente en función de la causa subyacente:

- Úlcera péptica: la terapéutica endoscópica se indicará según la clasificación Forrest, representada en la tabla 4 (18) empleando cuando esté indicado terapia combinada (inyección de adrenalina añadiendo un segundo método hemostático mecánico, térmico o esclerosante) o monoterapia obviándose la inyección de adrenalina. Las lesiones Forrest IIB pueden manejarse, según hallazgos, con tratamiento endoscópico tras retirada del coágulo o médicamente mediante inhibidores de la bomba de protones a altas dosis. Las lesiones clasificadas como Forrest IIC y III no requieren terapéutica endoscópica, pudiendo ser dados de alta con dosis única de inhibidores de la bomba de protones. En último término, en caso de persistencia del sangrado pese a terapéutica adecuada, debe indicarse la cirugía urgente.

En todos los casos deberá estudiarse la posible infección por *Helicobacter pylori* en la fase aguda,

que deberá ser erradicado en caso de confirmar su presencia. En caso de que el test sea negativo deberá repetirse en un segundo tiempo y se recomienda la confirmación de la erradicación tras la administración de la antibioterapia adecuada.

TABLA 4: Clasificación de Forrest		
<u>Grado</u>	<u>Imagen endoscópica</u>	<u>Tratamiento endoscópico</u>
I	Hemorragia activa	Terapia combinada
IA	Hemorragia en jet	
IB	Hemorragia babeante	
II	Signos de hemorragia reciente	Individualizar
IIA	Vaso visible	Terapia combinada / monoterapia sin adrenalina
IIB	Coágulo adherido	Retirar coágulo y manejo según hallazgos
IIC	Fondo de hematina	No precisa
III	No signos de hemorragia (fondo de fibrina)	

- Etiología péptica distinta a ulcus (p. ej. esofagitis erosiva, gastritis, duodenitis...): se recomienda el tratamiento con altas dosis de inhibidores de protones sin hemostasia endoscópica, generalmente.
- Síndrome de Mallory-Weiss: se recomienda tratamiento endoscópico si sangrado activo o inhibidores de la bomba de protones a altas dosis como monoterapia si no lo hubiera.
- Lesión de Dieulafoy: debe tratarse mediante un método térmico o mecánico que puede combinarse o no con la inyección de epinefrina diluida.
- Angiectasias: con sangrado activo deben tratarse endoscópicamente.
- Neoplasia de origen gastrointestinal alto: se recomienda considerar el tratamiento endoscópico para intentar evitar la realización de cirugía urgente y reducir el requerimiento transfusional, aunque ninguna técnica endoscópica es eficaz a medio y largo plazo.

En aquellos pacientes en los que exista clínica evidente de resangrado tras una hemostasia endoscópica correcta se recomienda realizar una segunda endoscopia con nueva hemostasia si existe indicación. Si la hemorragia vuelve a recidivar tras una segunda hemostasia correcta se debe considerar la embolización arterial transcatóter o la cirugía.

(ii) Manejo de la hemorragia digestiva baja

La presencia de hematoquecia debe hacernos pensar en un origen distal al ángulo de Treitz, aunque si se acompaña de inestabilidad hemodinámica se recomienda la realización de una gastroscopia para descartar origen proximal.

La colonoscopia deberá realizarse una vez el episodio de hemorragia haya sido resuelto y la situación clínica permita una preparación adecuada y su realización de forma óptima. En el caso de que el paciente sea de alto riesgo y permanezca estable hemodinámicamente o en pacientes de bajo riesgo sin comorbilidad que se inestabilizan, la colonoscopia deberá hacerse en menos de 24 horas desde la presentación tras el adecuado restablecimiento hemodinámico y correcta preparación. No se recomienda la realización de colonoscopia o rectosigmoidoscopia sin preparación.

La hemostasia endoscópica deberá ser empleada en los pacientes con estigmas de alto riesgo de hemorragia (hemorragia activa, vaso visible sin hemorragia activa, coágulo adherido), dependiendo de la causa visualizada, aunque de forma general la inyección con epinefrina diluida 1:10000 o 1:20000 puede ser empleada para conseguir el control inicial del sangrado incluyendo un segundo método hemostático mecánico o térmico.

En aquellos pacientes que presenten características clínicas de alto riesgo y sangrado activo con endoscopia digestiva alta negativa y falta de respuesta a las maniobras de reanimación hemodinámica se debe consultar con cirugía de cara a determinar el tratamiento más efectivo y seguro del paciente pudiendo considerarse las intervenciones radiológicas. La angiografía por tomografía computerizada es la técnica de elección para la correcta localización de la lesión sangrante.

La repetición de la colonoscopia con nueva hemostasia debe ser considerada en caso de que exista evidencia de recurrencia hemorrágica (19). En caso de presentar nueva recidiva hemorrágica o si la colonoscopia no puede realizarse por no permitirlo las condiciones del paciente, debe valorarse la intervención radiológica o la cirugía.

(iii) Manejo de la hemorragia digestiva de origen oscuro

Este tipo de hemorragia puede ser oscura-visible u oscura-oculta, en función de si la hemorragia es visible o no macroscópicamente.

Por definición se trata de una hemorragia en la que se ha realizado gastroscopia e ileo-colonoscopia y no se ha objetivado la causa de la hemorragia. La *European Society of Gastrointestinal Endoscopy* en su última guía publicada en 2015 (20) considera la video-cápsula endoscópica como el

estudio de primera línea, que deberá realizarse tan pronto como sea posible (de forma óptima en los primeros 14 días) para maximizar las posibilidades de diagnóstico.

En aquellos pacientes que presenten hallazgos en la cápsula endoscópica se recomienda la realización de enteroscopia para confirmar el diagnóstico y realizar tratamiento si procede.

Si la cápsula endoscópica es negativa se deben considerar otras técnicas como la enterografía o angiografía por tomografía computerizada con embolización.

Si la hemorragia cede, se puede considerar terapia con hierro de forma empírica, pudiendo repetir el estudio endoscópico y la evaluación de intestino delgado en caso de ausencia de respuesta a la terapia o recidiva de la anemia tras el abandono del tratamiento con suplementos con hierro (21).

Contexto clínico 2: Anemia ferropénica

(a) Definición de anemia

La Organización Mundial de la Salud define la anemia dentro del Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales como el trastorno en el cual el número de eritrocitos (y, por consiguiente, la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre) es insuficiente para satisfacer las necesidades del organismo. Estas necesidades dependen de la edad, el sexo, la altitud sobre el nivel del mar a la que vive la persona, el tabaquismo y las diferentes etapas del embarazo. Las concentraciones de hemoglobina para diagnosticar anemia en sujetos con edad mayor o igual a 15 años están representadas en la tabla 5.

<u>Población</u>	<u>Sin anemia</u>	<u>Anemia</u>		
		<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>
Mujeres no embarazadas	≥ 12	11 – 11,9	8 – 10,9	< 8
Mujeres embarazadas	≥ 11	10 – 10,9	7 – 9,9	< 7
Hombres	≥ 13	10 – 12,9	8 – 9,9	< 8

De forma global, la anemia por carencia de hierro es la causa más común, no obstante, pueden causarla otras carencias nutricionales como las de folato, vitamina B12 y vitamina A, la inflamación aguda y crónica, las parasitosis y las enfermedades hereditarias o adquiridas que afectan a la síntesis de hemoglobina y a la producción o supervivencia de los eritrocitos (22).

(b) Metabolismo del hierro

El hierro es el metal más abundante en el universo y el cuarto elemento en frecuencia en la corteza terrestre, siendo fundamental para la formación del *grupo heme* (y por tanto de la hemoglobina contenida en los glóbulos rojos) y de muchos sistemas enzimáticos (23). En condiciones normales la cantidad de hierro presente en el organismo es de 40-50 mg/kg de peso (hasta 3500 mg para un hombre de 70 kg), encontrándose en la hemoglobina el 60-70%, un 10% en otras hemoproteínas (mioglobina, algunos enzimas y citocromos) y el resto en depósitos unido a la ferritina y en menor cuantía a la hemosiderina. Solo el 1% del hierro está unido a transferrina, aunque es el pool dinámico más importante (24, 25).

La homeostasis del hierro es regulada por la absorción, ya que no existen mecanismos de eliminación o excreción. Sin embargo, existen pérdidas de este metal a través de enterocitos

que se descaman, eritrocitos extravasados, productos biliares de la degradación del hemo... suponiendo la pérdida de 1 mg al día en hombres y mujeres postmenopáusicas y de entre 1,5 y 2 mg al día en mujeres en edad reproductiva por pérdidas en la menstruación.

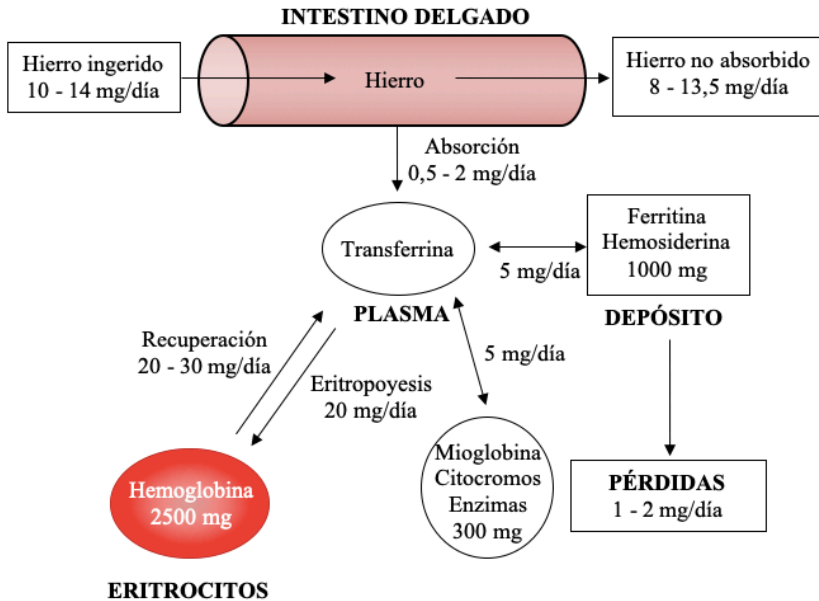


FIGURA 2: Ciclo biológico del hierro (23)

(i) Fuentes de hierro

Se encuentra de forma natural en el suelo, formando parte de diversos minerales, en el agua y en muchos alimentos (fuente primaria y natural de este mineral), pudiendo ser encontrado como hierro hémico y como hierro no hémico (23, 26, 27):

1) Hierro hémico:

Es el que forma parte de la hemoglobina, mioglobina, citocromos y muchas otras hemoproteínas que se encuentran principalmente en los alimentos de origen animal. El grupo hemo presente en estas proteínas está formado por un anillo orgánico complejo llamado protoporfirina y un átomo de hierro divalente. Se caracteriza por presentar una muy buena absorción, aproximadamente el 10-25% sin que existan factores que la favorezcan o inhiban.

2) Hierro no hémico:

Corresponde a aquel hierro no unido al grupo hemo, formado básicamente por sales inorgánicas de este metal. Se encuentra en los alimentos de origen vegetal y en la mayoría de los preparados farmacéuticos utilizados en la terapia contra la deficiencia de este mineral. Representa el 90% del hierro aportado de forma exógena, con una absorción de solo el 2-5%, estando influenciada su absorción tanto de manera positiva (ácido ascórbico, vitamina C) como negativa (sustancias alcalinas, fosfatos, lignina, taninos como el café o el té, oxalatos, fitatos, calcio, antiácidos).

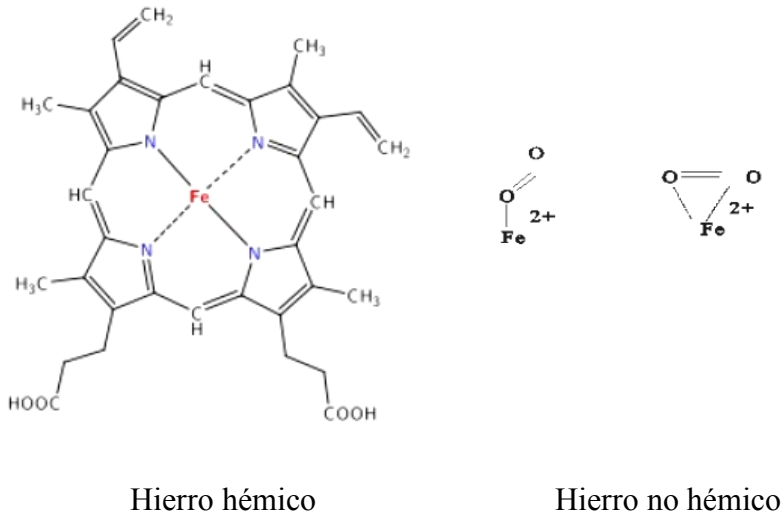


FIGURA 3: Fuentes de hierro

El hierro se ingiere con los alimentos y una dieta normal en nuestro medio contiene unos 6 mg/1000 calorías, lo que supone un aporte de 10-20 mg de hierro elemental (24).

(ii) Absorción del hierro

Ocurre en el duodeno y en yeyuno superior. El estómago, al producir ácido clorhídrico contribuye a la absorción liberando el hierro de la matriz alimentaria, haciéndolo soluble y favoreciendo su reducción a la forma ferrosa. El proceso de absorción puede dividirse en las siguientes etapas:

1) Captación

Se realizará de forma diferente dependiendo de si el hierro se encuentra en forma hémica o no hémica.

a) *Forma no hémica:* debe encontrarse en forma soluble para absorberse, ya que las formas insolubles se eliminan por las heces. Las formas ferrosas son más solubles que las férricas, y es por ello que el hierro que ha sido liberado por proteasas gástricas y pancreáticas se une a ligandos intraluminales que estabilizan la forma ferrosa.

b) *Forma hémica:* es soluble en medios alcalinos, por lo que no son necesarios los ligandos. Existe controversia respecto a su mecanismo de captación, pero una vez internalizado en el enterocito se degrada a hierro, monóxido de carbono y bilirrubina IXa.

2) Transporte y almacenamiento intra-enterocítico

Una vez que el hierro se encuentra en el interior del enterocito éste no está libre sino unido a diferentes ligandos, siendo el más relevante la mobilferrina, que lo transporta a la zona basal del enterocito para ser cedido a la transferrina. La mobilferrina también actúa como regulador de la homeostasis del hierro.

El hierro que no ha sido transferido a la transferrina pasa a formar parte de los depósitos intraenterocitarios como ferritina, que se perderá por las heces cuando muera el enterocito.

3) Transferencia al plasma

El proceso de transferencia a la transferrina ocurre en el polo basal del enterocito donde el hierro es oxidado a su forma férrica previamente a su unión con la transferrina (23, 24).

(iii) Transporte plasmático del hierro

La principal proteína de transporte plasmático es la transferrina, que posee dos sitios de unión para el hierro en su forma férrica y en condiciones fisiológicas normales se encuentra saturada en un 30%. Existen otros ligandos como la hemopexina, ferritina, lactoferrina y otros no caracterizados (23).

(iv) Distribución del hierro en el organismo

Desde el punto de vista funcional, el hierro en el organismo puede estar formando parte de 2 grandes grupos:

1) Compuestos de hierro esenciales

Se encuentran en este grupo la hemoglobina, la mioglobina, los citocromos y otras enzimas. Sin el hierro estas proteínas resultan metabólicamente inactivas, por lo que es fisiológicamente indispensable.

2) Compuestos de hierro de depósito

El hierro que no es momentáneamente utilizado en los diferentes procesos metabólicos es almacenado. Su cantidad varía entre 0 y 15 mg por kg de peso.

Los principales tejidos de almacén son el hígado (60% del hierro de depósito), el sistema reticuloendotelial y el tejido muscular (40% restante). Está unido en un 95% a la ferritina, saturada en condiciones normales al 20%, y en un 5% a la hemosiderina, que es su forma degradada que se encuentra saturada en condiciones normales al 40%. El hierro se une en su forma ferrosa a la ferritina y se oxida posteriormente en el interior de la molécula a su forma férrica. Cuando existe la necesidad de liberar nuevamente los depósitos se vuelve a reducir a su forma ferrosa (23).

(v) Regulación del metabolismo del hierro

Existen gran cantidad de genes y proteínas que se han identificado y descrito recientemente involucradas en la homeóstasis del hierro. Los seres humanos no disponemos de

vía de excreción del hierro, por lo que el adecuado balance es posible influyendo sobre la absorción. Clásicamente se han propuesto 3 mecanismos para explicar la homeóstasis:

1) Bloqueo mucosal

En función de la carga de hierro dietético el propio enterocito modula su absorción según la carga de hierro intraenterocitario que exista. Puede ocurrir incluso con la presencia de deficiencia de hierro sistémico.

