

Enfoque práctico de la anemia en enfermedad inflamatoria intestinal

C. Zaltman^{1*}, V.C. Loureiro-Salgado¹ y M.H. Magalhaes-Costa²

¹Departamento de Clínica Médica, Hospital Universitário Clementino Fraga Filho, Universidade Federal do Rio de Janeiro – HUCFF/UFRJ, Rio de Janeiro – RJ, Brasil; ²Departamento de Medicina Clínica, Hospital Universitário Antonio Pedro, Universidade Federal Fluminense – HUAP/UFF, Niterói – RJ, Brasil

Resumen

La anemia es una complicación frecuente de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y se asocia a mala calidad de vida, falta de productividad y hospitalizaciones. El objetivo de este artículo es realizar una revisión de la patogénesis de la anemia en EII, simplificando su diagnóstico diferencial y su manejo. Dado que la anemia en la EII tiene frecuentemente un origen multifactorial, su diagnóstico entre la anemia ferropénica (AF), la anemia de una enfermedad crónica (AEC) y otras causas de la anemia es fundamental para el adecuado tratamiento. Todos los pacientes con EII deberían ser examinados para la anemia, y la actividad de la enfermedad debería ser revisada. La presencia de déficit de hierro (DH) con o sin anemia debe tratarse con hierro intravenoso como primera línea de tratamiento. La necesidad de un agente estimulador de la eritropoyesis y transfusiones de sangre debe reservarse para casos excepcionales. El enfoque terapéutico de la elección de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal es el tratamiento de la enfermedad subyacente.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal. Anemia. Déficit de hierro. Anemia de enfermedad crónica. Saturación de la transferrina. Ferritina.

Abstract

Anemia is a frequent complication of inflammatory bowel disease and is associated with poor quality of life, low productivity, and hospitalizations. The aim of this paper is to review the pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease, simplifying its differential diagnosis and management. As anemia in inflammatory bowel disease often has a multifactorial cause, the diagnosis among iron deficiency anemia, anemia of chronic disease, and others causes of anemia is crucial for the appropriate treatment. All inflammatory bowel disease patients should be screened for anemia and disease activity checked. The presence of iron deficiency with or without anemia must be treated with intravenous iron as the first-line therapy. The use of erythropoiesis-stimulating agents and blood transfusions should be reserved for exceptional cases. The therapeutic approach of choice of anemia in inflammatory bowel disease is the treatment of the underline disease. (IBD Rev. 2015;1:25-35)

Corresponding author: Cyrla Zaltman, c.zaltman@gmail.com

Key words: Inflammatory bowel disease. Anemia. Iron deficiency. Anemia of chronic disease. Transferrin saturation. Ferritin.

Correspondencia:

*Cyrla Zaltman
E-mail: c.zaltman@gmail.com

Fecha de recepción: 30-06-2015
Fecha de aceptación: 20-08-2015

Introducción

La anemia está considerada como la complicación sistémica más frecuente y una manifestación extraintestinal de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y sus consecuencias tienen un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes con EII. A pesar de ser algunas veces el único signo de actividad de la enfermedad, también se asocia a un mayor índice de hospitalización y costes médicos y puede incluso contribuir a la muerte^{1,2}.

La anemia en los pacientes con EII puede estar relacionada con la combinación de déficit crónico de hierro y anemia de enfermedad crónica (AEC), déficit de vitamina B12 o ácido fólico, efecto de aumento de citoquinas proinflamatorias, hemólisis, efectos tóxicos de fármacos y mielosupresión³. Reconocer el tipo y la etiología de la anemia, así como tratarla de forma efectiva y prevenir su recurrencia son algunos de los retos del manejo del paciente con EII. Esta revisión tiene como objetivo tratar este tema desde el punto de vista de los gastroenterólogos, dando algunas sugerencias y simplificando el enfoque de la anemia en la EII.

Definición de anemia

A pesar de que varía según la edad, género y otras afecciones, como el embarazo, altitud, tabaco y raza, los límites más bajos aceptados para la hemoglobina (Hb) se definen por la OMS como se muestra en la tabla 1. Todos los pacientes con EII deben ser evaluados para la presencia de anemia y en este grupo de pacientes las definiciones siguen siendo las mismas de la OMS⁴.

Prevalencia de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal

La anemia es una complicación sistémica frecuente de la EII y típicamente es el resultado de un complejo mecanismo con un solapamiento de la anemia ferropénica (AF) y AEC⁵. La AF es la causa aislada más frecuente de

Tabla 1. Niveles mínimos de hemoglobina y hematocrito utilizados para definir la anemia en sujetos que viven a nivel del mar⁴

Grupo de edad o sexo	Hemoglobina		Hematocrito (%)
	(g/dl)	(mmol/dl)	
Niños de ½ a 5 años	11.0	6.83	33
Niños de 5 a 11 años	11.5	7.14	34
Niños de 12 a 13 años	12.0	7.45	36
Mujeres no embarazadas	12.0	7.45	36
Mujeres embarazadas	11.0	6.83	33
Hombres	13.0	8.07	39

anemia en los pacientes con EII, con una prevalencia que alcanza el 90%².