2) Regulador de depósitos

Regula en función de los depósitos sistémicos más que los dietéticos. Es capaz de modificar la absorción de hierro en estados de deficiencia, aunque de forma limitada. El mecanismo es desconocido, aunque se sabe que probablemente actúa a través de las células de la cripta en respuesta a los niveles de saturación de la transferrina.

3) Regulador eritropoyético

No responde a los niveles de hierro. Modula la absorción en función de los requerimientos de eritropoyesis, y tiene mayor capacidad para incrementarla que los reguladores de depósitos. El mecanismo también es desconocido.

A estos 3 mecanismos se ha añadido recientemente la hepcidina, sintetizada fundamentalmente en hígado y una parte en el riñón. El modo de actuación difiere de los anteriores, de manera que niveles aumentados de hepcidina

conlleven a la disminución de la absorción del hierro debido a que este péptido disminuye la actividad funcional del *ferroportin 1*, que impide la exportación del hierro a la sangre permaneciendo por tanto en el interior del enterocito. También bloquea a los transportadores de *ferroportina* del hígado (depósitos de hierro) y el sistema retículo-endotelial (reutilización de hierro). Su síntesis está modulada tanto por los requerimientos del hierro del organismo como por estados inflamatorios e infecciosos (24, 28).

(c) Definición de ferropenia

En la tabla 6 están representados los principales parámetros analíticos que indican tanto la depleción de hierro como la eritropoyesis ferropénica, de tal manera que el descenso de los parámetros diagnósticos de la depleción de hierro (sobre todo ferritina e índice de saturación de la transferrina) indican ferropenia (24).

TABLA 6: Pruebas de laboratorio para el diagnóstico de deficiencia de hierro	
<i>Depleción de hierro</i>	<i>Eritropoyesis ferropénica</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hierro sérico • Transferrina • Capacidad total de fijación de hierro • Índice de saturación de transferrina • Ferritina • Receptor soluble de transferrina • Hierro medular (tinción de Pearls) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemoglobina • Volumen corpuscular medio • Hemoglobina corpuscular media • Variabilidad del tamaño eritrocitario • Porcentaje de eritrocitos hipocrómicos • Hemoglobina reticulocitaria media

Las reservas de hierro en el organismo están principalmente en forma de ferritina. La ferritina es una proteína intracelular hueca compuesta de una cubierta proteínica formada por 24 subunidades que rodea un núcleo que puede almacenar hasta 4000 o 4500 átomos de hierro. Se secreta hacia el plasma en pequeñas cantidades y, en ausencia de inflamación, su concentración plasmática se correlaciona positivamente con la magnitud de las reservas totales de hierro corporal. Una concentración baja refleja disminución de las reservas de hierro,

no guardando necesariamente relación con la intensidad de la disminución a medida que ésta progresa.

La concentración normal de ferritina depende de la edad y el sexo, los valores normales se representan en la tabla 7 (29).

TABLA 7: Concentraciones normales de ferritina ($\mu\text{g/l}$)		
	Hombre	Mujer
Disminución de las reservas de hierro	< 15	< 15
Riesgo de sobrecarga en adultos	> 200	> 150

Por otro lado, el índice de saturación de la transferrina constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis y se sitúa normalmente en un 30-35%, de forma que la producción de eritrocitos disminuye drásticamente cuando el índice de saturación de la transferrina es inferior al 16% (24).

Anemia ferropénica secundaria a hemorragia digestiva

La pérdida más o menos rápida de sangre produce una disminución de la volemia y el subsecuente desarrollo de una anemia ferropénica posthemorrágica (30).

En la actualidad no existen guías de manejo de la anemia posthemorragia digestiva aguda publicadas en la literatura y son escasos los estudios que comparan los tratamientos a emplear.

La incidencia de la anemia ferropénica tras hemorragia digestiva aguda no secundaria a hipertensión portal ha sido estimada en algo más de la mitad de los casos al mes del episodio, y aunque en los últimos años ha disminuido la mortalidad, la mayoría de los pacientes fallecen por descompensaciones de enfermedades previas (31) en las cuales la anemia podría jugar un papel fundamental.

(a) Tratamiento de la anemia posthemorragia digestiva aguda

El tratamiento de la anemia posthemorragia digestiva aguda precisa la corrección de la causa y la administración de suplementos de hierro en la mayoría de los casos, siendo poco frecuente la necesidad de utilizar estimulantes de la

eritropoyesis. La administración oral de sulfato ferroso es todavía reconocida como el tratamiento de primera línea para los pacientes con anemia ferropénica. Sin embargo, para pacientes con desórdenes gastrointestinales el hierro oral muestra limitaciones sustanciales debido a la insuficiente absorción, lento curso de acción y efectos secundarios severos que pueden exacerbar los síntomas preexistentes (32 - 34). Un estudio en 2009 describió que hasta el 50% de los pacientes reducen la dosis o abandonan el hierro oral por mala tolerancia (35). En pacientes con pobre tolerancia a hierro oral, gran déficit de hierro o necesidad de rápida respuesta al tratamiento, la administración de hierro intravenoso es el tratamiento de elección (36 - 38).

En función de los parámetros analíticos y los antecedentes personales del paciente, puede ser necesaria la transfusión de concentrados de hematíes. Se ha descrito de forma reciente que el 44% de los pacientes de Reino Unido que ingresan por hemorragia digestiva aguda reciben transfusiones de hematíes como parte del tratamiento en las primeras horas de la admisión. Algunos estudios retrospectivos sugieren que la transfusión en las primeras 24 horas del episodio está relacionada con un aumento de riesgo de resangrado, con el incremento en la morbimortalidad que ello supone (2, 39 - 41).

La ferroterapia ha sido empleada en eventos hemorrágicos no digestivos con buenos resultados (42, 43), pero son escasos

los estudios que han analizado la evolución de los pacientes con anemia ferropénica tras una hemorragia digestiva en función de la vía de administración de la ferroterapia y menor todavía aquellos que incluyen en su análisis a las hemorragias digestivas bajas.

Los principales suplementos de hierro comercializados en España se muestran en la tabla 8 (44). Los preparados orales se absorben como el hierro dietético, mientras que los preparados parenterales se unen directamente a la transferrina para que el hierro pueda ser posteriormente almacenado o distribuido para su uso.

TABLA 8: Preparados con hierro comercializados en España

<i>Hierro bivalente (oral)</i>	<i>Hierro trivalente (oral)</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Lactato ferroso <ul style="list-style-type: none"> ○ Cromatonbiotic Ferro® • Glicina sulfato ferroso <ul style="list-style-type: none"> ○ Ferbisol® ○ Ferrosanol® ○ Glutaferro® • Gluconato ferroso <ul style="list-style-type: none"> ○ Losferon® • Sulfato ferroso <ul style="list-style-type: none"> ○ Tardyferon® ○ Fero-Gradumet® 	<ul style="list-style-type: none"> • Ferrocilinato <ul style="list-style-type: none"> ○ Podertonic® • Ferrimanitol ovoalbúmina <ul style="list-style-type: none"> ○ Ferroprotina® ○ Kilor® ○ Profer® ○ Syron® • Proteinsuccinilato férrico <ul style="list-style-type: none"> ○ Ferplex ○ Ferrocur ○ Lactoferrina
<i>Hierro III en preparados parenterales</i>	<i>Hierro con ácido fólico</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Hierro sacarosa <ul style="list-style-type: none"> ○ Venofer® ○ Feriv® • Hierro dextrano <ul style="list-style-type: none"> ○ Cosmofer® • Hierro carboximaltosa <ul style="list-style-type: none"> ○ Ferinject® • Hierro isomaltósido <ul style="list-style-type: none"> ○ Monoferro® 	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfato ferroso + ácido fólico <ul style="list-style-type: none"> ○ Bialfer® • Fumarato ferroso + ácido fólico <ul style="list-style-type: none"> ○ Foliferrón®

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

El hierro endovenoso es superior al hierro oral en rapidez de reposición de depósitos de hierro y normalización de niveles de hemoglobina a los 42 días tras el inicio del tratamiento de la anemia posthemorragia digestiva, consiguiendo así que los pacientes tengan mayor calidad de vida.

Objetivos

- Comparar la eficacia de dos pautas de tratamiento con suplementos de hierro (oral y endovenoso) en el tratamiento de la anemia posthemorragia digestiva aguda no secundaria a hipertensión portal, enfermedad inflamatoria intestinal crónica o neoplasia del tracto digestivo.
- Determinar la influencia de ambos tratamientos en la calidad de vida durante el seguimiento de los pacientes.
- Valorar los efectos secundarios y adherencia de ambos tratamientos.

MÉTODO

Se ha llevado a cabo un estudio prospectivo experimental, no ciego, aleatorizado, en el Consorci Hospital General Universitari de València, España. El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación del Hospital General Universitari de València. Fue llevado a cabo según la Declaración de Helsinki y la adhesión a las Guías de Buena Práctica Clínica. Los pacientes fueron informados previamente a la inclusión de las características del estudio y firmaron el consentimiento informado.

Pacientes

Se incluyeron aquellos pacientes que cumplieran los criterios de inclusión y no los de exclusión, estableciéndose reglas de retirada del estudio.

(a) Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años dados de alta tras ingreso por hemorragia digestiva aguda (definida como exteriorización macrosópica de hemorragia acompañado de cambios relevantes en los valores de laboratorio) no secundaria a

hipertensión portal, neoplasia ni enfermedad inflamatoria intestinal, estando en condiciones de estabilidad clínico-analítica.

- Niveles de hemoglobina menores de 10 g/dl el día del alta hospitalaria.

(b) Criterios de exclusión

- Presencia de patología asociada que hubiera podido influir en la evolución de la anemia:
 - Insuficiencia renal crónica.
 - Hepatopatía crónica.
 - Enfermedad inflamatoria intestinal crónica.
 - Neoplasia de cualquier origen.
 - Alteraciones tiroideas no compensadas.
 - Malabsorción.
 - Déficit de ácido fólico o cianocobalamina.
 - Tratamiento con eritropoyetina.
 - VIH.
 - Trastornos hematológicos.
 - Cirugía gástrica previa.
- Anemia de cualquier etiología previa al ingreso hospitalario, comprobada mediante anamnesis y análisis retrospectivo de la historia clínica.

- Antecedentes de toma de suplementos de hierro, ácido fólico o cianocobalamina en el año previo a la inclusión en el estudio.
- Anemia tras el alta hospitalaria de origen mixto.
- Contraindicación a la toma de alguno de los fármacos empleados en el estudio.

(c) Criterios de abandono del estudio

- Recidiva hemorrágica entre el día 0 y el día 42, debiendo ser la misma macroscópicamente evidente y confirmada analíticamente.
- Requerimiento transfusional en el periodo comprendido entre los días 0 y día 42.
- Reacciones adversas graves.

Grupos

Se formaron 2 grupos de pacientes. La asignación a cada grupo se realizó mediante aleatorización simple de acuerdo con la inclusión. Los médicos responsables de los pacientes durante el ingreso desconocían qué tratamiento recibirían después del alta.

(a) Grupo 1: Tratamiento con hierro oral

Se empleó el sulfato ferroso 325 mg (equivalente a 105 mg de hierro elemento) en comprimidos de liberación prolongada (Fero-gradumet™), 2 comprimidos al día durante 6 semanas (1 por la mañana y otro por la tarde), 1 hora antes de las comidas o 3 después de las mismas. En pacientes con tratamiento mediante inhibidores de la bomba de protones la toma del mismo fue separada para no interferir en la absorción del hierro oral.

(b) Grupo 2: Tratamiento con hierro endovenoso

Se administró hierro carboximaltosa (Ferinject™) según posología de ficha técnica, basado en niveles de hemoglobina el día del alta hospitalaria y peso del paciente (tabla 9). Se administró la primera dosis al alta no excediendo los 1000 mg y la siguiente dosis (en aquellos casos en los que se precisó) una semana después, en hospital de día, de forma ambulatoria hasta un máximo de 2000 mg en total.

Hb (g/dl)	Peso corporal del paciente (kg)		
< 10	< 35	>35 - <70	>70
	500 mg	1500 mg	2000 mg

En ambos casos el seguimiento se realizó durante las 6 semanas desde el alta hospitalaria, efectuándose controles analíticos en

centro de salud, mientras que los controles clínicos y el cuestionario de calidad de vida se hicieron vía telefónica o presencial, según preferencia del paciente, los días 7, 21 y 42, estableciendo el día 0 como el día del alta hospitalaria en condiciones de estabilidad clínica. En dichos controles se recogieron las mismas variables analíticas y se realizó el mismo cuestionario de calidad de vida que en el día 0.

Los pacientes no recibieron ningún otro suplemento vitamínico ni alimenticio.

Cálculo muestral

Con 2 grupos de tratamiento diferentes se calculó que se precisaban 25 pacientes por grupo, basándose en los siguientes supuestos:

- Un incremento de hemoglobina de 0,5 g/dl por cada 100 mg de hierro absorbido y una detección mínima de la magnitud del efecto de 1,6 g/dl de incremento de hemoglobina cuando comparamos los grupos (45).
- Una desviación típica de 2, basándose en la media y desviación típica de hemoglobina calculados en pacientes procedentes del Consorci Hospital General Universitari de València al finalizar

tratamiento con suplementos orales e intravenosos de hierro por causas similares.

- Un valor alfa de 0,05 y potencia esperada del 80%.

Con un porcentaje estimado de pérdidas del 15%, cada grupo precisaba incluir a 29 pacientes, requiriéndose un total de 58 pacientes en total para completar el estudio.

Variables

Se diseñó una hoja de recogida de datos (anexo 3) donde se registraron las variables, definiéndose como variable principal la normalización de valores de hemoglobina a día 42 en ambos grupos.

(a) Variables clínico-epidemiológicas

- Nombre del paciente.
- Número de historia clínica.
- Edad.
- Sexo.
- Peso.
- Diagnóstico de origen de la hemorragia digestiva aguda.
- Día del alta hospitalaria.
- Toma de antiagregantes o anticoagulantes.

- Toma de inhibidores de la bomba de protones.
- Número de unidades de concentrados de hematíes transfundidos previos al alta hospitalaria.
- Efectos secundarios en los días 0, 7, 21 y 42.
 - Cefalea, náuseas o vómitos, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, exantema, reacción local, prurito, otros.
- Adherencia, definida como el porcentaje de dosis de tratamiento oral o intravenoso perdidas al finalizar el seguimiento.
- Dosis total de hierro intravenoso administrada.

(b) Variables analíticas

- Hemoglobina al ingreso.
- Hemoglobina en los días 0, 7, 21 y 42.
- Hematocrito en los días 0, 7, 21 y 42.
- Parámetros del metabolismo del hierro en los días 0, 7, 21 y 42.
 - Ferritina.
 - Índice de saturación de la transferrina.
- GOT y GPT en los días 0, 7, 21 y 42.

(c) Cuestionarios de calidad de vida

Las posibles diferencias en la calidad de vida de los pacientes en función del tratamiento administrado (hierro oral vs. intravenoso) se midieron mediante el uso del cuestionario validado sobre calidad de vida EuroQol-5D-3L los días 0, 7, 21 y 42. Así, se realizó estudio evolutivo en cada paciente para verificar su calidad de vida en cada momento, realizando comparación cualitativa entre el grupo de hierro intravenoso y el grupo de hierro oral.

Evaluación de la eficacia

Se establecieron 2 objetivos para determinar la eficacia del tratamiento, basados en la corrección de los niveles de hemoglobina:

- Respuesta completa, definida como el hecho de alcanzar niveles de hemoglobina normales, establecidos como ≥ 12 g/dl en mujeres y ≥ 13 g/dl en hombres según criterios de la Organización Mundial de la Salud.
- Respuesta parcial, definida como el hecho de incrementar la hemoglobina ≥ 2 g/dl respecto a la situación basal (día 0).

Se calculó el porcentaje de pacientes que cumplían criterios de respuesta completa y parcial tanto en el grupo de hierro intravenoso

como en el de oral en cada uno de los días a estudio (7, 21 y 42), comparándose estadísticamente cada grupo con el objetivo de determinar que tratamiento alcanza antes el criterio de respuesta completa y respuesta parcial respectivamente.

Velocidad de reposición de depósitos de hierro

La velocidad de reposición de los depósitos de hierro se determinó mediante el cálculo del porcentaje de pacientes que alcanzaban la normalidad del índice de saturación de la transferrina (normal si $\geq 25\%$ para nuestro laboratorio) y su media en los días 7, 21 y 42 en ambos grupos, comparándose posteriormente si existían diferencias estadísticamente significativas en cada uno de los días estudiados.