Las revisiones sistemáticas han comunicado una prevalencia de anemia en pacientes con EII en un rango desde 6 hasta 74%^{2,6,7} y esta gran variación se puede explicar por las diferencias en la definición de anemia, los métodos de cribado y el tipo de tratamiento. La prevalencia también depende de la población estudiada, siendo mayor en los pacientes hospitalizados comparado con los ambulatorios (68 vs. 16%)^{8,9}. Sin embargo, la prevalencia media ponderada comunicada fue del 17%⁶, muy cerca de los resultados del informe brasileño que estudió pacientes ambulatorios con EII (21%)¹⁰.

La prevalencia de la anemia en los pacientes con EII igualmente puede variar a través de la historia natural de la enfermedad, ya que los niveles de Hb pueden estar directamente relacionados con la actividad de la enfermedad, un parámetro que se ha utilizado tanto en los índices de actividad de la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerativa (IAC y Truelove-Witts respectivamente). Se demostró que la mejora de la eficacia del tratamiento con un mejor control de la enfermedad puede disminuir la prevalencia de anemia leve y moderada durante el tiempo¹¹. El estudio IBSEN determinó la prevalencia de la anemia en el momento del diagnóstico y a uno, cinco y diez años de seguimiento en pacientes con

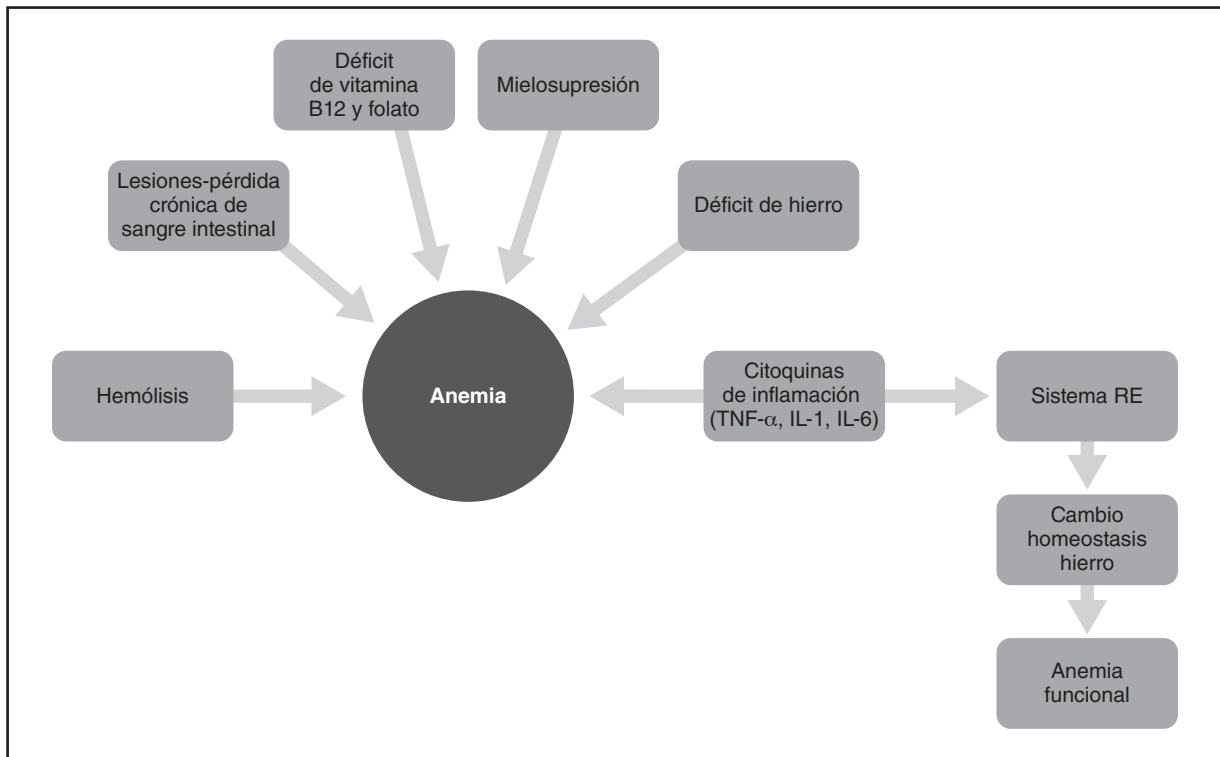


Figura 1. Patogénesis de la anemia multifactorial asociada a la enfermedad inflamatoria intestinal (*adaptado de Guagnozzi, et al.³⁾*.

TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL: interleuquina; Sistema RE: sistema retículo endotelial.

EII de forma prospectiva, en una cohorte sólida inicial basada en la población y demostró que la anemia fue más frecuente en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerativa (CU). También indicaron una prevalencia disminuida de la anemia a lo largo del tiempo y que las mujeres con EC presentaban mayor riesgo de esta complicación¹². En niños con EII la anemia es incluso más frecuente cuando se compara con adultos con EII (70 vs. 30-40%)¹³.

Patogénesis de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal

En los pacientes con EII, la anemia tiene habitualmente una patogénesis multifactorial (Fig. 1), siendo principalmente una consecuencia de AF y AEC^{3,5}. Sin embargo, otros factores como la inflamación, déficit de vitaminas y efectos adversos de fármacos específicos utilizados para el control de la enfermedad pue-

den también contribuir a la anemia¹⁴⁻¹⁶. La identificación de las causas específicas de la anemia permite la elección del enfoque terapéutico más apropiado y eficaz.

El déficit de hierro (DH) se puede dividir en «absoluto» o «funcional». El DH absoluto es el resultado de una o más de estas tres alteraciones: pérdida continua de sangre de la superficie intestinal ulcerada, malnutrición con reducción de la ingesta de hierro o alteración de la absorción de hierro a través de la mucosa gastrointestinal alta siendo las dos primeras mucho más comunes en adultos. Por lo tanto, su diagnóstico está relacionado con la presencia y el nivel del proceso inflamatorio.

El DH sin anemia también es una preocupación y puede causar una gran cantidad de síntomas que podrían afectar a la calidad de vida y la actividad laboral como: disminución del rendimiento físico y de las funciones cognitivas, fatiga, cefalea, trastornos del sueño, pérdida de libido, síndrome de piernas cansadas,

infertilidad femenina, alteraciones en el crecimiento de las uñas y el pelo y alteraciones cutáneas¹⁷.

El hierro, un mineral esencial para la función celular, se absorbe en la superficie apical de los enterocitos y es transportado por la ferroportina a través de la superficie basolateral del enterocito a la circulación¹⁸. Considerado el regulador clave del metabolismo y homeostasis del hierro, la hepcidina, una hormona peptídica producida por el hígado, cuya síntesis es estimulada por la inflamación o la sobrecarga de hierro, puede inhibir la actividad de la ferroportina, provocando su internalización y degradación^{19,20}. Algunos informes correlacionan positivamente los niveles de hepcidina urinaria o los niveles séricos de esta prohormona con la elevación de la proteína C reactiva (PCR), interleuquina 6 (IL-6), ferritina e incluso con la actividad clínica de la enfermedad (IAEC) corroborando la importancia de la inflamación en los niveles de hepcidina^{21,22}.

La inhibición de la actividad de la ferroportina bloquea el transporte de hierro absorbido desde el enterocito a la circulación provocando la retención de hierro en los macrófagos y los monocitos²³. Durante la inflamación, otros acontecimientos también contribuyen a la retención de hierro en el interior de estas células, incluyendo la reducción de la vida media de los enterocitos debido al estrés oxidativo y la peroxidación lipídica, con el hierro reciclándose a través de la eritrofagocitosis²⁴. Todos estos mecanismos conducen a la «deficiencia funcional del hierro», en la cual, a pesar de la abundancia de hierro en el organismo, no está disponible para la eritropoyesis. Esto puede corroborarse por los elevados niveles de hepcidina en la AEC cuando se compara con la AF²¹. El término AEC se refiere a la anemia asociada con y producida por enfermedades crónicas secundarias a distintos procesos que afectan principalmente a la eritropoyesis; esto se puede demostrar por la acción de algunas citoquinas como el interferon δ , TNF- α y IL-1, que actúan directamente en la médula ósea con un efecto proapoptótico en las unidades

de ráfagas eritroides en formación (BFU-E) y unidades formadoras de colonias (CFU-E) disminuyendo la eritropoyesis²⁵.

Otra causa de alteración de la eritropoyesis es el déficit funcional de hierro relacionado con los niveles de regulación hacia arriba de hepcidina presentes durante el proceso inflamatorio, con el consiguiente descenso de la síntesis de eritropoyetina (EPO) y también de su actividad biológica^{14,17,26}. La actividad biológica de la EPO también puede afectarse negativamente por otros dos mecanismos. Primero por la acción de citoquinas proinflamatorias que interfieren con la unión de la EPO a sus receptores resultando una baja de la EPO en las células eritroides²⁷. Segundo, la limitada disponibilidad del hierro por la biosíntesis del heme puede afectar de forma negativa a las funciones biológicas del EPO junto al crecimiento y la diferenciación celular^{14,27}.

También es importante verificar la presencia de otros tipos de anemia en los pacientes con EII. Se ha demostrado que la anemia microcítica relacionada con el déficit de vitamina B12 y ácido fólico es más frecuente en aquellos con EC que con CU, principalmente en pacientes con resecciones ileales, alteración inflamatoria de la mucosa ileal, presencia de fístulas, crecimiento bacteriano con consumo aumentado de B12 y resecciones quirúrgicas amplias con alteración de la absorción²⁸. Estas deficiencias pueden ser el resultado de distintos procesos, como una dieta pobre, inflamación crónica de la mucosa intestinal con aumento del recambio de células epiteliales o absorción disminuida de estos nutrientes por el tracto intestinal^{29,30}.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es una causa rara de anemia en los pacientes con EC, con una prevalencia entre el 0.2 y el 1.8%³¹, aunque se ha descrito en más del 28% de los pacientes con colitis extensa³⁰. Puede ser el resultado del desarrollo de anticuerpos con reactividad cruzada con los eritrocitos o por el efecto hemolítico de fármacos como la sulfasalazina en pacientes con déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa³².