Evaluación de seguridad

Durante el estudio se evaluaron los efectos secundarios recogidos en las fichas técnicas de ambos fármacos, de tal manera que se estableció que si alguno de los pacientes presentara alguna reacción adversa, se trataría de forma conservadora, se disminuiría dosis o se suspendería la administración del fármaco en función de si dicho efecto adverso resultaba ser leve, moderado o grave

respectivamente. En los casos de suspensión del fármaco a causa de los efectos adversos se estableció la posibilidad de administrar hierro carboximaltosa a los pacientes que tomaban sulfato ferroso y viceversa, previa exclusión del paciente del estudio.

Una vez finalizado el seguimiento del estudio, a aquellos pacientes que a las 6 semanas no normalizaran los parámetros analíticos se actuaría según práctica clínica habitual:

- A los pacientes del grupo de suplementos de hierro por vía oral se les indicaría que continuaran con la medicación hasta la recuperación de los valores normales de hemoglobina y parámetros del hierro. Si a las 12 semanas persistieran las alteraciones se les ofrecería terapia de rescate mediante infusión intravenosa de hierro carboximaltosa.
- Los pacientes del grupo de hierro intravenoso podrían ser candidatos a nueva dosis de hierro carboximaltosa según cálculos de necesidades de ficha técnica.

Se estableció que en aquellos casos en los que el tratamiento fracasara se realizaría estudio de anemia ferropénica según práctica clínica habitual.

Metodología estadística

El estudio fue realizado por intención de tratar. El software empleado para el análisis estadístico fue IBM® SPSS® Versión 23.0.0.0.

Se realizó comprobación de normalidad de las variables mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para la comparación de las variables basales (demográficas, variables al ingreso y día 0) entre ambos tratamientos, en el caso de tratarse de variables paramétricas se empleó el *t*-student, mientras que para las variables no paramétricas el test empleado fue la U de Mann-Whitney.

Para cotejar las variables analíticas de los días 7, 21 y 42 se realizaron tablas cruzadas comparándose cada una de dichas variables entre ambos tratamientos, siendo en este caso los test empleados el Chi-cuadrado de Pearson y el Fisher unilateral cuando no pudo ser aplicado el anterior.

Se realizó un análisis multivariante (ANOVA de medidas repetidas) para verificar si las variables edad, sexo, peso o tratamiento influyen o no en la evolución de la hemoglobina a lo largo del tiempo. Se comprobó la validez de las premisas con la prueba de Levene.

Para el análisis de calidad de vida se compararon el porcentaje de pacientes que tienen problemas respecto al porcentaje de pacientes sin problemas en cada una de las esferas analizadas por el EuroQoL-5D-3L, mediante la confección de una tabla de contingencia, realizándose una comparación de medias en la variable subjetiva de estado de salud actual EQ-EVA mediante la *t*-student.

RESULTADOS

El diagrama de flujo esquemático de la inclusión y el seguimiento de los pacientes se muestra en la figura 4.

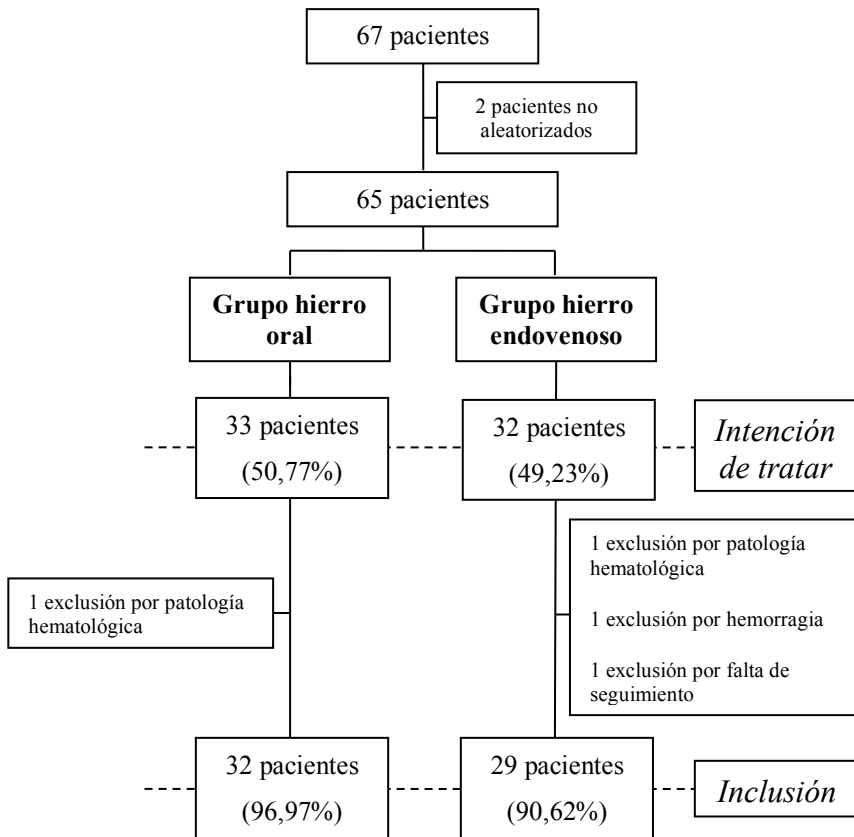


FIGURA 4: Diagrama de flujo de pacientes

De los 67 pacientes hospitalizados con hemorragia digestiva aguda, 65 fueron aleatorizados (33 al grupo de hierro oral y 32 al grupo de hierro endovenoso). De estos, 4 pacientes (1 del grupo de hierro oral y 3 del grupo de hierro endovenoso) que recibieron al menos una dosis de los tratamientos estudiados, fueron excluidos del análisis por intención de tratar.

Las etiologías más frecuentes de las hemorragias digestivas están representadas en la figura 5 y se hayan descritas en la tabla 10, siendo de forma global la causa más frecuente la úlcera péptica en el 54% de los casos. No existen diferencias entre ambos grupos respecto a la distribución de causas de hemorragia digestiva ($p=0,220$)

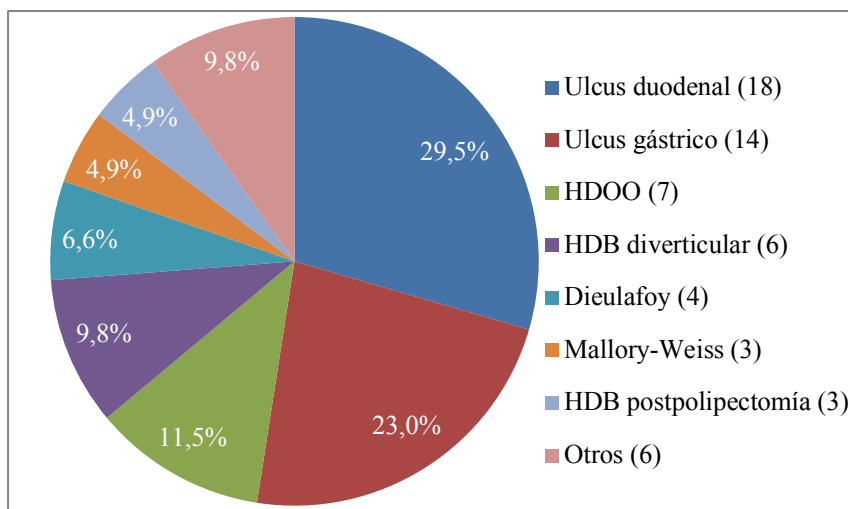


FIGURA 5: Etiología de la hemorragia digestiva global

HDOO: Hemorragia Digestiva de Origen Oscuro; HDB: Hemorragia Digestiva Baja

TABLA 10: Etiología de hemorragia digestiva por grupos			
Causas de hemorragia [n (%)]	Sulfato ferroso oral	Hierro carboximaltosa endovenoso	p
• Úlcera duodenal	7 (21,9%)	11 (37,9%)	0,220
• Úlcera gástrica	9 (28,1%)	5 (17,2%)	
• Origen oscuro	3 (9,4%)	4 (13,8%)	
• Diverticulosis colónica	5 (15,6%)	1 (3,4%)	
• Dieulafoy	4 (12,5%)	0 (0,0%)	
• Mallory-Weiss	2 (6,3%)	1 (3,4%)	
• Postpolipectomía colónica	1 (3,1%)	2 (6,9%)	
• Intestino delgado por AINE	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
• Úlcera gástrica y duodenal	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
• Lesión submucosa duodenal ulcerada	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
• Úlcera rectal por CMV	0 (0,0%)	1 (3,4%)	
• Ectasias vasculares antrales	1 (3,1%)	0 (0,0%)	
• Gastritis erosiva hernia hiatal	0 (0,0%)	1 (3,4%)	

AINÉs: Antiinflamatorios no esteroideos; CMV: Citomegalovirus

Las características basales de los pacientes son mostradas en la Tabla 11. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables basales estudiadas entre ambos grupos.

TABLA 11: Características basales de los pacientes			
	Sulfato ferroso oral (n=32)	Hierro carboximaltosa endovenoso (n=29)	p
Edad (media ± DE)	62,5 ± 18,3	57,8 ± 15,3	0,284
Sexo [n (%)]			
Hombres	22 (68,7%)	17 (58,6%)	0,411
Mujeres	10 (31,3%)	12 (41,4%)	
Peso (media, kg ± DE)	76,9 ± 16,4	72,5 ± 10,5	0,261
Tratamiento previo [n (%)]			
Anticoagulantes	6 (18,8)	6 (20,7)	0,849
Antiagregantes	5 (15,6)	9 (31,0)	0,153
IBP	9 (28,1)	13 (44,8)	0,175
Hb al ingreso (media, g/dl ± DE)	9,7 ± 2,6	9,4 ± 2,6	0,686
UCH transfundidas al ingreso (mediana, Q1-Q3)	1,5 (0-4)	2 (0-3)	0,843
Pacientes transfundidos (%)	56,3	55,2	0,933
Días de hospitalización (media ± DE)	5,3 ± 2,7	5,7 ± 3,2	0,605
Hb al alta (media, g/dl ± DE)	9,2 ± 0,7	9,3 ± 0,5	0,617
IST al alta (media, % ± DE)	14,9 ± 8,9	16 ± 12,5	0,678
Ferritina al alta (media, µg/L ± DE)	78,5 ± 62,2	85,4 ± 82,2	0,712

IBP: Inhibidores de la bomba de protones; Hb: Hemoglobina; UCH: Unidades de concentrado de hemafes; IST: Índice de saturación de la transferrina

Eficacia

(a) Hemoglobina: Respuesta Completa y Respuesta parcial

A la finalización del estudio (día 42), la respuesta completa o normalización de los parámetros de hemoglobina se alcanzó en el 100% de los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso, frente al 61,3% de los pacientes tratados con sulfato ferroso oral ($p < 0,001$), siendo en el día 21 la respuesta completa el doble en los pacientes tratados con hierro intravenoso frente a los tratados con hierro oral (85,7% vs. 45,2%; $p = 0,001$). Ningún grupo alcanzó la respuesta completa a los 7 días de seguimiento (tabla 12). Se realizó un análisis de subgrupos post hoc que no reveló diferencias estadísticamente significativas en la tasa de respuesta completa en el día 42 entre pacientes transfundidos o no durante la hospitalización (73,5% vs. 88,5%; $p = 0,201$).

De forma similar, hubo mayor proporción significativa de pacientes respondedores de forma parcial en aquellos tratados con hierro intravenoso en los días 21 y 42 (100% vs. 67,7%; $p = 0,001$ y 100% vs. 74,2%; $p = 0,003$, respectivamente), no habiendo diferencias a los 7 días (tabla 12).

Los datos de respuesta completa y parcial a lo largo del seguimiento están representados en la Figura 6A y 6B.

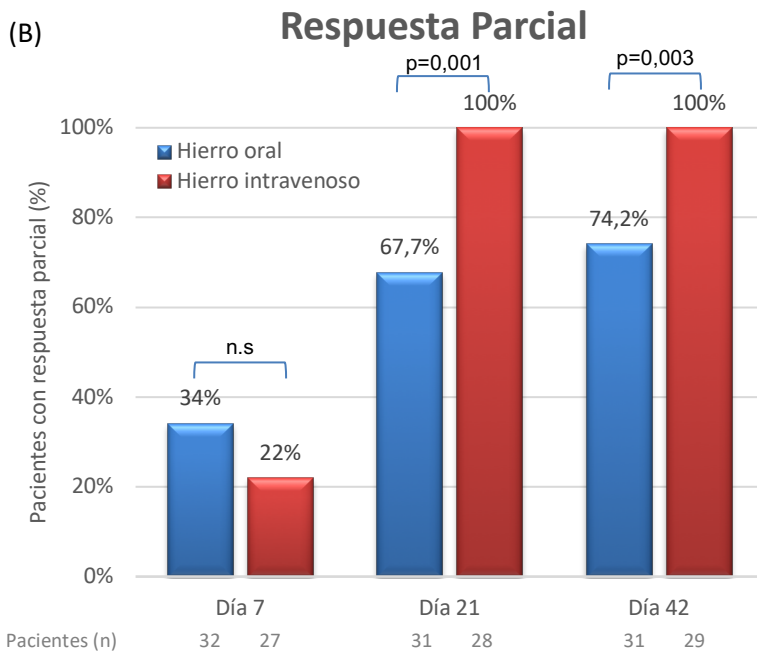
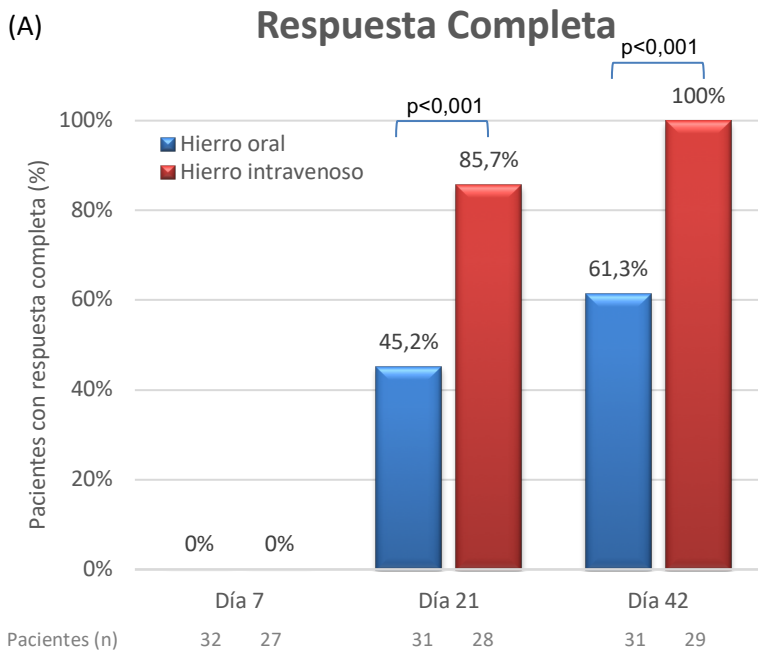


FIGURA 6: Respuesta Completa (A) y Parcial (B)

(b) Evolución de la hemoglobina en el tiempo

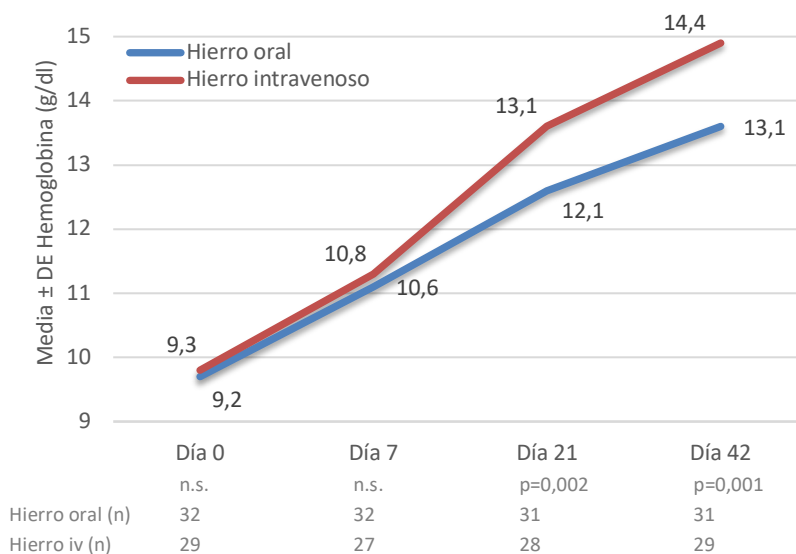


FIGURA 7: Evolución de la hemoglobina en el tiempo

En la figura 7 se muestra que el valor absoluto de hemoglobina en los pacientes tratados con hierro intravenoso es mayor a los 21 y 42 días de forma estadísticamente significativa ($p=0,002$ y $p=0,001$ respectivamente).