Tabla 2. Clasificación de la anemia basada en VCM y reticulocitos

Clasificación VCM	Reticulocitos	Otras analíticas	Causas de anemia
Anemia microcítica	↑	Hb-electroforesis	Thalasemia
	↓ o normal	Ferritina Saturación transferrina	AF FID Anemia hereditaria
Anemia normocítica	↑	Haptoglobina LDH Bilirrubina DAT	Hemólisis SMD con hemólisis
	↓ o normal	Ferritina Saturación transferrina	Anemia secundaria FID PBMD
Anemia microcítica	↑	Haptoglobina LDH Bilirrubina DAT	SMD con hemólisis Hemólisis
	↓ o normal	Vitamina B12 Folato Ferritina Saturación transferrina	Déficit vitamina B12 Déficit folato Déficit combinado MSD Medicación

AF: anemia ferropénica; FID: ; SMD: síndrome mielodisplásico; PBMD: ; MSD: Adaptado de Dignass, et al.⁵

La mielosupresión es otra causa de anemia en pacientes con EII que se puede asociar a síndrome mielodisplásico (SMD). Es más frecuente en pacientes con EC que en pacientes con CU, especialmente en la localización en colon. En pacientes con CU se asocia habitualmente a la enfermedad activa grave y puede ser una complicación del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, o incluso como efecto secundario de fármacos inmunosupresores^{33,34}.

Pruebas de detección de laboratorio para la anemia

Las pruebas analíticas básicas para la detección de la anemia en pacientes con EII deben constar de Hb y hemograma completo, incluyendo: volumen corpuscular medio (VCM) del eritrocito, Hb corpuscular media (HCM), distribución de glóbulos rojos (DGR) y contenido de Hb reticulocitaria (CHR)³⁵⁻³⁷. Estos parámetros

pueden utilizarse para clasificar la anemia como microcítica, normocítica o macrocítica (Tabla 2) y diferenciar la anemia regenerativa de la hiporegenerativa^{38,39}. Los niveles de reticulocitos también pueden facilitar el diagnóstico diferencial. El almacenamiento total de hierro corporal con la ferritina sérica y el hierro disponible en la médula ósea con la saturación de transferrina (STf) también son importantes para distinguir estas dos alteraciones⁴⁰. Si no existe evidencia clínica o analítica de inflamación, es probable que se trate de AEC si la ferritina sérica es < 30 µg/l, pero si la enfermedad está activa, el corte para la ferritina se debe considerar sólo con niveles superiores a 100 µg/l^{14,27}.

Dado que la inflamación influye en todos los parámetros del metabolismo del hierro produciendo el déficit funcional de hierro, es esencial utilizar un biomarcador específico, la PCR, para diferenciar la AF de la AEC o su asociación, permitiendo un tratamiento adecuado. Si se dispone de los niveles de hepcidina sérica,

Tabla 3. Hallazgos analíticos en la anemia de los pacientes con EII

Biomarcadores	AF	AEC	MIXTA
VCM(fl)	< 80	Normal o reducido	Normal o reducido
HCM (pg)	< 27	Normal	Normal
CHr (pg)	< 28	Normal	Normal
PCR (mg/dl)	Normal	> 5	> 5
Ferritina (ng/dl)	< 30	> 100	30-100
STf (%)	< 20	< 20	< 20
Hepcidina (nmol/l)	↓	↑ (> 4)	↑ (> 4)

VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; CHr: contenido hemoglobina en reticulocito; PCR: proteína C reactiva; STf: saturación transferrina; AF: anemia ferropénica; AEC: anemia enfermedad crónica.
Adaptado de Dignass, et al.⁵

también pueden ayudar a clarificar la línea entre AF y AEC (Tabla 3)⁴¹.

Además, se pueden realizar otros análisis durante la investigación de la anemia, como la vitamina B12, ácido fólico, haptoglobina, lactato deshidrogenasa, bilirrubina indirecta (con el test de Coombs si se sospecha anemia hemolítica) y niveles de creatinina sérica⁴².

Durante el seguimiento, si los pacientes están en remisión, deben realizarse pruebas al menos cada 6 a 12 meses, mientras que los que estén con la enfermedad activa deberían

ser evaluados cada 3 meses o menos, dependiendo de su estado clínico y del hierro⁴¹.

Resumiendo, las diferencias respecto a las características, fisiología y analítica de la AF, AEC y déficit de vitamina B12/ácido fólico se pueden observar en la tabla 4.

Tratamiento

El médico, con la ayuda de un equipo multidisciplinario, como dietistas y hematólogos, debe guiar la estrategia terapéutica basada en

Tabla 4. Diferencias en las características, fisiología y diagnóstico de la AF, AEC y déficit de vitamina B12/ácido fólico relacionados con la anemia

	AF	AEC	Anemia por déficit de B12 y ácido fólico
Características	Hierro insuficiente por eritropoyesis	Inadecuada eritropoyesis a pesar de reserva de hierro normal	Déficit de elementos esenciales para síntesis de eritroblastos
Fisiopatología	Pérdida sanguínea crónica ↓ absorción hierro Pobre ingesta de hierro	Alteración homeostasis del hierro (hepcidina) Inhibición producción eritropoyetina ↓ vida media hematías	Malabsorción vitamina B12 y/o ácido fólico Secundario a enfermedad activa, fármacos o resección ileal
Diagnóstico	STf < 20% Ferritina < 100 ng/dl) PCR – normal ADH – elevado Anemia microcítica e hipocrómica	STf < 20% Ferritina > 100 ng/dl) PCR – elevada ADH – normal Anemia normo/microcítica	B12 < 200 pg/ml Ácido fólico < 2 ng/ml Homocisteína – elevada Ácido metilmalonato– elevado Anemia macrocítica

PCR: proteína C reactiva; STf: saturación transferrina; AF: anemia ferropénica; AEC: anemia por enfermedad crónica; ADH: amplitud distribución hematías.