El incremento de hemoglobina comparativo entre ambos grupos desde el día del alta hospitalaria se representa en la figura 8, siendo la diferencia de hemoglobina de 1 gr/dl a los 21 días ($p=0,003$) y de 1,2 gr/dl a los 42 días ($p=0,002$). No se encontraron diferencias entre ambos tratamientos a los 7 días del seguimiento.

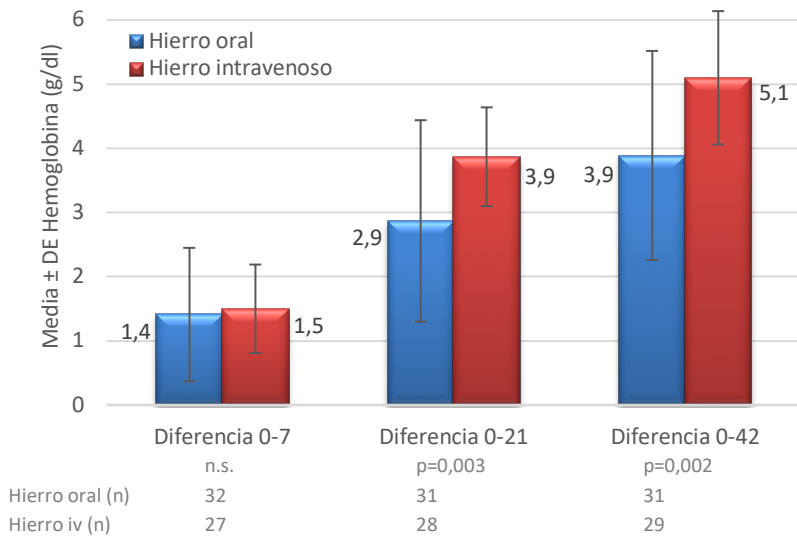


FIGURA 8: Incremento de hemoglobina medio desde el día del alta hospitalaria y diferencias entre ambos tratamientos

(c) Hematocrito

De forma paralela a la evolución de la hemoglobina, el hematocrito presentó un incremento mayor en los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso frente a aquellos tratados con sulfato ferroso oral tal y como se muestra en la figura 9, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre ambos tratamientos en los días 21 y 42 ($p=0,004$ y $p=0,003$ respectivamente).

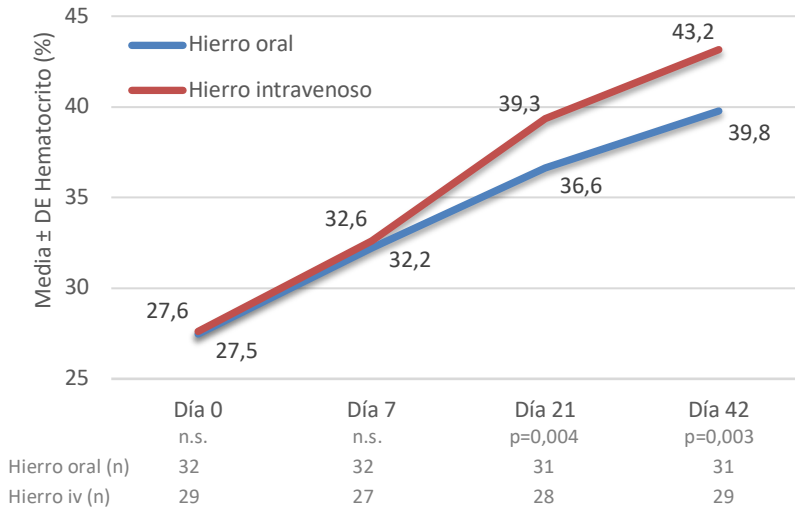


FIGURA 9: Evolución del hematocrito en el tiempo

(d) Ferritina

Los niveles de ferritina sérica fueron normales al alta hospitalaria y se incrementaron inmediatamente tras el tratamiento con hierro carboximaltosa intravenoso, manteniéndose por encima de 100 µg/L desde el día 7 hasta el 42, en contraste con los pacientes tratados con hierro oral, que no alcanzaron dicho nivel en ninguna determinación a lo largo del seguimiento (tabla 12).

(e) Índice de saturación de la transferrina

Los valores del índice de saturación de la transferrina fueron mayores en aquellos pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso en los días 7, 21 y 42 de forma estadísticamente significativa ($p=0,007$, $p<0,001$ y $p<0,001$ respectivamente; Figura 10).

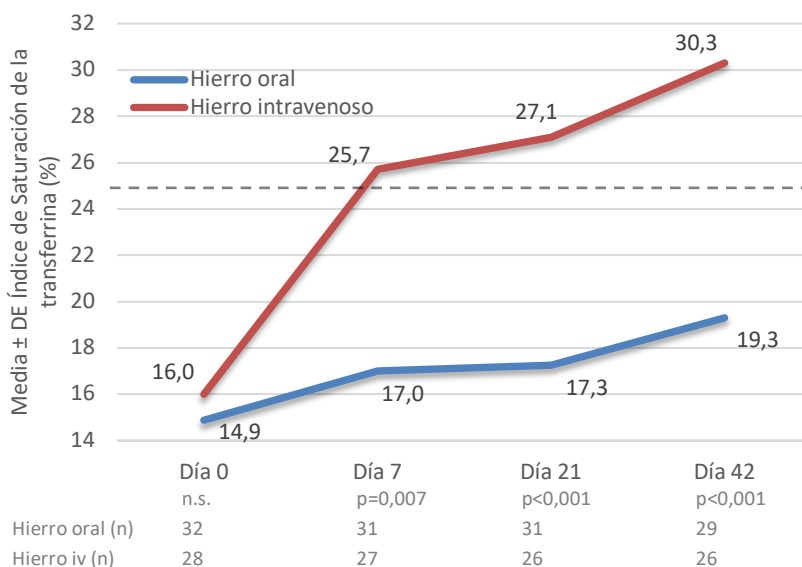


FIGURA 10: Evolución del índice de saturación de la transferrina en el tiempo

La media del índice de saturación de la transferrina fue $> 25\%$ en los tratados con hierro intravenoso y $< 25\%$ en aquellos tratados con hierro oral en todos los controles tras el alta hospitalaria. A los 42 días, la normalización de dicho índice se produjo en el 76,9% de los pacientes tratados con hierro intravenoso vs. el 24,1% de pacientes tratados con hierro oral

($p < 0,001$). En los días 7 y 21 el porcentaje de pacientes que normalizaron el índice de saturación de la transferrina se mantuvo prácticamente constante en ambos grupos (Figura 11).

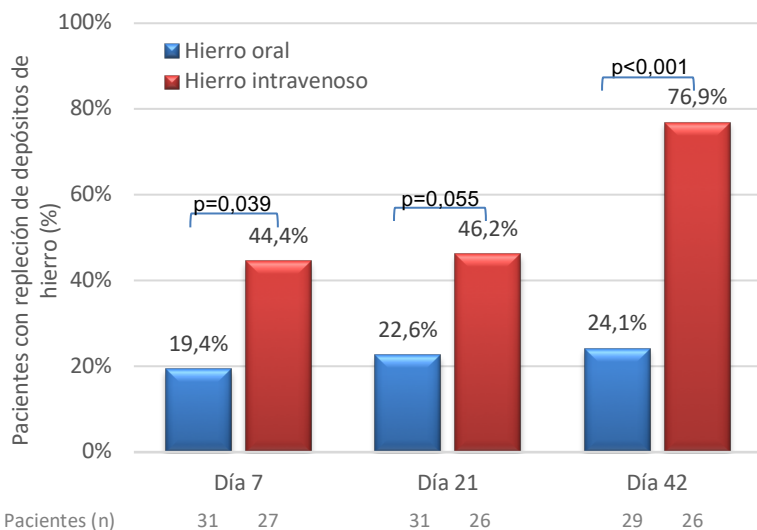


FIGURA 11: Porcentaje de pacientes que normalizan el índice de saturación de la transferrina.

Así, el incremento del índice de saturación de la transferrina desde el día del alta hospitalaria en cada uno de los días de seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes tratados con hierro carboximaltosa ($p=0,010$, $p=0,005$ y $p=0,001$ en los días 7, 21 y 42 respectivamente) (Figura 12).

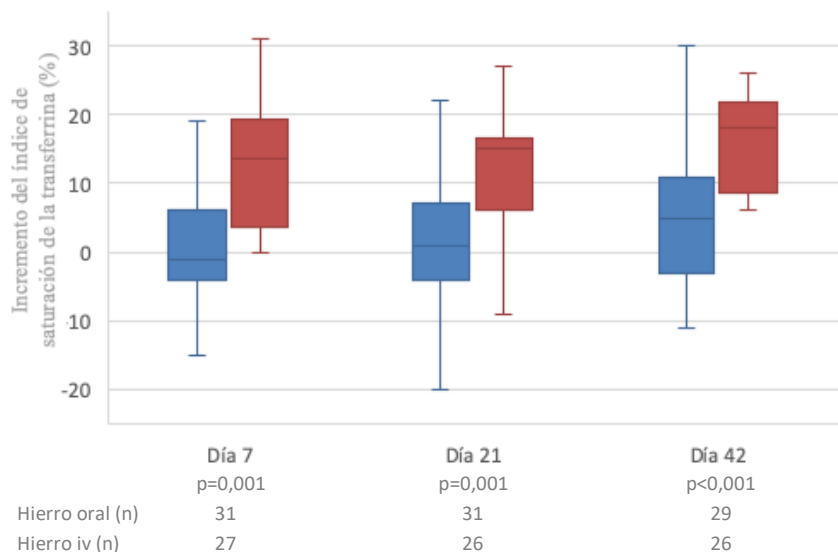


FIGURA 12: Incremento del índice de saturación de la transferrina respecto al día 0 (mediana (Q1-Q3))

En la tabla 12 se detallan los resultados de los hallazgos analíticos comparativos de evaluación de la eficacia entre ambos tratamientos.

TABLA 12: Comparación de resultados analíticos de eficacia									
	Día 7			Día 21			Día 42		
	Hierro oral	Hierro iv	p	Hierro oral	Hierro iv	p	Hierro oral	Hierro iv	p
Respuesta completa	0% (0/32)	0% (0/27)	-	45,2% (14/31)	85,7% (24/28)	0,001	61,3% (19/31)	100% (29/29)	0,001
Respuesta parcial	34,4% (11/32)	22,2% (6/27)	0,231	67,7% (21/31)	100% (28/28)	0,001	74,2% (23/31)	100% (29/29)	0,003
Hemoglobina (media ± DE)	10,6 ± 1 (n = 32)	10,8 ± 0,7 (n = 27)	0,415	12,1 ± 1,6 (n = 31)	13,1 ± 0,7 (n = 28)	0,002	13,1 ± 1,6 (n = 31)	14,4 ± 1 (n = 29)	0,001
Incremento hemoglobina (media ± DE)	1,4 ± 1 (n = 32)	1,5 ± 1,7 (n = 27)	0,681	2,9 ± 1,5 (n = 31)	3,9 ± 0,8 (n = 28)	0,003	3,9 ± 1,6 (n = 31)	5,1 ± 1 (n = 29)	0,002
Hematocrito (media ± DE)	32,2 ± 3,1 (n = 32)	32,6 ± 1,9 (n = 27)	0,563	36,6 ± 4,5 (n = 31)	39,3 ± 2,1 (n = 28)	0,004	39,8 ± 4,6 (n = 31)	43,1 ± 3,3 (n = 29)	0,003
% pacientes IST normal	19,4% (6/31)	44,4% (12/27)	0,039	22,6% (7/31)	46,2% (12/26)	0,055	24,1% (7/29)	76,9% (20/26)	<0,001
IST (media ± DE)	17 ± 12,6 (n = 31)	25,7 ± 10,7 (n = 27)	0,007	17,3 ± 9,8 (n = 31)	27,1 ± 8 (n = 26)	<0,001	19,3 ± 8,8 (n = 29)	30,3 ± 6,9 (n = 26)	<0,001
Incremento IST (mediana (Q1-Q3))	-1 (-4 - 6) (n = 31)	13,5 (3,7 - 19,2) (n = 27)	0,001	1 (-4 - 7) (n = 31)	15 (6 - 16,5) (n = 26)	0,001	5 (-3 - 10,7) (n = 29)	17 (12 - 22) (n = 26)	<0,001
Ferritina (media ± DE)	67 ± 47 (n = 32)	673 ± 184 (n = 27)	<0,001	55 ± 39 (n = 31)	596 ± 267 (n = 26)	<0,001	62 ± 50 (n = 28)	384 ± 211 (n = 26)	<0,001

iv: endovenoso; DE: desviación estándar; IST: Índice de saturación de la transferrina

Análisis multivariante

En el diseño inicial del modelo no se encontró significación estadística en el estudio multivariante ni con el peso ($p=0,664$) ni con el sexo ($p=0,225$), por lo que se decidió reajustar el ANOVA únicamente con las variables tratamiento y edad concluyendo que ni el peso de los pacientes ni su sexo influyeron en la evolución de la hemoglobina a lo largo del tiempo.

Así, el test de esfericidad de Mauchly obtenido indicó que el supuesto de esfericidad no se cumplía para el efecto de cada condición en la evolución de la hemoglobina en el tiempo ($\chi^2(5)=42,65$, $p<0,001$), por lo que al existir diferencias estadísticamente significativas en las varianzas de pares de medias se corrigieron los grados de libertad con la estimación de esfericidad de Huynh-Feldt ($\epsilon=0,712$) por ser la de mayor potencia observada respecto a todas las demás estimaciones de esfericidad en todos los casos.

Se apreció que el nivel de hemoglobina no fue el mismo en los 4 momentos temporales definidos, estando incrementada globalmente de forma estadísticamente significativa ($F(2,14; 111,06)=67,19$; $p<0,001$; $\eta^2_p=0,564$). El modelo puso de manifiesto que estas diferencias están influenciadas por la edad ($F(2,14; 111,06)=8,51$; $p<0,001$; $\eta^2_p=0,141$) y por el tratamiento empleado ($F(2,14; 111,06)=7,37$; $p=0,001$; $\eta^2_p=0,124$).

La representación gráfica del efecto de la edad y el tratamiento a los 42 días de seguimiento se muestra en la figura 13. En esta escala visual se observa como en el día 42, a mayor edad, menor nivel de hemoglobina en ambos tratamientos. La reducción en el caso del hierro intravenoso fue muy discreta y no alcanzó de forma lineal los niveles definidos para anemia. Sin embargo, en aquellos pacientes tratados con hierro oral esta reducción fue muy notable, de tal manera que estos presentaron peor respuesta sobre todo en mayores de 65 años.

Si bien se ha observado con el modelo realizado que el sexo no influyó en el incremento de la hemoglobina, para conocer si en el día 42 de forma aislada existían diferencias en los niveles de hemoglobina según se tratara de hombre o mujer y así valorar si era necesario disgregar por sexos la figura 13 y evitar sesgos se realizó un ANOVA de un factor, determinando si existían diferencias en la hemoglobina a los 42 días en los pacientes tratados con hierro oral e intravenoso respectivamente en función de su género. Así, a los 42 días de tratamiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la media de hemoglobina entre hombres y mujeres en los pacientes tratados con hierro oral ($13,4 \pm 1,7$ vs. $12,6 \pm 1,4$ respectivamente; $p=0,238$), con una media global de $13,1 \pm 1,6$. Sin embargo, sí hubo diferencias en la media de hemoglobina entre hombres y mujeres tratados con intravenoso a los 42 días ($14,9 \pm 0,8$ vs. $13,5 \pm 0,7$ respectivamente; $p<0,001$), con una media global de $14,4 \pm 1$. Estos niveles de hemoglobina

media se encuentran por encima de los definidos como anemia por la Organización Mundial de la Salud (hombres < 13 g/dl; mujeres < 12 g/dl), por lo que al no tener ninguna repercusión clínica la diferencia presentada, se presenta la gráfica de influencia de la edad sobre la hemoglobina en tratados con hierro intravenoso sin disgregar por sexo, para aumentar así el número de muestra y por tanto la precisión de la estimación.

Por último, se realizó la prueba de Levene de igualdad de varianzas. Los niveles de significación obtenidos para los días 0, 7, 21 y 42 fueron $p=0,299$; $p=0,449$; $p=0,097$ y $p=0,543$ respectivamente. Dado que todos los niveles críticos para los 4 niveles del factor tiempo fueron mayores de 0,05, podemos considerar que se cumplió la hipótesis de igualdad de varianzas, es decir, que la matriz de varianzas-covarianzas de los niveles del factor tratamiento fueron iguales en cada uno de los niveles del factor tiempo, lo que proporciona certeza al análisis.

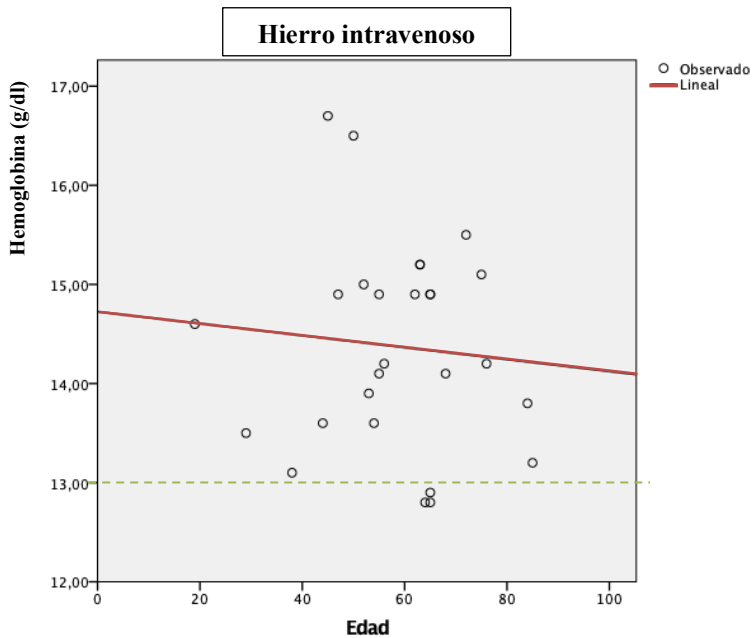
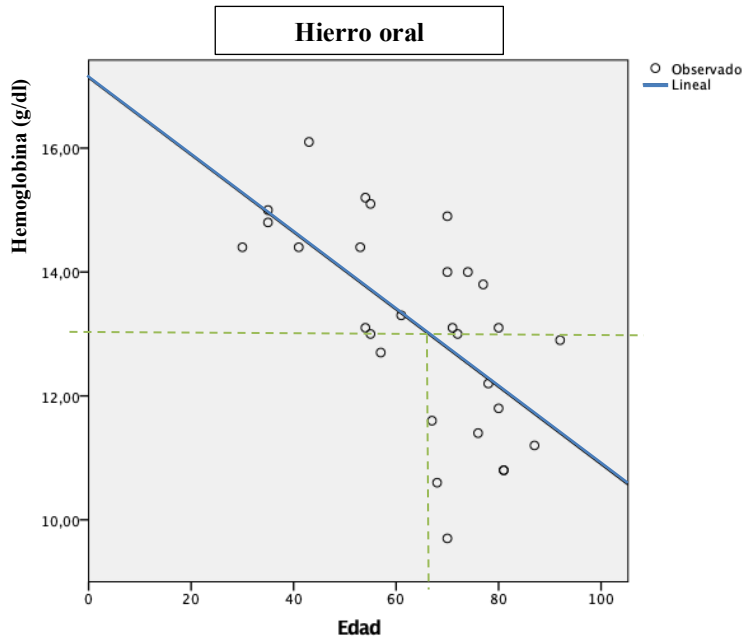


FIGURA 13: Efecto de la edad en cada tratamiento sobre los niveles de hemoglobina a los 42 días.

La línea verde discontinua representa el punto de corte hemoglobina 13 g/dl

La conclusión del análisis multivariante es que el tipo de tratamiento y la edad influyen en la evolución de la hemoglobina en el tiempo, de tal manera que los pacientes tratados con hierro intravenoso sufren un descenso discreto de niveles de hemoglobina a los 42 días cuanto más edad tengan pero sin repercusión clínica, dado que los niveles siempre permanecen por encima de los definitorios de anemia, mientras que en el grupo de hierro oral a partir de los 65 años presentan un descenso acusado de la hemoglobina a los 42 días que implica en algunos casos que los pacientes se mantengan con anemia a pesar del sulfato ferroso oral.

Calidad de vida

Se obtuvieron cuestionarios de calidad de vida de 33 pacientes (19 del grupo tratado con sulfato ferroso oral y 14 del grupo tratado con hierro carboximaltosa intravenoso). El análisis seriado de los cuestionarios de calidad de vida mostró cierta disminución de los problemas de movilidad, dolor o malestar y ansiedad o depresión en los pacientes tratados con hierro intravenoso, no encontrando prácticamente diferencias en el cuidado personal o en la realización de las actividades cotidianas entre ambos tratamientos. La escala EQ-EVA que mide el estado subjetivo de salud, fue significativamente mejor en los pacientes tratados con hierro carboximaltosa que en los pacientes tratados con sulfato ferroso a la finalización del seguimiento ($p=0,02$) (Figuras 14 a 19).

Movilidad

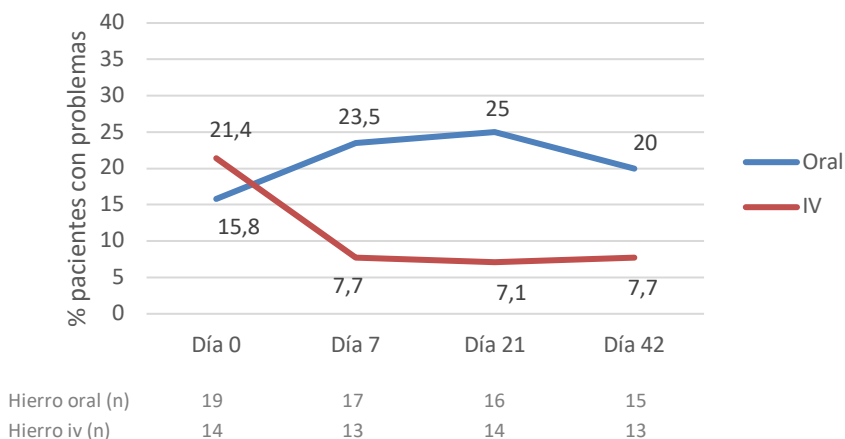


FIGURA 14: Pacientes con problemas de movilidad en función del tratamiento administrado y evolución temporal

Autocuidado personal

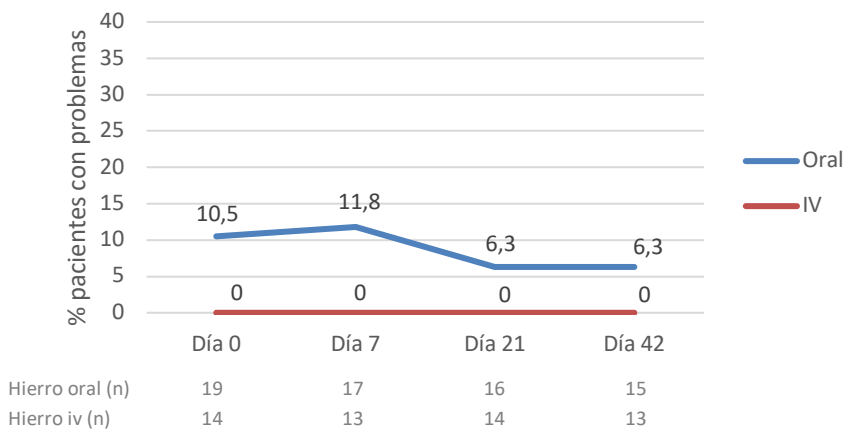
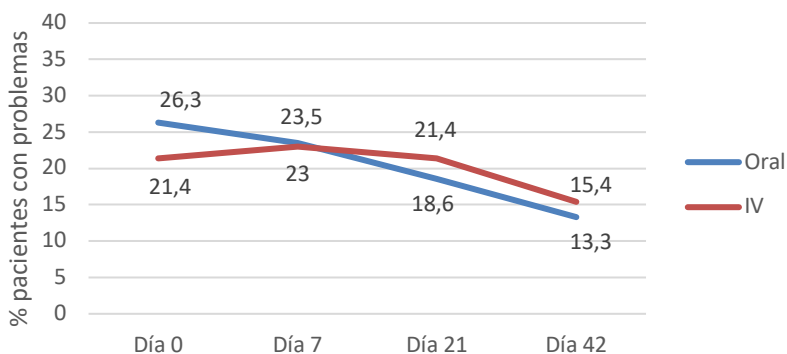


FIGURA 15: Pacientes con problemas de autocuidado en función del tratamiento administrado y evolución temporal

Actividades cotidianas



Hierro oral (n)

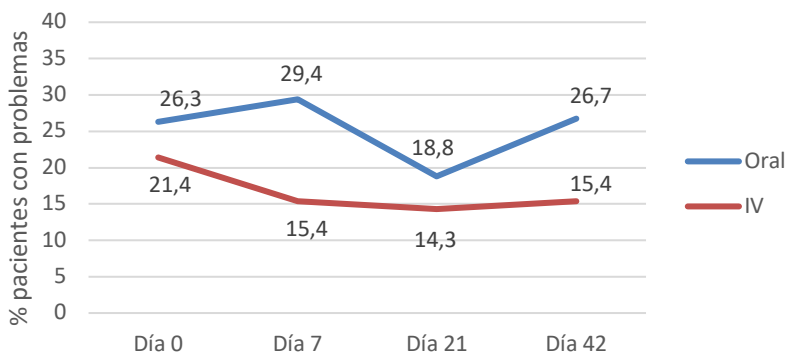
19 17 16 15

Hierro iv (n)

14 13 14 13

FIGURA 16: Pacientes con problemas en sus labores cotidianas en función del tratamiento administrado y evolución temporal

Dolor/malestar



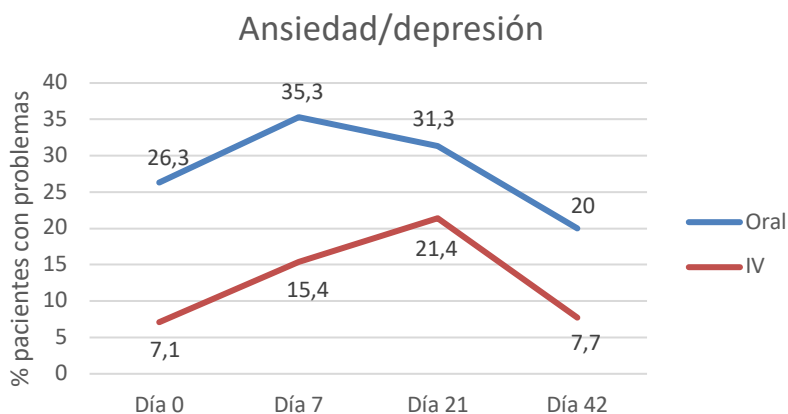
Hierro oral (n)

19 17 16 15

Hierro iv (n)

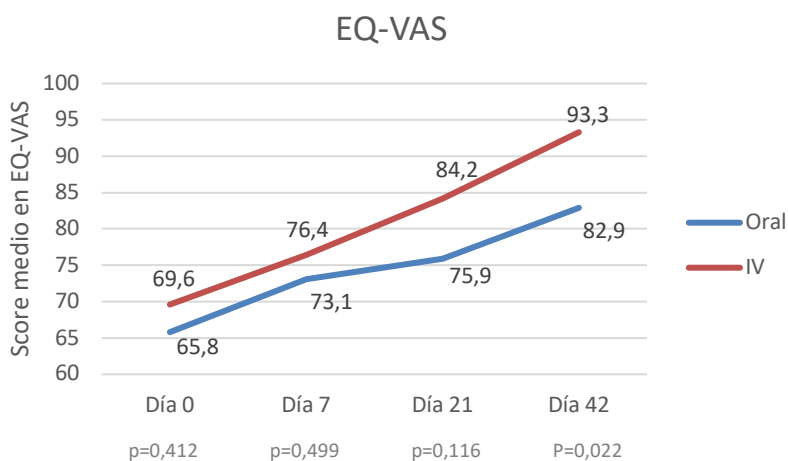
14 13 14 13

FIGURA 17: Pacientes con presencia de dolor o malestar en función del tratamiento administrado y evolución temporal



Hierro oral (n)	19	17	16	15
Hierro iv (n)	14	13	14	13

FIGURA 18: Pacientes con presencia de ansiedad o depresión en función del tratamiento administrado y evolución temporal



	p=0,412	p=0,499	p=0,116	P=0,022
Hierro oral (n)	19	17	16	15
Hierro iv (n)	14	13	14	13

FIGURA 19: Promedio de estado de salud autoevaluado

Tolerancia

Los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso no declararon eventos adversos relacionados con el tratamiento, por lo que no se realizaron retiradas ni reducciones de dosis del mismo. Únicamente se registraron en este grupo cefalea y niveles elevados de alanina aminotransferasa (menos de 1,5 veces de los valores normales) en un paciente (3,1%) en los días 7 y 21, y estreñimiento en dos pacientes (6,2%): uno de ellos únicamente lo refirió en el día 21 y otro lo refirió en los días 21 y 42.

Por otra parte, se registraron eventos adversos en 10 pacientes (30,3%) en el grupo de los tratados con sulfato ferroso oral, todos ellos considerados relacionados con el tratamiento. El estreñimiento se declaró en 7 pacientes (21,2%) en los días 7 y 21, con otro paciente adicional (24,2%) en el día 42. Dos pacientes (6,1%) informaron dolor abdominal en el día 21 (uno de los cuales precisó una reducción de la dosis a la mitad), quedando solo uno (3%) en el día 42.

No se informaron efectos secundarios durante la primera administración de los fármacos estudiados (día 0).

Adherencia al tratamiento

Todos los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso se adhirieron al tratamiento, mientras que aquellos pacientes tratados con sulfato ferroso oral presentaron una adherencia del 84,4% con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,03$). La falta de adherencia al tratamiento oral fue debida a dolor abdominal, reducción de dosis para disminuir efectos secundarios u olvido de tomas de tratamiento. Además, es de destacar que 2 pacientes del grupo sulfato ferroso oral requirieron terapia de rescate con hierro carboximaltosa intravenoso debido a valores muy bajos de hemoglobina (8 g/dl y 8,9 g/dl) en el día 21.

DISCUSION

La hemorragia digestiva aguda es una patología frecuente y potencialmente grave cuyo abordaje está muy bien establecido en numerosas recomendaciones basadas en la evidencia y guías de práctica clínica. La causa más frecuente de anemia por deficiencia de hierro en hombres adultos y mujeres postmenopáusicas es la hemorragia digestiva, ya sea aguda o crónica (46), por lo que en la mayor parte de los casos la anemia suele ser moderada o grave (47). Sin embargo, a pesar de su importancia, es mucho menor el número de estudios publicados sobre el tratamiento de la anemia secundaria a este proceso y no existen en la actualidad guías clínicas en este contexto que aborden cuál debe ser su manejo más allá de las directrices habituales de política transfusional restrictiva (15, 48 - 50).

La relación que existe entre anemia posthemorragia digestiva alta y mayor riesgo de resangrado y morbi-mortalidad es conocida desde hace décadas. Rockal et al. demostraron ya en 1996 que los pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva tenían mayor riesgo de recidiva y mortalidad (14). Está descrito además que la anemia aumenta el riesgo de hospitalización y afecta a la calidad de vida, pudiendo asociarse a mayor mortalidad en determinados pacientes (47, 51). Todo ello hace indudable la necesidad de tratamiento de la anemia con el objetivo principal de alcanzar los niveles normales de hemoglobina.

La eficacia de suplementar con hierro, tanto vía oral como endovenoso, ya ha sido demostrada frente a placebo en el tratamiento de la anemia secundaria a hemorragia digestiva (45), debiendo ser la suplementación continuada, no solo hasta la normalización de los niveles de hemoglobina, sino hasta que los depósitos de hierro sean totalmente replecionados (33).

Pese a que clásicamente los suplementos orales han sido la primera línea del tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro debido a su eficacia, seguridad y coste, las formulaciones intravenosas más recientes, las cuales han estado disponibles durante casi una década, parecen reponer las reservas de hierro de manera segura y efectiva (52, 53) evitando las desventajas de los suplementos orales (baja absorción, efectos adversos), por lo que deben ser consideradas como una alternativa a valorar en función de las características individuales de cada paciente. La vía endovenosa suele reservarse para aquellos que precisen gran cantidad de hierro, pacientes que no toleren los suplementos por vía oral o en caso de que sea necesario replecionar de forma urgente los depósitos (30, 31). Así, los pacientes que presentan anemia posthemorragia digestiva podrían ser buenos candidatos a la administración de hierro endovenoso que podría, por tanto, tratar la deficiencia de hierro, así como facilitar una rápida respuesta normalizando la hemoglobina, con una recuperación a la vida normal mucho más precoz (54).