Tabla 5. Distintas formulaciones de hierro para suplementos

Formulaciones	Características	Dosis recomendada
Hierro oral	Indicado sólo para anemia leve o déficit aislado de hierro Intolerancia gastrointestinal: 35-65%	100 mg/día Tiempo para evaluar la respuesta: 4-6 semanas
Hierro sucrosa	Dosis bajas/infusión Necesidad de más infusiones Posibilidad de reacciones anafilácticas (raro) ¿Necesita dosis de prueba?	200-300 mg/infusión 5 ml solución (100 mg) necesita diluirse en 100 ml salino Se puede repetir 2-3 veces por semana Tiempo mínimo de infusión de 30 minutos
Hierro carboximaltosa	Dosis altas/infusión Necesidad de menos infusiones	Límite de dosis única: 1,000 mg/15 mg/kg Tiempo mínimo de infusión de 15 minutos Una vez a la semana

los parámetros clínicos y de laboratorio, como se ha demostrado anteriormente. En el cuidado habitual de los pacientes con EII, pueden aparecer muchas cuestiones relacionadas con el tratamiento de la anemia o el déficit de micronutrientes, y queremos responderlas de forma objetiva.

¿Cuándo se deben iniciar los suplementos de hierro?

Los suplementos de hierro se recomiendan para todos los pacientes con EII si tienen AF. A pesar de que la decisión de restaurar el hierro en pacientes con DH pero sin anemia es muy controvertida, debe iniciarse sólo en pacientes sintomáticos, cuando se hayan mejorado las condiciones del paciente como la fatiga crónica^{24,41,42}.

¿Cuál es la mejor estrategia para los suplementos de hierro?

El tratamiento estándar de la AF con hierro oral tiene grandes limitaciones en los pacientes con EII, ya que el 90% del hierro administrado no se absorbe⁴¹. Como consecuencia, los suplementos de hierro intravenoso son más eficaces y mejor tolerados, con un índice de respuesta entre el 70 y el 80%². Se recomiendan las preparaciones intravenosas de hierro tanto para corregir la AF como para mantener las reservas de hierro en pacientes con EII. Se

debe considerar como el tratamiento de primera línea en pacientes con enfermedad activa, o en intolerantes al hierro oral, o en presencia de niveles de Hb por debajo de 10 g/dl y cuando se necesiten fármacos estimuladores de la eritropoyesis⁴²⁻⁴⁵. Las formulaciones orales deben reservarse sólo para pacientes en remisión con anemia leve (definida por la OMS como Hb 11.0-11.9 g/dl en mujeres no embarazadas y 11.0-12.9 en varones) o con ferropenia sin anemia. Existen algunos aspectos negativos de las formulaciones orales que dificultan su uso, como la acción lenta (2 o 3 semanas para aumentar 1 punto de Hb), el tiempo necesario para restaurar las reservas (alrededor de seis meses)⁴¹ y la intolerancia clínica (diarrea o constipación con dolor abdominal epigástrico) llevando a una elevada tasa de intolerancia (> 20%)⁴⁶.

La dosis recomendada de hierro es de 50-100 mg diarios de hierro elemental. Actualmente existen muchas preparaciones disponibles y difieren por su química compleja⁴⁷. No existen estudios que ofrezcan una comparación directa entre las distintas formulaciones de hierro, pero sus ventajas, desventajas y posología se pueden ver en la tabla 5^{41,48,49}.

La administración de hierro también puede ser por vía intramuscular. De todos modos, dado que puede ser dolorosa y causar daño en los tejidos, esta ruta actualmente se considera obsoleta⁵.