El hierro intravenoso se administra como un complejo de hierro-carbohidrato, y varias formulaciones pueden ser dadas a diferentes dosis de administración, principalmente dependiendo de la estabilidad del producto y de la prematura liberación del hierro (55, 56). Evitando el intestino, el hierro endovenoso no presenta la baja absorción asociada al hierro oral, promueve una rápida asimilación por parte del sistema reticuloendotelial y previene la inflamación gastrointestinal (57). Además, grandes dosis de hierro intravenoso pueden ser administradas a lo largo de un corto periodo de tiempo facilitando una mejor respuesta (58). Asimismo, se asocia con una mayor adherencia por parte del paciente y una menor necesidad de transfusiones de concentrados de hematíes, lo que es altamente recomendado debido a su escasez, coste y riesgos potenciales que incluyen entre otros la transmisión de enfermedades infecciosas (2, 15, 33, 39 - 41, 59).

Pese a que las transfusiones de hemoderivados tienen un beneficio obvio cuando son prescritas de forma correcta, la transfusión de hematíes no está indicada en pacientes con hemorragia digestiva aguda controlada y con estabilidad hemodinámica, siempre y cuando los niveles de hemoglobina sean mayores de 7-8 g/dl (47). Se debe tener en cuenta en todos los casos las particularidades de cada paciente para determinar el correcto umbral de hemoglobina a partir del cual se debe indicar la transfusión. Ésta debe aplicarse de forma restrictiva salvo en los casos de cardiopatía isquémica o hemorragia activa incontrolable

con inestabilidad hemodinámica. Villanueva et al. en 2013 (50) realizaron un estudio en el cual aleatorizaron 921 pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva alta severa a una estrategia restrictiva (transfundir con niveles de hemoglobina < 7 g/dl) vs. una estrategia liberal (transfundir con niveles de hemoglobina < 9 g/dl), concluyendo que la posibilidad de supervivencia a las 6 semanas fue superior en el grupo de estrategia restrictiva (sobre todo en pacientes con úlcera péptica y cirrosis con Child-Pugh A y B), con una menor tasa de resangrado (10% vs. 16%, $p=0,01$) y menos eventos adversos (40% vs 48%, $p=0,02$).

No debemos olvidar que el objetivo de la transfusión no es la normalización de los niveles de hemoglobina, por lo que en los pacientes que han sido transfundidos se debe tratar la anemia ferropénica igualmente añadiendo suplementos de hierro, ya que las transfusiones de hematíes solo aumentan los niveles de hemoglobina de forma transitoria sin corregir la depleción de los depósitos de hierro (una única unidad de hematíes de 300 ml contiene únicamente unos 150 mg de hierro) (47), lo que hace que la recurrencia de la anemia sea más probable. Las directrices de manejo de la anemia por déficit de hierro en enfermedades digestivas defienden la política transfusional restrictiva (15, 46).

En nuestro caso, antes del inicio del tratamiento del estudio (el período comprendido entre el ingreso hospitalario y el alta o día 0), el 55,7% de los pacientes recibió transfusiones de concentrados de hematíes. Las transfusiones fueron consideradas cuando los niveles

de hemoglobina disminuyeron por debajo de 7,5-8,0 g/dl, dependiendo de las necesidades clínicas de los pacientes. Este límite de hemoglobina puede parecer alto en comparación con los protocolos de transfusión restrictivos que surgieron durante la realización del estudio (50). Sin embargo, dichos límites restrictivos se proponen para pacientes sin factores de riesgo, mientras que se pueden considerar mayores límites de hemoglobina para pacientes con riesgo de disfunción orgánica o inestabilidad hemodinámica (60). En cualquier caso, las decisiones sobre el uso de transfusiones durante este período no fueron influenciadas por el estudio, ya que la inclusión en el mismo se decidió el día del alta hospitalaria.

El estudio que presentamos muestra que los pacientes con anemia tras una hemorragia digestiva de origen no varicoso responden de manera significativamente mejor al hierro carboximaltosa administrado según ficha técnica (ajustándose a un esquema de posología en función de niveles de hemoglobina y peso) que al sulfato ferroso oral, siendo además dicha recuperación más precoz cuando los suplementos de hierro son administrados por vía endovenosa. El tratamiento con hierro carboximaltosa se siguió de una rápida normalización de los niveles de hemoglobina a las 3 semanas después del alta hospitalaria, los cuales se normalizaron en el 85% de pacientes tratados con suplementos de hierro endovenoso, en comparación con el 45% de los pacientes tratados con suplementos de hierro oral, siendo los datos de

respuesta completa al finalizar el estudio 100% vs. 60% respectivamente. Se alcanzó respuesta parcial en un 100% de los pacientes con hierro carboximaltosa a las 3 y 6 semanas, en comparación con el 67% y el 74%, respectivamente, de pacientes tratados con hierro oral. Además, el hierro carboximaltosa fue superior al sulfato ferroso en la normalización del índice de saturación de la transferrina (hierro utilizable) y ferritina sérica (reservas de hierro) desde el día 7 a lo largo de todo el período de estudio de 42 días. Así, se objetivó que el doble de pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso normalizó el índice de saturación de la transferrina a los 7 y 21 días, siendo esta diferencia del triple, con significación estadística, en comparación con el hierro oral a los 42 días de seguimiento; solo 1 de cada 4 pacientes tratados con sulfato ferroso oral normalizó los parámetros del hierro a los 42 días de seguimiento.

El importante aumento de la ferritina sérica y del índice de saturación de la transferrina es típico de la rápida absorción y utilización del hierro administrado por vía intravenosa, ya que evita la absorción enteral del hierro oral, más lenta y limitada. No se debe interpretar la elevación de la ferritina como un factor inflamatorio debido a que los niveles basales fueron normales y la elevación de la ferritina viene acompañada de una elevación del índice de saturación de la transferrina. Los niveles medios de ferritina sérica en nuestro estudio se mantuvieron por encima de 100 $\mu\text{g/L}$ entre los pacientes tratados con hierro carboximaltosa hasta el final del

estudio. Por el contrario, los niveles medios de ferritina se mantuvieron sin cambios e incluso por debajo de 100 µg/L en el grupo de pacientes tratados con sulfato ferroso durante todo el período de seguimiento.

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en otros estudios publicados que analizan el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro, tal y como se demuestra en un metanálisis publicado en 2016, en el cual se incluyen estudios con pacientes con anemia debida a múltiples etiologías que incluyen la digestiva, la ginecológica y la renal tratados con hierro carboximaltosa, gluconato férrico, hierro sacarosa, sulfato ferroso y placebo, concluyendo que aunque todas las formulaciones intravenosas y orales pueden ser aptas para la corrección de la anemia por déficit de hierro y sus depósitos, existe superioridad del hierro carboximaltosa (61).

Nuestro trabajo aporta además una novedad a tener en cuenta y no descrita en la literatura, ya que en el análisis multivariante realizado se demuestra que en pacientes mayores de 65 años el sulfato ferroso puede no conseguir normalizar los niveles de hemoglobina, siendo este objetivo cumplido con la administración de hierro carboximaltosa. Estos resultados podrían sugerir que, pese a que tradicionalmente se suele iniciar la corrección de la anemia con suplementos orales, en el subgrupo de pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva mayores de 65 años

podría emplearse como primera opción el hierro carboximaltosa por su mayor efectividad.

En 2014, Bager et al. (45), en un ensayo controlado con placebo, mostraron la eficacia de los suplementos de hierro por vía oral e intravenosa para el tratamiento de la anemia secundaria a hemorragia digestiva alta. Concluyeron que la vía de administración de hierro es secundaria en términos de incremento de hemoglobina, ya que, al comparar los resultados entre los dos grupos de suplementos de hierro, las mejoras en la hemoglobina no difirieron significativamente (12,5 g/dl en el grupo de hierro oral vs. 12,9 g/dl en el grupo de hierro intravenoso a las 4 semanas de seguimiento, siendo de 13,5 g/dl vs. 13,9 g/dl respectivamente a las 13 semanas). Ello contrasta con la diferencia que hemos objetivado en nuestra investigación siendo los valores de hemoglobina de 13,1 g/dl vs. 14,4 g/dl respectivamente a las 6 semanas de seguimiento. Sin embargo, sí que resolvieron que la corrección de los depósitos de hierro se logró más rápidamente por medio de hierro carboximaltosa intravenoso que mediante el sulfato ferroso oral (estando definido en su caso por el momento en el cual los pacientes alcanzan niveles de ferritina por encima de 100 µg/L y proteína C reactiva < 8 mg/L), tal y como observamos en nuestro estudio, aunque no obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice de saturación de la transferrina entre ambas pautas de tratamiento valoradas a las 4 y a las 13 semanas. Nuestro estudio evaluó los niveles de ferritina de forma

precoz, por lo que no puede ser comparada con la evaluación a las 13 semanas de Bager et al. No obstante, si observamos la diferencia media de índice de saturación de la transferrina, Bager et al. solo detectaron un diferencial del 2% del mismo a la finalización del estudio frente a la diferencia del 12% detectada en nuestra investigación. Una razón para los diferentes resultados entre ambos estudios en la corrección de los niveles de hemoglobina y las reservas de hierro puede ser que Bager et al. administraron el hierro carboximaltosa como una dosis única de 1000 mg en pacientes con peso ≥ 65 kg (siendo la dosis de < 65 kg de 750 mg y la de los de < 50 kg de 500 mg). Además, aunque los pacientes en el estudio de Bager et al. tenían menos gravedad que los pacientes de nuestro estudio, estos autores únicamente ajustaron las dosis de hierro carboximaltosa en función del peso sin tener en cuenta los niveles de hemoglobina, por lo que podría haberse administrado una dosis insuficiente para cubrir los requerimientos de hierro necesarios en determinados pacientes. En el caso del tratamiento con hierro oral, Bager et al. administraron el sulfato ferroso en la misma pauta (2 veces al día) durante 12 semanas frente a las 6 semanas que empleamos nosotros. Serían necesarios más estudios para determinar si la diferencia en los resultados a nivel de hemoglobina y de parámetros del hierro entre ambos estudios se debe a la prolongación del tratamiento oral hasta las 12 semanas o al ajuste de dosis del hierro endovenoso según ficha técnica, si bien nuestros datos de respuesta completa y de porcentaje de pacientes con normalización del índice de saturación de la transferrina a la

finalización del seguimiento avalan la teoría de que la dosis de hierro carboximaltosa debe ser ajustada a niveles de hemoglobina y peso tal y como indica la ficha técnica del fármaco, debiendo ser, por tanto, personalizada.

Recientemente ha sido publicado un análisis retrospectivo que incluyó pacientes con hemorragia digestiva aguda que fueron tratados con una dosis única de hierro de 1000 mg de hierro carboximaltosa, ya sea sola o combinada con transfusiones de glóbulos rojos (administrados en pacientes con hemoglobina <7 g/dl o inestabilidad hemodinámica) (62). Los pacientes tanto en el grupo de transfusión y hierro carboximaltosa como en el grupo de hierro carboximaltosa sola, se recuperaron desde niveles de hemoglobina en el hospital de 7,2 y 8,8 g/dl a 9,4 y 9,3 g/dl al alta y a 12,4 y 13,7 g/dl a los 2 meses de seguimiento, lo que vuelve a sugerir que la terapia de hierro carboximaltosa podría facilitar una política de transfusión restrictiva. Es destacable que en dicho análisis las mejoras en los subgrupos de ancianos (≥ 75 años) y pacientes con más comorbilidades (Índice de Charlson ≥ 3) fueron similares a los de la población general del estudio.

Asimismo, otros estudios que compararon el hierro carboximaltosa intravenoso y el sulfato ferroso oral en otras indicaciones con pérdidas de sangre (aguda o crónica) de origen ginecológico, muestran superioridad del hierro carboximaltosa en la corrección de la anemia y la deficiencia de hierro (37, 42, 43, 63, 64), presentándose como una alternativa segura, efectiva y bien

tolerada. Seid et al en 2008 realizaron un ensayo clínico en el que incluyeron a 291 mujeres con anemia ferropénica postparto con hemoglobina menor de 10 g/dl que fueron aleatorizadas a tratamiento mediante hierro carboximaltosa vs hierro sulfato, observando que las pacientes tratadas con hierro carboximaltosa aumentaron 3 g/dl más rápidamente y normalizaron más precozmente la hemoglobina que las pacientes tratadas con hierro oral. Asimismo, el incremento de ferritina y el de índice de saturación de la transferrina fue significativamente mayor en las pacientes tratadas con hierro carboximaltosa (63). Si bien el origen de dichas hemorragias es diferente, el diseño de estos estudios es similar al que nosotros presentamos.

La eficacia del hierro carboximaltosa también ha sido demostrada en pacientes con anemia por deficiencia de hierro con diferentes patologías subyacentes como el cáncer colorrectal, en el que ha demostrado ser superior al sulfato ferroso en la corrección de la anemia preoperatoria y en la repleción de los depósitos de hierro (65), mostrando además una reducción de los requerimientos transfusionales y de la estancia hospitalaria, con niveles de hemoglobina más altos tanto en el momento de la intervención como a los 30 días de la misma que en aquellos pacientes que no fueron suplementados con hierro (66). En la enfermedad inflamatoria intestinal el hierro carboximaltosa ha demostrado ser superior a otras formulaciones intravenosas y al hierro oral sulfato ferroso en términos de eficacia y seguridad (67). En pacientes con

insuficiencia renal crónica (sin requerimiento de hemodiálisis) es una alternativa segura, efectiva y mejor tolerado que el hierro oral consiguiendo retrasar o reducir el uso de otros tratamientos para la anemia como la transfusión de hematíes (69 - 71). Según un estudio aleatorizado en 2017 de Breymann et al., durante el embarazo en etapa avanzada, el hierro carboximaltosa puede ser una opción más apropiada que el hierro oral de primera línea para la corrección rápida y eficaz de la anemia, con beneficios adicionales para la vitalidad y el funcionamiento social, consiguiendo niveles de hemoglobina ≥ 11 g/dl en el 84% de las pacientes tratadas con hierro intravenoso vs. un 70% de tratadas con sulfato ferroso durante 12 semanas ($p=0,031$), siendo además la mejora más precoz (3,4 vs. 4,3 semanas respectivamente (72). En pacientes con insuficiencia cardiaca con o sin anemia pero con déficit de hierro mejora los síntomas, la capacidad funcional y la calidad de vida con un perfil de efectos secundarios aceptable (73) reduciendo el riesgo de hospitalización y el empeoramiento del fallo cardiaco (74, 75).

No se han encontrado estudios publicados que valoren comparativamente ambas pautas de suplementación con hierro en caso de hemorragia digestiva aguda de otro origen diferente al alto como el que aquí se expone.

En nuestro estudio, el tratamiento con hierro carboximaltosa fue bien tolerado durante la administración y los eventos reportados no tuvieron repercusión clínica. Basándose en un tiempo de semivida

terminal de entre 7-12 horas para el aclaramiento de hierro carboximaltosa y un tiempo de residencia promedio de 11-18 horas (75 - 77), la presencia de efectos secundarios potencialmente relacionados solo debía ser esperada durante la administración o tras un corto periodo de tiempo tras la misma (días 0-7). No se notificaron efectos agudos en este período y, a pesar de la evaluación frecuente de posibles eventos adversos en los días 0, 7, 21 y 42, durante el período de estudio de 42 días, solo se observaron eventos menores que se consideraron no relacionados con el hierro carboximaltosa. La evaluación de la función hepática (mediante la medición de aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa) mostró solo dos elevaciones registradas de alanina aminotransferasa por debajo de 1,5 veces el límite superior de lo normal, considerada clínicamente irrelevante. Por el contrario, en el grupo tratado con hierro oral, dado que la administración fue de 42 días, los eventos registrados sí podrían ser atribuidos al sulfato ferroso durante todo el seguimiento. En este grupo de pacientes se detectó una proporción sustancial de eventos adversos gastrointestinales, forzando la reducción de la dosis de sulfato ferroso a la mitad en uno de los pacientes. La asociación de efectos adversos gastrointestinales con la administración oral de hierro es conocida y descrita en múltiples estudios (68, 78 - 82). Recientemente ha sido publicado un estudio que concluye que los suplementos orales de hierro administrados a días alternos podrían ser más efectivos y con menos efectos secundarios que la administración diaria, mejorando la tolerancia (83). Durante el

diseño del estudio no se contempló determinar los niveles de fosfato sérico debido a que la hipofosfatemia descrita con la administración de hierro carboximaltosa suele ser transitoria y asintomática, si bien artículos recientes sugieren que este control sí debería realizarse (84, 85).