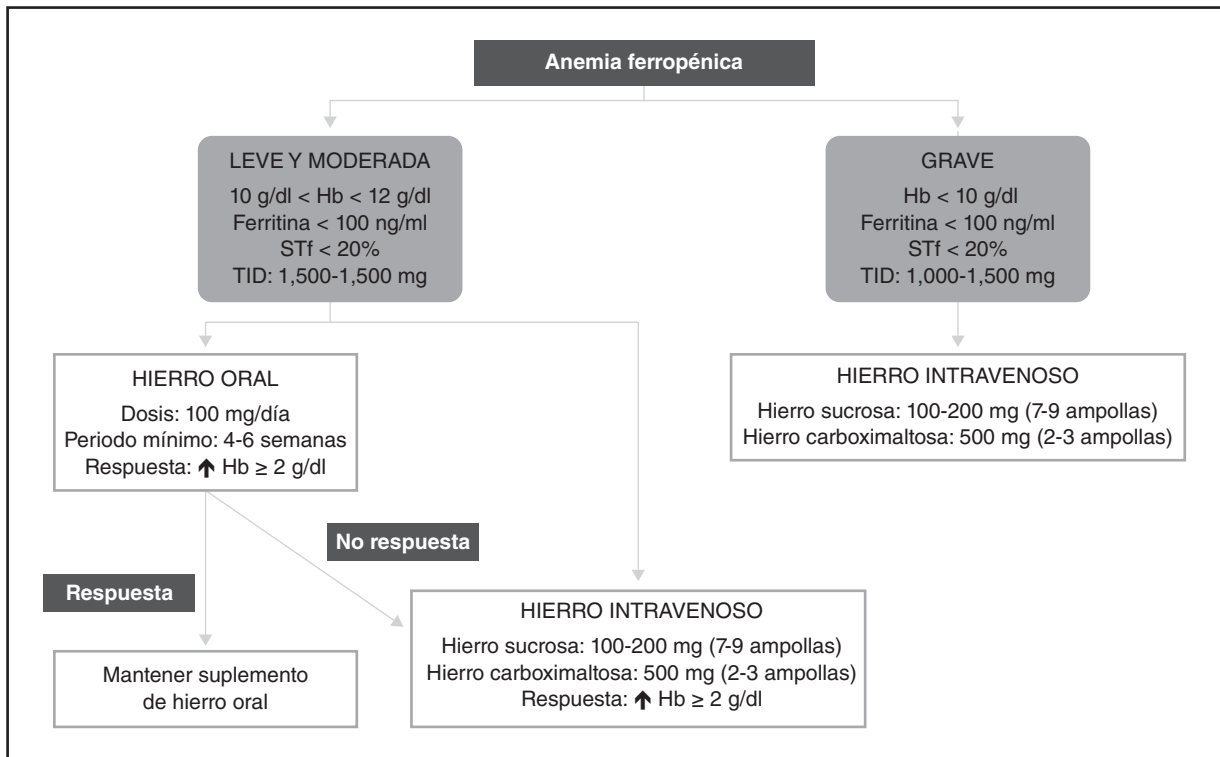


Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de la AF (adaptado de Chertow, et al.⁵⁰).

En la figura 2 se propone un algoritmo para el manejo práctico de la AF en pacientes con EII basado en la estratificación de la gravedad⁵⁰.

¿Cómo calcular la necesidad de hierro?

La forma más habitual de calcular el DH es utilizando la fórmula Ganzoni, que se basa en el peso corporal (PC), Hb objetivo (Hbo) y la Hb actual (Hba) ($PC \text{ en kg} \times (Hbo - Hba \text{ en g/dl}) \times 0,24 + 500$)⁵. Con el fin de simplificar este proceso, un estudio comparó los resultados de la fórmula Ganzoni con un nuevo y sencillo esquema basado sólo en el peso, Hb y sexo como se muestra en la tabla 6⁵². En este estudio, realizado sólo con la presentación de hierro carboximaltosa, la eficacia fue mejor para el grupo del esquema simple, excepto en dos condiciones, cuando la Hb es menor de 7 g/dl y si existe DH sin anemia^{42,47,48}. En el primer caso parece que se necesita añadir 500 mg a la dosis total. En la práctica clínica

Tabla 6. Esquema simple para la estimación de la necesidad de hierro total

Hemoglobina (g/dl)	Peso corporal < 70kg	Peso corporal > 70kg
10-12 (mujeres) o 10-13 (hombres)	1,000 mg	1,500 mg
7-10	1,500 mg	2,000 mg
< 7	2,000 mg	2,500 mg

Adaptado de WHO⁴.

este esquema también se utiliza para otros compuestos de hierro intravenoso⁵².

¿Cuál es el objetivo del tratamiento?

El objetivo del suplemento de hierro es normalizar los niveles de Hb y de hierro almacenado. Un aumento en los niveles de Hb de al menos 2 g/dl es aceptable como respuesta después de 4 semanas de tratamiento⁴¹. El

riesgo de sobrecarga de hierro es muy bajo especialmente en enfermedad activa, pero la STf > 50% y los niveles de ferritina > 800 µg/l deben ser el límite⁵.

¿Cómo se puede monitorizar la recurrencia del déficit de hierro?

Después de un tratamiento efectivo, cerca del 50% de los pacientes tienen recurrencia de la anemia en un periodo de 10 meses y puede estar relacionado con la cantidad de reserva de hierro postratamiento o con la enfermedad activa incluso si es subclínica^{45,52}. Los niveles elevados de ferritina postratamiento (> 400 µg/l) parece que son un buen predictor con un bajo índice de recurrencia durante los próximos 1-5 años⁵². Por tanto, los pacientes con EII deben monitorizarse con niveles de Hb, ferritina, STf y PCR cada 3 meses durante al menos un año después de haber finalizado el tratamiento de la anemia, y posteriormente cada 6 a 12 meses⁵³.

¿Está recomendado un tratamiento preventivo para la EII?