La adherencia al hierro intravenoso fue del 100%, resultados consistentes con su buena tolerabilidad. Sin embargo, en el hierro oral el porcentaje de pacientes que cumplieron la totalidad del tratamiento fue del 84%. Pese a que este porcentaje es menor que en los pacientes tratados con hierro carboximaltosa, se considera que la adherencia al hierro oral es alta respecto a lo descrito en otros estudios (35, 86). Este alto porcentaje de adherencia en el hierro oral se basó en la declaración de los pacientes durante el seguimiento, por lo que la falta de adherencia podría estar subestimada.

Con frecuencia, la anemia posthemorragia digestiva es ignorada o infratratada, no cambiando su prevalencia de forma significativa entre el ingreso y el alta hospitalaria (87). El impacto de la anemia por deficiencia de hierro en la calidad de vida de los pacientes generalmente ha sido infravalorado y los pacientes, que se habitúan a niveles bajos de hemoglobina, se ven obligados a adaptarse a una peor calidad de vida. Los pacientes que corrigen la anemia tras una hemorragia digestiva aguda presentan índices medios de calidad de vida superiores a aquellos que no la corrigen. Alrededor de 2/3 de los pacientes sin anemia a los 3 meses consiguen puntuaciones

normales en encuestas de calidad de vida frente a 1/3 de los pacientes que sí continúan con anemia a los 3 meses (88). Incluso en pacientes sin anemia y únicamente déficit de hierro, hay estudios que evidencian que la corrección de la ferropatía mejora la calidad de vida (47), y es por ello por lo que en nuestro trabajo nos propusimos estudiar este parámetro. Aunque no se observaron grandes diferencias en las dimensiones de autocuidado y actividades habituales de los pacientes entre ambos grupos de tratamiento, parece haber un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de hierro oral que manifestaron problemas en las dimensiones de movilidad, dolor-incomodidad y ansiedad. Los pacientes tratados con hierro intravenoso mostraron mejores resultados en el estado subjetivo del estado de salud general. El estado de salud subjetivo al final del estudio, evaluado por la escala EQ-VAS, fue significativamente mejor en los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso en comparación con los pacientes tratados con sulfato ferroso oral. Hasta donde sabemos, este es el único estudio actualmente disponible que informa acerca de la calidad de vida en pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva. Sin embargo, los resultados son consistentes con otros ensayos comparativos en pacientes con anemia secundaria a afecciones ginecológicas o enfermedad inflamatoria intestinal, que muestran una correlación entre la corrección de la anemia y mejora de la calidad de vida (72, 89). El objetivo del tratamiento, por tanto, no debe ser únicamente controlar la hemorragia digestiva, sino corregir los parámetros clínicos

objetivos de anemia y déficit de hierro y restaurar así también la calidad de vida de los pacientes.

Aunque las variables de resultado primarias y la mayor parte de las secundarias se basaron en parámetros objetivos de laboratorio, el diseño no ciego de este estudio y la secuencia alternativa de inclusión “cuasi-aleatoria” podrían haber influido en la atención al paciente, la clasificación de los eventos adversos y la conducta e interpretación de las encuestas de calidad de vida.

Si bien la relación coste-efectividad no fue un objetivo de este estudio, un artículo publicado recientemente sobre pacientes con anemia ferropénica secundaria a enfermedad gastrointestinal sugirió una ventaja potencial de hierro intravenoso sobre el oral en términos de sobreutilización de atención médica debido a un menor riesgo de nuevas consultas en urgencias y menor hospitalización (90). Existen varias publicaciones que apoyan que el tratamiento con hierro carboximaltosa es más coste-efectivo que otras formulaciones endovenosas, de tal manera que si se comparan los costes de la administración de una dosis de 1000 mg de hierro con los medicamentos endovenosos comercializados actualmente en España (incluyendo el precio de venta del medicamento, pauta de administración, tiempo de administración y el porcentaje de ocupación del hospital de día), el perfil más favorable lo presenta el hierro carboximaltosa. El hierro dextrano implica un incremento del gasto del 54% y el hierro sacarosa entre un 49 y un 33% (30). En términos de coste-efectividad, el hierro carboximaltosa reduce

los costes directos e indirectos (hospitalarios y no hospitalarios) de la infusión de hierro en hospital de día (91) y a través de circuito rápido de administración ha mostrado un ahorro de unos 80 euros por paciente frente al tratamiento de referencia previo basado en transfusiones de hematíes (92). Ha demostrado su coste-efectividad en la deficiencia de hierro con o sin anemia en contexto de insuficiencia cardiaca (93), mejorando los síntomas y la calidad de vida de los pacientes (94) y su superioridad al hierro sacarosa como tratamiento de la anemia ferropénica preoperatoria secundaria a cáncer colorrectal (95). Ha demostrado también ser más coste-efectivo en la anemia ferropénica de pacientes con insuficiencia renal sin hemodiálisis frente al hierro sacarosa, con un ahorro entre el 19 y el 37% (96). El hierro carboximaltosa, al reducir además el número de transfusiones de hematíes y el uso de estimulantes de la eritropoyesis evita costes implícitos (61, 97).

Los resultados que el hierro carboximaltosa ha obtenido en términos de seguridad y eficacia en este estudio son acordes con los publicados en la literatura, sugiriendo por tanto que el uso del hierro carboximaltosa debe valorarse como una alternativa plausible en el tratamiento de la anemia posthemorragia digestiva aguda.

CONCLUSIONES

1. El hierro carboximaltosa intravenoso administrado en pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva consigue una respuesta completa, corrigiendo la anemia de forma más eficaz y precoz que el sulfato ferroso oral.
2. Los pacientes tratados con hierro carboximaltosa intravenoso normalizan el índice de saturación de la transferrina antes y de forma más efectiva que aquellos tratados con sulfato ferroso oral.
3. La normalización de la hemoglobina a los 42 días no depende del sexo, sino del tratamiento (oral vs. intravenoso) y de la edad de los pacientes. El sulfato ferroso podría no ser suficiente para normalizar los niveles de hemoglobina en los pacientes mayores de 65 años, objetivo que sí es conseguido por el hierro carboximaltosa.
4. El hierro carboximaltosa es una alternativa segura para el tratamiento de la anemia secundaria a hemorragia digestiva aguda, con mayor adherencia y mejor tolerancia que el sulfato ferroso oral.

5. Los pacientes con anemia secundaria a hemorragia digestiva aguda tratados con hierro carboximaltosa presentan un mejor estado de salud global que aquellos tratados con sulfato ferroso.

Índice de figuras

FIGURA 1: LIGAMENTO DE TREITZ.....	6
FIGURA 2: CICLO BIOLÓGICO DEL HIERRO.....	23
FIGURA 3: FUENTES DE HIERRO.....	25
FIGURA 4: DIAGRAMA DE FLUJO DE PACIENTES.....	51
FIGURA 5: ETIOLOGÍA DE LA HEMORRAGIA DIGESTIVA.....	52
FIGURA 6: RESPUESTA COMPLETA Y RESPUESTA PARCIAL.....	56
FIGURA 7: EVOLUCIÓN DE LA HEMOGLOBINA EN EL TIEMPO.....	57
FIGURA 8: INCREMENTO DE HEMOGLOBINA MEDIO DESDE EL DÍA DEL ALTA HOSPITALARIA Y DIFERENCIAS ENTRE AMBOS TRATAMIENTOS.....	58
FIGURA 9: EVOLUCIÓN DEL HEMATOCRITO EN EL TIEMPO.....	59
FIGURA 10: EVOLUCIÓN DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA EN EL TIEMPO.....	60
FIGURA 11: PORCENTAJE DE PACIENTES QUE REPLECIONAN LOS DEPÓSITOS DE HIERRO.....	61
FIGURA 12: INCREMENTO DEL ÍNDICE DE SATURACIÓN DE LA TRANSFERRINA RESPECTO AL DÍA 0.....	62
FIGURA 13: EFECTO DE LA EDAD EN CADA TRATAMIENTO SOBRE LOS NIVELES DE HEMOGLOBINA A LOS 42 DÍAS.....	67

FIGURA 14: PACIENTES CON PROBLEMAS DE MOVILIDAD EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	69
FIGURA 15: PACIENTES CON PROBLEMAS DE AUTOCUIDADO EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	69
FIGURA 16: PACIENTES CON PROBLEMAS EN SUS LABORES COTIDIANAS EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	70
FIGURA 17: PACIENTES CON PRESENCIA DE DOLOR O MALESTAR EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	70
FIGURA 18: PACIENTES CON PRESENCIA DE ANSIEDAD O DEPRESIÓN EN FUNCIÓN DEL TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y EVOLUCIÓN TEMPORAL.....	71
FIGURA 19: PROMEDIO DE ESTADO DE SALUD AUTOEVALUADO.....	71

Índice de tablas

TABLA 1: CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA ALTA.....	7
TABLA 2: CAUSAS DE HEMORRAGIA DIGESTIVA BAJA.....	9
TABLA 3: CAUSAS DE HEMORRAGIA DE ORIGEN OSCURO.....	11
TABLA 4: CLASIFICACIÓN DE FORREST.....	16
TABLA 5: CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA DIAGNÓSTICAS DE ANEMIA (G/DL).....	21
TABLA 6: PRUEBAS DE LABORATORIO PARA EL DIAGNÓSTICO DE DEFICIENCIA DE HIERRO.....	31
TABLA 7: CONCENTRACIONES NORMALES DE FERRITINA (MG/L).....	32
TABLA 8: PREPARADOS CON HIERRO COMERCIALIZADOS EN ESPAÑA.....	36
TABLA 9: DETERMINACIÓN DE DOSIS DE HIERRO CARBOXIMALTOSA NECESARIA.....	42
TABLA 10: ETIOLOGÍA DE HEMORRAGIA DIGESTIVA POR GRUPOS.....	53
TABLA 11: CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES.....	54
TABLA 12: COMPARACIÓN DE RESULTADOS ANALÍTICOS DE EFICACIA.....	63

BIBLIOGRAFÍA

1. Lanas A, García-Rodríguez L, Polo-Tomás M, Ponce M, Alonso-Abreu I, Pérez-Aisa M, et al. Time trends and impact of upper and lower gastrointestinal bleeding and perforation in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104(7): 1633-41.
2. Stokes A, Thompson C, Clegg A, Snook J. The influence of a simple blood transfusion policy on overtransfusion in acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Clin Med*. 2015; 15(4): 325-9.
3. Prasad Kerlin M, Tokar J. Acute gastrointestinal bleeding. *Ann Intern Med*. 2013; 159(3): ITC2-15.
4. Netter F. Abdomen. Relaciones mesentéricas de los intestinos. In *Atlas de anatomía humana*. Barcelona: Masson; 2003. Lámina 262.
5. Moss A, Tuffaha H, Malik A. Lower GI bleeding: a review of current management, controversies and advances. *Int J Colorectal Dis*. 2015; 31(2): 175-88.
6. Calvet-Calvo X, Almela-Notari P. Hemorragia digestiva alta. In Ponce-García J, editor. *Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas*. Barcelona: Elsevier; 2011. 97-107.

7. Rockey D. Hemorragia digestiva. In Feldman M, Fireman L, Brandt L. Sleisenger y Fordtran. Enfermedades digestivas y hepáticas. 8th ed. Madrid: Elsevier; 2008. 255-300.
8. Barkun A, Almadi M, Kuipers E, Laine L, Sung J, Tse F, et al. Management of Nonvariceal Upper Gastrointestinal Bleeding: Guideline Recommendations From the International Consensus Group. *Ann Intern Med.* 2019; 171(11): 805-22.
9. Longstreth G. Epidemiology and outcome of patients hospitalized with acute lower gastrointestinal hemorrhage: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(3): 419-24.
10. Kollef M, O'Brien J, Zuckerman G, Shannon W. BLEED: a classification tool to predict outcomes in patients with acute upper and lower gastrointestinal hemorrhage. *Crit Care Med.* 1997; 25(7): 1125-32.
11. Marion Y, Lebreton G, Le Pennec V, Hourna E, Viennot S, Alves A. The management of lower gastrointestinal bleeding. *J Visc Surg.* 2014; 151(3): 191-201.
12. Feu-Caballé F, Saperas-Franch E. Hemorragia digestiva baja. In Ponce-García J, editor. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas. Barcelona: Elsevier; 2011. 401-12.

13. Blatchford O, Murray W, Blatchford M. A risk score to predict need for treatment for upper gastrointestinal haemorrhage. *Lancet*. 2000; 356(9238): 1318-21.
14. Rockall T, Logan R, Devlin H, Northfield T. Risk assessment after acute upper gastrointestinal haemorrhage. *Gut*. 1996 Mar; 38(3): 316-21.
15. Karstensen J, Ebigbo A, Aabakken L, Dinis-Ribeiro M, Gralnek I, Moine OL, et al. Nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Cascade Guideline. *Endosc Inten Open*. 2018; 6(10): E1256-E1263.
16. Gralnek I, Dumonceau J, Kuipers E, Lanas A, Sanders D, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015; 47(10): a1-46.
17. Stanley A, Ashley D, Dalton H, Mowat C, Gaya D, Thompson E, et al. Outpatient management of patients with low-risk upper gastrointestinal haemorrhage: multicentre validation and prospective evaluation. *Lancet*. 2009; 373(9657): 42-7.
18. Forrest J, Finlayson N, Shearman D. Endoscopy in gastrointestinal bleeding. *Lancet*. 1974; 2(7877): 394-7.

19. Strate L, Gralnek I. ACG clinical guideline: Management of patients with acute lower gastrointestinal bleeding. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111(4): 459-74.
20. Penazzio M, Spada C, Eliakim R, Keuchel M, May A, Mulder CJ, et al. Small-bowel capsule endoscopy and device-assisted enteroscopy for diagnosis and treatment of small bowel disorders: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2015; 47(4): 352-76.
21. Committee ASoP, Fisher L, Lee Krinsky M, Anderson M, Appalaneni V, Banerjee S, et al. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. *Gastrointest Endosc.* 2010; 72(3): 471-9.
22. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. [Online]. 2011 [cited 2016 Mar 25]. Available from: http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf/
23. Boccio J, Salgueiro J, Lysionek A, Zubillaga M, Goldman C, Weill R, et al. Iron metabolism: current concepts of an essential micronutrient. *Arch Latinoam Nutr.* 2003; 53(2): 119-32.

24. Muñoz-Gómez M, Campos Garriguez A, García-Erce J, Ramírez Ramírez G. Fisiopathology of iron metabolism: diagnostic and therapeutic implications. *Nefrología*. 2005; 25(1): 9-19.
25. Muñoz M, García-Erce J, Remacha A. Disorders of iron metabolism. Part 1: molecular basis of iron homoeostasis. *J Clin Pathol*. 2011; 64(4): 281-6.
26. Fundación Española del Corazón. Hierro: Nutrientes y fuentes de hierro. [Online]. 2013 [cited 2016 Mar 28]. Available from: <http://www.fundaciondelcorazon.com/nutricion/nutrientes/838-hierro.html>
27. Geissler C, Singh M. Iron, meat and health. *Nutrients*. 2011; 3(3): 283-316.
28. Andrews N. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999; 341(26): 1986-95.
29. Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de ferritina para evaluar el estado de nutrición en hierro en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional Sobre Vitaminas y Minerales. [Online]. 2011 [cited 2016 Mar 25]. Available from: http://www.who.int/vmnis/indicators/serum_ferritin_es.pdf

30. Mearín F, Balboa A, Castells A, Domínguez J, Esteve M, García-Erce J, et al. Iron deficiency anemia and use of intravenous iron in digestive disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33(8): 605-13.
31. Planella de Rubinat M, Teixido-Amorós M, Ballester-Clau R, Trujillano-Cabello J, Ibarz-Escuer M, René-Espinet J. Incidence and predictive factors of iron deficiency anemia after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding without portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 38(9): 525-33.
32. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong D, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(35): 7908-25.
33. Bayraktar U, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(22): 2720-5.
34. 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(12): 1545-53.

35. Lindgren S, Wikman O, Befrits R, Blom H, Eriksson A, Grännö C, et al. Intravenous iron sucrose is superior to oral iron sulphate for correcting anaemia and restoring iron stores in IBD patients: A randomized, controlled, evaluator-blind, multicentre study. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(7): 838-45.
36. Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Gasche C. Management of Iron Deficiency Anemia. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2015; 11(4): 241-50.
37. Onken J, Bregman D, Harrington R, Morris D, Acs P, Akright B, et al. A multicenter, randomized, active-controlled study to investigate the efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2014; 54(2): 306-15.
38. Vadhan-Raj S, Strauss W, Ford D, Bernard K, Boccia R, Li J, et al. Efficacy and safety of IV ferumoxytol for adults with iron deficiency anemia previously unresponsive to or unable to tolerate oral iron. *Am J Hematol*. 2014; 89(1): 7-12.
39. British Society of Gastroenterology. UK comparative audit of upper gastrointestinal bleeding and the use of blood. [Online]. 2007 [cited 2014 December 9]. Available from: www.bsg.org.uk/clinical/general/uk-upper-gi-bleeding-audit.html

40. Restellini S, Kherad O, Jairath V, Martel M, Barkun A. Red blood cell transfusion is associated with increased rebleeding in patients with nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(3): 316-22.
41. Taha A, McCloskey C, Craigen T, Angerson W, Shah A, Morran C. Mortality following blood transfusion for non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Frontline Gastroenterology.* 2011; 2(4): 218-25.
42. Breymann 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(1): 67-73.
43. Van Wyck D, Mangione A, Morrison J, Hadley P, Jehle JA J, Goodnough L. Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial. *Transfusion.* 2009; 49(12): 2719-28.
44. Vidal Vademecum Spain. Clasificación ATC. Preparados con hierro. [Online]. 2020 [cited 2020 Abr 10]. Available from: <http://www.vademecum.es/atc-B03A>

45. Bager P, Dahlerup J. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage - a placebo-controlled history. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39(2): 176-87.
46. Goddard, AF; James, MW; McIntyre, AS; Scott, BB; British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut.* 2011; 60(10): 1309-16.
47. Mearin F, Lanas Á, Bujanda L, Canelles P, Cotter J, Hervás A, et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41(1): 63-76.
48. Mueller M, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, et al. Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA.* 2019; 321(10): 983-997.
49. Tobian A, Heddle N, Wiegmann T, Carson J. Red blood cell transfusion: 2016 clinical practice guidelines from AABB. *Transfusion.* 2016; 56(10): 2627-30.
50. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepción M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013; 368(1): 11-21.

51. Bosch X, Monclús E, Inciarte A, Moreno P, Jordán A, López-Soto A. Factors Associated with Hospitalization among Emergency Department Patients Referred for Quick Investigation of Iron-Deficiency Anemia. *J Emerg Med.* 2016; 50(3): 94-402.e1.
52. Lopez A, Cacoub P, Macdougall I, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet.* 2016; 387(10021): 907-16.
53. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz J. Evaluation and treatment of iron deficiency anemia: a gastroenterological perspective. *Dig Dis Sci.* 2010; 55(3): 548-59.
54. Gomollón F, Gisbert J, García-Erce J. Intravenous iron in digestive diseases: a clinical (re)view. *Ther Adv Chronic Dis.* 2010; 1(2): 67-75.
55. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics.* 2011; 3(1): 12-33.
56. Muñoz M, Martín-Montañez E. Ferric carboxymaltose for the treatment of iron-deficiency anemia. [corrected]. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(6): 907-21.
57. Koduru P, Abraham B. The role of ferric carboxymaltose in the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastrointestinal disease. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(1): 76-85.

58. Jericó C, Beverina I, Quintana-Diaz M, Salvadori U, Melli C, Rondinelli M, et al. Efficacy and safety of high-dose intravenous iron as the first-choice therapy in outpatients with severe iron deficiency anemia. *Transfusion*. 2020; 60(7): 1443-9.
59. Salvadori U, Sandri M, Melli C, Polese F, Simeoni M, Capelli S, et al. Ferric carboxymaltose reduces the number of red blood cell units transfused and allows transfusion independence to be obtained in patients with iron deficiency anemia secondary to gastrointestinal chronic blood loss. *Transfusion*. 2016; 56(11): 2720-6.
60. Asociación Española de Gastroenterología Protocolos Asistenciales (Prodiggest). Asociación Española de Gastroenterología. Healthcare PROtocols to improve inter Disciplinary management of gastrointestinal diseases in hospital. Management of anemia and iron deficiency in gastrointestinal bleeding. [Online]. 2017 [cited 2019 April 2019]. Available from: https://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/noticias/prodiggest_anemia_y_ferropenia.pdf
61. Rognoni C, Venturini S, Meregaglia M, Marmifero M, Tarricone R. Efficacy and safety of ferric carboxymaltose and other formulations in iron-deficient patients: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Drug Investig*. 2016; 36(3): 177-94.

62. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, Voltà-Pardo T, López-Barroso L, Cucala-Ramos M, Reñé-Espinet J, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the management of anemia in acute gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 31(1): 116-22.
63. Seid M, Derman R, Baker J, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(4): 435.e1-7.
64. Van Wyck D, Martens M, Seid M, Baker J, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology.* 2007; 110(2 (Pt 1)): 267-78.
65. Keeler, BD; Simpson, JA; Ng, O; Padmanabhan, H; Brookes, MJ; Acheson, AG; IVICA Trial Group. Randomized clinical trial of preoperative oral versus intravenous iron in anaemic patients with colorectal cancer. *Br J Surg.* 2017; 104(3): 214-221.
66. Calleja, JL; Delgado, S; del Val, A; Hervás, A; Larraona, JL; Terán, Á; et al.; Colon Cancer Study Group. Ferric carboxymaltose reduces transfusions and hospital stay in patients with colon cancer and anemia. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31(3): 543-51.

67. Aksan A, Işık H, Radeke H, 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(10): 1303-18.
68. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar L, Karnafel W, García L, 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(5): 1182-92.
69. Roger, SD; Gaillard, CA; Bock, AH; Carrera, F; Eckardt, KU; Van Wyck, DB; et al.; FIND-CKD Study Investigators. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2017; 32(9): 1530-9.
70. Macdougall, IC; Bock, AH; Carrera, F; Eckardt, KU; Gaillard, C; Van Wyck, D; et al.; FIND-CKD Study Investigators. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2014; 29(11): 2075-84.

71. Qunibi W, Martinez C, Smith M, Benjamin J, Mangione A, Roger S. A randomized controlled trial comparing intravenous ferric carboxymaltose with oral iron for treatment of iron deficiency anaemia of non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2011; 26(5): 1599-607.
72. Breymann C; Milman N; Mezzacasa A; Bernard R; Dudenhausen J; FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017; 45(4): 443-53.
73. Anker, SD; Comin Colet, J; Filippatos, G; Willenheimer, R; Dickstein, K; Drexler, H; et al.; FAIR-HF TRIAL Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med*. 2009; 361(25): 2436-48.
74. Ponikowski, P; van Veldhuisen, D; Comin-Colet, J; Ertl, G; Komajda, M; Mareev, V; et al.; CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015; 36(11): 657-68.

75. Scott L. Ferric Carboxymaltose: A Review in Iron Deficiency. *Drugs*. 2018; 78(4): 479-93.
76. Ding Y ZX, Li X, Zhang H, Wu M, Liu J, Palmen M, et al. Pharmacokinetic, Pharmacodynamic, and Safety Profiles of Ferric Carboxymaltose in Chinese Patients with Iron-Deficiency Anemia. 2020; 42(2): 276-85.
77. Geisser P, Banké-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60(6a): 362-72.
78. Erichsen K, Ulvik R, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(9): 1058-65.
79. Carrier J, Aghdassi E, Platt I, Cullen J, Allard J. Effect of oral iron supplementation on oxidative stress and colonic inflammation in rats with induced colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15(12): 1989-99.
80. Erichsen K, Hausken T, Ulvik R, Svardal A, Berstad A, Berge R. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(5): 543-8.

81. Reifen R, Matas Z, Zeidel L, Berkovitch Z, Bujanover Y. Iron supplementation may aggravate inflammatory status of colitis in a rat model. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(2): 394-7.
82. Seril D, Liao J, Ho K, Warsi A, Yang C, Yang G. Dietary iron supplementation enhances DSS-induced colitis and associated colorectal carcinoma development in mice. 2002; 47(6): 1266-78.
83. Mehta S, Sharma B, Gulati S, Sharma N, Goyal L, Mehta S. A prospective, randomized, interventional study of oral iron supplementation comparing daily dose with alternate day regimen using hepcidin as a biomarker in iron deficiency anemia. *J Assoc Physicians India*. 2020; 68(5): 39-41.
84. Ifie E, Oyibo S, Joshi H, Akintade O. Symptomatic hypophosphataemia after intravenous iron therapy: an underrated adverse reaction. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2019; 2019(1): 19-65.
85. Detlie T, Lindstrøm J, Jahnsen M, Finnes E, Zoller H, Moum B, et al. Incidence of hypophosphatemia in patients with inflammatory bowel disease treated with ferric carboxymaltose or iron isomaltoside. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50(4): 397-406.

86. Gereklioglu C, Asma S, Korur A, Erdogan F, Kut A. Medication adherence to oral iron therapy in patients with iron deficiency anemia. *Pak J Med Sci.* 2016; 32(3): 604-7.
87. Mearin, F; Barreiro-de Acosta, M; González-Galilea, Á; Gisbert, JP; Cucala, M; Ponce, J; en nombre del Grupo de Investigadores del Estudio REGIS. Prevalence and characteristics of anemia and iron deficiency in patients hospitalized for gastrointestinal diseases in Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36(8): 499-507.
88. Bager P, Dahlerup J. Patient-reported outcomes after acute nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage. *Scand J Gastroenterol.* 2014; 49(8): 909-16.
89. Gisbert J, Bermejo F, Pajares R, Pérez-Calle J, Rodríguez M, Algaba A, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: hematological response and quality of life improvement. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15(10): 1485-91.
90. Tomkins S, Chapman C, Myland M, Tham R, de Nobrega R, Jackson B, et al. Treating iron deficiency in patients with gastrointestinal disease: Risk of re-attendance in secondary care. *PLoS One.* 2017; 12(12): e0189952.

91. Calvet X, Ruiz M, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One*. 2012; 7(9): e45604.
92. Quintana-Díaz M, Muñoz-Romo R, Gómez-Ramírez S, Pavía J, Borobia A, García-Erce J, et al. A fast-track anaemia clinic in the Emergency Department: cost-analysis of intravenous iron administration for treating iron-deficiency anaemia. *Blood Transfus*. 2017; 15(5): 438-46.
93. Comín-Colet J, Rubio-Rodríguez D, Rubio-Terrés C, Enjuanes-Grau C, Gutzwiller FS, Anker SD, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Ferric Carboxymaltose in Patients With Iron Deficiency and Chronic Heart Failure in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015; 68(10): 846-51.
94. Gutzwiller FS, Schwenkglenks M, Blank PR, Braunhofer PG, Mori C, Szucs TD, et al. Health economic assessment of ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency and chronic heart failure based on the FAIR-HF trial: an analysis for the UK. *Eur J Heart Fail*. 2012; 14(7): 782-90.

95. Calvet X, Gené E, Ruíz M, Figuerola A, Villoria A, Cucala M, et al. Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose or oral iron as preoperative treatment in patients with colon cancer and iron deficiency anaemia. *Technol Health Care*. 2016; 24(1): 111-20.
96. Wilson P, Hutchings A, Jeans A, Macdougall I. An analysis of the health service efficiency and patient experience with two different intravenous iron preparations in a UK anaemia clinic. *J Med Econ*. 2013; 16(1): 108-14.
97. Luporsi E, Mahi L, Morre C, Wernli J, de Pourvouville G, Bugat R. Evaluation of cost savings with ferric carboxymaltose in anemia treatment through its impact on erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusion: French healthcare payer perspective. *J Med Econ*. 2012; 15(2): 225-32.

Anexo 1: Escala de Blatchford

Parámetros	Puntos
1. Urea (mmol/l) <ul style="list-style-type: none"> • $\geq 6,5$ - < 8 • $\geq 8,0$ - $< 10,0$ • $\geq 10,0$ - $< 25,0$ • ≥ 25 	2 3 4 6
2. Hemoglobina en hombres (mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 12 - < 13 • ≥ 10 - < 12 • < 10 	1 3 6
3. Hemoglobina en mujeres (mg/dl) <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 10 - < 120 • < 100 	1 6
4. Presión arterial sistólica (mmHg) <ul style="list-style-type: none"> • 100 - 109 • 90 - 99 • < 90 	1 2 3
5. Otros parámetros <ul style="list-style-type: none"> • Pulso ≥ 100 latidos/minuto • Presentación con melena • Presentación con síncope • Enfermedad hepática • Fallo cardiaco 	1 1 2 2 2
Conversión de cifras de urea: 1 mg/dl equivale a 0.357 mmol/l	

Anexo 2: Escala de Rockall

Parámetros	Puntos
1. Edad (años) <ul style="list-style-type: none"> • < 60 • 60 - 79 • \geq 80 	0 1 2
2. Shock <ul style="list-style-type: none"> • No shock: PAS \geq 100 mmHg, Fc < 100 lpm • Taquicardia: PAS \geq 100 mmHg, Fc > 100 lpm • Hipotensión: PAS < 100 mmHg 	0 1 2
3. Comorbilidad <ul style="list-style-type: none"> • No comorbilidad mayor • Fallo cardíaco, Cardiopatía isquémica, Comorbilidad mayor • Insuficiencia renal o hepática, Malignidad diseminada 	0 2 3
4. Diagnóstico endoscópico <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Mallory-Weiss, ausencia de lesión, No EESR • Resto de diagnósticos • Cáncer gastrointestinal alto 	0 1 2
5. EESR <ul style="list-style-type: none"> • Base negra o EESR ausentes • Sangre en tracto gastrointestinal alto, coágulo adherido, vaso visible o sangrado activo 	0 2
PAS: presión arterial sistólica; F: frecuencia cardíaca; EESR: estigmas endoscópicos de sangrado reciente. Riesgo alto: \geq 5; riesgo medio: 3-4; riesgo bajo: 0-2	

Anexo 3: Hoja de recogida de variables

NOMBRE		NHC		Nº
EDAD	SEXO	PESO	Fe IV <input type="checkbox"/>	Fe oral <input type="checkbox"/>
DIAGNOSTICO			FECHA DIA 0	
ANTICOAGULANTES			IBP's (S/N)	
ANTIAGREGANTES				
COMORBILIDAD insuficiencia renal crónica, hepatopatía, enfermedad inflamatoria crónica, neoplasias, alteraciones tiroideas no compensadas, malabsorción, déficit de ácido fólico y/o vitamina B12, tratamiento con eritropoyetina, VIH, trastornos hematológicos				
Hb AL INGRESO		NECESIDADES TRANSFUSIONALES		

	DIA 0	DIA 7	DIA 21	DIA 42
Hb				
Hto				
VCM				
Ferritina				
IST				
SF36/EuroQoL-5				

EFFECTOS SECUNDARIOS	DIA 0	DIA 7	DIA 21	DIA 42
Cefalea				
Náuseas/vómitos				
Dolor abdominal				
Estreñimiento				
Diarrea				
Exantema				
Reacción local (eritema)				
Prurito				
Alteraciones hepáticas				
Otros				

Efectos secundarios que obligan a retirada del fármaco

ADHERENCIA (% dosis perdidas aprox)

Dosis total administrada

CAUSAS DE FALTA DE ADHERENCIA

¿SATISFACCIÓN DEL PACIENTE CON TTO? (S/N)

¿POR QUÉ NO?

OBSERVACIONES

Anexo 4. Cuestionario EuroQol-5D-3L

Marque con una cruz como esta la afirmación en cada sección que describa mejor su estado de salud en el día de hoy.

1 Movilidad

- No tengo problemas para caminar
- Tengo algunos problemas para caminar
- Tengo que estar en la cama

2 Cuidado-Personal

- No tengo problemas con el cuidado personal
- Tengo algunos problemas para lavarme o vestirme solo
- Soy incapaz de lavarme o vestirme solo

3 Actividades de Todos los Días *(ej, trabajar, estudiar, hacer tareas domésticas, actividades familiares o realizadas durante el tiempo libre)*

- No tengo problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Tengo algunos problemas para realizar mis actividades de todos los días
- Soy incapaz de realizar mis actividades de todos los días

4 Dolor/Malestar

- No tengo dolor ni malestar
- Tengo moderado dolor o malestar
- Tengo mucho dolor o malestar

5 Ansiedad/Depresión

- No estoy ansioso/a ni deprimido/a
- Estoy moderadamente ansioso/a o deprimido/a
- Estoy muy ansioso/a o deprimido/a

Para ayudar a la gente a describir lo bueno o malo que es su estado de salud, hemos dibujado una escala parecida a un termómetro en el cual se marca con un 100 el mejor estado de salud que pueda imaginarse, y con un 0 el peor estado de salud que pueda imaginarse.

Por favor, dibuje una línea desde el cuadro que dice “su estado de salud hoy,” hasta el punto en la escala que, en su opinión, indique lo bueno o malo que es su estado de salud en el día de hoy.

Su estado de salud hoy