En base a los resultados del estudio FERG1 y la frecuencia de recurrencia de EII, debe recomendarse retratamiento cuando la ferritina sérica descienda por debajo de 100 µg/l o Hb < 12 o 13 g/dl, dependiendo del sexo⁵³. Este fue un estudio aleatorizado, controlado con placebo en el que se incluyeron pacientes no anémicos que habían completado el primer estudio de tratamiento de la AF con carboximaltosa férrica. En este estudio se dio una dosis extra de 500 mg de hierro carboximaltoso cuando los niveles descendieron a menos de 100 mg/l. Se sugirió que, en base a estos parámetros, un enfoque proactivo puede ser coste-efectivo^{48,54}.

Anemia no ferropénica (ANF)

¿Qué tratamiento puedo recomendar?

El tratamiento dependerá de la causa de la ANF, e incluye el control de la enfermedad

activa e infecciones si las hay, restaurar los déficits de vitaminas, suspender medicación que induzca anemia y controlar otras enfermedades como cáncer y mielodisplasia⁵.

Agentes estimuladores de la eritropoyesis. ¿Cuándo empezar?

Dado que la AEC frecuentemente resulta de la disminución de la eritropoyesis secundaria a niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias como TNF- α , algunas veces sólo el uso de un fármaco anti-TNF puede mejorar la producción de la médula ósea. Esta mejora también puede explicarse por la acción de los famosos anti-TNF en la actividad de la enfermedad y la curación de la mucosa¹⁵. Cuando los pacientes no responden a la asociación del fármaco anti-TNF durante 4 semanas de suplemento intravenoso de hierro (que puede comprobarse por el recuento de reticulocitos), se debe añadir tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis (AEE). Para minimizar el riesgo de eventos cardiovasculares con AEE, se debe monitorizar la terapia combinada con los niveles de ferritina > 200 µg/l e interrumpir el AEE con niveles de Hb de 12 g/dl o superiores⁴¹.

¿Cuándo y qué suplemento vitamínico debe prescribirse?

Todos los pacientes con EII deben realizar análisis anuales para detectar déficit de vitamina B12 y ácido fólico. La historia previa de resección ileal es el mayor factor de riesgo para estas deficiencias y necesitan una estrecha vigilancia. La macrocitosis es un extra para los bajos niveles de vitamina B12. Esta ausencia no determina esta deficiencia y, en caso de duda, deben medirse la homocisteína (elevada sensibilidad para el déficit de B12 y folato) o el metilmalonato (específico para vitamina B12)⁵⁵. Es importante recordar que algunos fármacos pueden afectar a la absorción de folato, especialmente la sulfasalacina, interfiriendo en la eritropoyesis⁵⁶. Tradicionalmente

los suplementos de vitamina B12 se administran en forma de inyección intramuscular de 100 mcg/mes. Una alternativa a los suplementos orales e intramusculares, sobre todo en pacientes intolerantes, es la formulación sublingual, que puede utilizarse a dosis de 500 mg semanales durante las primeras 4 semanas y posteriormente mensual. El folato o el ácido fólico pueden administrarse oralmente.

Transfusión sanguínea. ¿Cuándo se necesita?

Las transfusiones sanguíneas deben estar restringidas a problemas especiales como la anemia aguda grave sintomática o, en caso de fallo de otros tratamientos⁵⁷. Se debe considerar en los casos de pérdida masiva de sangre (> 25% del volumen sanguíneo total) o cuando los niveles de Hb sean inferiores al 6%. Es importante recordar que las transfusiones no tienen un efecto duradero, no ayudan a cicatrizar la mucosa y tienen el riesgo de reacciones hemolíticas y contaminación vírica/bacteriana. Por lo tanto, los suplementos intravenosos de hierro con o sin AEE deben considerarse conjuntamente o después de una transfusión para corregir los niveles de Hb⁴.

Conclusiones

La anemia es la complicación más frecuente de la EII con un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes. Es multifactorial con una superposición de AF, AEC y otras causas (autoinmunes, anemia por fármacos y déficit de vitaminas). Se deben realizar análisis con recuento completo de hematíes, ferritina sérica y PCR. Los análisis deben repetirse cada 6-12 meses en pacientes con EII en remisión y cada 3 meses en los que la enfermedad esté activa. Se debe medir la vitamina B12 y el ácido fólico al menos anualmente o antes en pacientes que estén en riesgo de presentar estas deficiencias. La clasificación de la anemia basada en el VCM y los reticulocitos ayuda a diferenciar la AF, AEC y otras causas, lo cual es

importante para el tratamiento. El objetivo del tratamiento es la normalización de la Hb y de los niveles séricos de ferritina. Se recomiendan los suplementos de hierro en todos los pacientes con EII con AF, y en casos de enfermedad activa el hierro intravenoso es la primera opción terapéutica. Para estimar la necesidad de hierro total necesario se puede utilizar un esquema simple basado en los niveles de Hb, peso y sexo. En ausencia de respuesta a los suplementos de hierro, a pesar de un tratamiento óptimo de la AF, se debe plantear la necesidad de AEE.

Bibliografía

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis.* 2000;6:142-50.
2. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: managing anemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:1507-23.
3. Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: A neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol.* 2014;20:3542-51.
4. WHO, UNICEF, ONU. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a joint WHO/UNICEF/ONU consultation. Geneva: World Health Organization; 1998.
5. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2015;9:211-22.
6. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1299-307.
7. Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004;116(Suppl 6A):44-49S.
8. Bager P, Befrits R, Wikman O, et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol.* 2011;46:304-9.
9. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gare B, et al. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2012;47:937-42.
10. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients: prevalence, risk factors, and etiology. *Biomed Res Int.* 2015;2015:728925.
11. Vijverman A, Piront P, Belaiche J, et al. Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel disease between 1993 and 2003. *Acta Gastroenterol Belg.* 2006;69:1-4.
12. Hoivik ML, Reinisch W, Cvancarova M, Moun B; IBSEN study group. Anaemia in inflammatory bowel disease: a population-based 10-year follow-up. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;39:69-76.
13. Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012;18:513-9.
14. Weiss G, Goodnought LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.
15. Weiss G, Gasche C. Pathogenesis and treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Haematologica.* 2010;95:175-8.
16. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4659-65.
17. Krayembuehl PA, Battegay E, Breyman C, et al. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood.* 2011;118:3222-7.
18. Stein J, Hartmann F, Dignass AU. Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2010;7:599-610.
19. Dudkowiak R, Neubauer K, Poniewierka E, et al. Hepcidin and its role in inflammatory bowel diseases. *Adv Clin Exp Med.* 2013; 22:585-91.
20. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science.* 2004;306:2090-3.

21. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19:2166-72.
22. Basseri R, Nemeth E, Vassilaki ME, et al. Hepcidin is the key mediator of anemia of inflammation in Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:e286-91.
23. Theurl I, Mattle V, Seifert M, et al. Dysregulated monocyte iron homeostasis and erythropoietin formation in patients with anemia of chronic disease. *Blood.* 2006;107:4142-8.
24. Knutson MD, Oukka M, Koss LM, et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 overexpression and down-regulated by hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005;102:1324-8.
25. Dallalio G, Law E, Means RT. Hepcidin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin concentrations. *Blood.* 2006;107:2702-4.
26. Means RT. Recent developments in the anemia of chronic disease. *Curr Hematol Rep.* 2003;2:116-21.
27. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, et al. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2004;53:1190-7.
28. Lambert D, Bebhayoun S, Adjalla C, et al. Crohn's disease and vitamin B12 metabolism. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1417-22.
29. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ.* 1997;314:430-3.
30. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol.* 2013;48:1272-7.
31. Lorber M, Schwartz LI, Wasserman LR. Association of antibody-coated red blood cells with ulcerative colitis; report of four cases. *Am J Med.* 1955;19:887-94.
32. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, et al. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:1872-4.
33. Wang Z, Zhou Y, Liu Y. Concurrent inflammatory bowel disease and myelodysplastic syndrome: report of nine new cases and a review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2008;53:1929-32.
34. Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *Br Med Bull.* 2006;153-70.
35. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem.* 2002;48:1066-76.
36. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Measurement of reticulocyte and red blood cell indices in the evaluation of anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2011;5:295-300.
37. Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Kouroumalis EA, et al. Diagnosing anemia in inflammatory bowel disease: beyond the established markers. *J Crohns Colitis.* 2011;5:381-91.
38. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013;11:269-77.
39. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1460-7.
40. Theurl I, Aigner E, Theurl M, et al. Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood.* 2009;113:5277-86.
41. Gasche C, Evstatiev R, Haas T, et al. [Diagnosis and treatment of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. Consensus of the Austrian IBD Working Party.] *Z Gastroenterol.* 2011;49:627-32.
42. Gasche C, Berstad A, Befrits R, et al. Guidelines on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:1545-53.
43. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;141:846-53.
44. Favrat B, Balck K, Breymann C, et al. Evaluation of a single dose of ferric carboxymaltose in fatigued, iron-deficient women – PREFER, a randomized, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2014; 9:c94217.
45. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2382-7.
46. Rizvi S, Schoen R. Supplementation with oral vs. intravenous iron for anemia with IBD or gastrointestinal bleeding: Is oral iron getting a bad rap? *Am J Gastroenterol.* 2011;106:1872-79.
47. Onken JE, Bregman DB, Harrington RA, 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;54:306-15.
48. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in Iron Deficiency Anemia. *Drugs.* 2009;69:739-56.
49. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol.* 2004;39:454-8.
50. Chertow GM, Phillip DM, Vaage-Nilsen O et al. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:378-82.
51. Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr.* 1970;100:301-3.
52. Gomollón F, Gisbert J. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: A practical guide. *Drugs.* 2013;73:1761-70.
53. Reinisch W, Staun Michael, Bhandari S, et al. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis.* 2013;7:429-40.
54. Nissenon AR, Wade S, Goodnough T, et al. Economic burden of anemia in an insured population. *J Manag Care Pharm.* 2005; 11:565-74.
55. Yakut M, Ustrun Y, Kabacan G, et al. Serum vitamin B12 and folate status in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med.* 2010;21:320-3.
56. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011;94:666-72S.
57. Garcia-Erce JA, Gomollón F, Muñoz M. Blood transfusion for treatment of acute anemia in inflammatory bowel disease and other digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4686-94.