

# EFICACIA Y SEGURIDAD DEL HIERRO SACAROSA POR VÍA INTRAVENOSA EN EL PACIENTE CON ANEMIA POR HEMORRAGIA DIGESTIVA AGUDA NO RELACIONADA CON HIPERTENSIÓN PORTAL

M. Muñoz-García-Borrueal, A. González-Galilea, M. Guerrero-Misas, I. Pérez-Medrano, E. Moreno-Rincón, M. Rodríguez-Perálvarez, C. Gálvez-Calderón

UGC Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba.

## Resumen

**Introducción y objetivo:** La corrección precoz de la anemia secundaria a hemorragia digestiva (HD) aguda puede disminuir la morbilidad tras el alta. El objetivo del estudio es evaluar la eficacia y seguridad de la administración de hierro sacarosa intravenoso (HSiv) en pacientes con anemia secundaria a HD aguda no relacionada con hipertensión portal (HTPo), comparada con un grupo control.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo controlado no aleatorizado que incluye 52 pacientes ingresados por HD aguda y Hb  $\leq 10$  g/dl. Se administraron 200/400 mg de HSiv a 25 enfermos y se compararon con un grupo control (27 pacientes). Al alta, aquellos con Hb  $\leq 10$  g/dl recibieron 80 mg/12h de sulfato ferroso oral (SFvo). Se midieron parámetros bioquímicos del metabolismo

del hierro y hemograma a la inclusión y al mes del alta, constantes hemodinámicas antes y después de la infusión de HSiv, variables clínicas evolutivas y efectos adversos (EA). Seis pacientes se perdieron en el seguimiento.

**Resultados:** No hubo diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del estudio, curso clínico o necesidad de transfusión o SFvo al alta. Al mes, los niveles de ferritina plasmática e incrementos de ferritina y transferrina fueron significativamente superiores en los pacientes que recibieron HSiv. Cinco pacientes (20%) presentaron EA leves asociados al HSiv y tres (16,6%) intolerancia digestiva por SFvo.

**Conclusión:** La administración de HSiv en el episodio agudo de HD no relacionada con HTPo podría acelerar la recuperación de los depósitos de hierro al alta sin EA relevantes.

**Palabras clave:** hemorragia digestiva, anemia, hierro intravenoso, hierro sacarosa.

## CORRESPONDENCIA

María Muñoz García-Borrueal  
mmgb\_badajoz@yahoo.es

## Abstract

**Introduction and aims of this study:** Early correction of anemia secondary to acute gastrointestinal bleeding (GB) can decrease morbidity after discharge. The aim of this study is to evaluate the effectiveness and safety of intravenous iron sucrose administration in patients with anemia secondary to acute GB unrelated to portal hypertension, compared with a control group.

**Material and approaches:** Prospective nonrandomized controlled study including 52 patients admitted with acute GB and Hb  $\leq 10$  g/dl. 200/400 mg of intravenous iron sucrose were administered to 25 patients comparing the results with a control group (of 27 patients). At discharge, those with Hb  $\leq 10$  g/dl received 80 mg/12 h of oral ferrous sulfate. The following features were measured: biochemical parameters of iron metabolism and blood count at admission and at discharge (after one month), hemodynamic constants before and after intravenous iron sucrose infusion, evolving clinical variables and adverse effects (AE). Six patients were lost during the follow-up stage.

**Results:** There were no significant differences between both groups at the beginning of the study, during the clinical course of the disease, transfusion or oral ferrous sulfate administration at discharge. Plasma ferritin levels and increases in ferritin and transferrin were significantly higher in patients administered intravenous iron sucrose after one month. Five patients (20 %) had mild adverse effects associated with intravenous iron sucrose and three patients (16.6%) had digestive intolerance caused by the administration of oral ferrous sulfate.

**Conclusion:** Administration of intravenous iron sucrose in patients with acute episodes of GB unrelated to portal hypertension could accelerate the recovery of iron deposits at discharge without relevant adverse effects.

**Keywords:** gastrointestinal bleeding, anemia, intravenous iron, iron sucrose.

## Introducción

La hemorragia digestiva (HD) aguda supone la pérdida de una cantidad variable de volumen sanguíneo, cuyas consecuencias dependen de la gravedad del sangrado y la situación clínica basal del paciente. La magnitud de la anemia resultante valorada precozmente al inicio del episodio hemorrágico se considera un factor de mal pronóstico en los enfermos con hemorragia digestiva<sup>1</sup> y la reposición de volumen es parte esencial de su tratamiento. El objetivo primordial de las maniobras de reanimación en estos pacientes es mantener estable la extracción de oxígeno en los tejidos de los órganos vitales, sobre todo el corazón y el sistema nervioso central. Es prioritario mantener estable el gasto cardíaco, siendo la corrección del déficit de hemáties un objetivo secundario<sup>2</sup>. El margen de seguridad para el transporte de oxígeno a los tejidos es muy superior al de la volemia, permitiendo asumir unos criterios restrictivos al definir el umbral recomendable para indicar la transfusión en estos enfermos, aunque este umbral debería establecerse en función de la patología de base de cada paciente, su estado hemodinámico, los marcadores de hipoxia tisular y el

riesgo potencial de resangrado o de persistencia de hemorragia activa<sup>3</sup>.

En los últimos años, la disponibilidad de formulaciones de hierro parenteral seguras y eficaces han abierto el interés en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas en pacientes con anemia aguda. En este sentido, en el caso de la HD aguda con pérdida hemática significativa, la administración intravenosa de hierro aseguraría su suministro a la médula ósea de forma directa y eficaz<sup>4</sup>, acelerando su capacidad de recuperación. La administración de hierro parenteral se ha mostrado útil y segura en la anemia aguda secundaria a fractura de cadera<sup>5-7</sup> y al sangrado uterino en el post-parto<sup>8-11</sup>, asociándose en ocasiones, a una disminución del requerimiento transfusional. La pérdida hemática en estos casos podría considerarse como un escenario análogo al del paciente con sangrado digestivo. Dado el riesgo inherente a la transfusión de concentrados de hemáties y los costes asociados, junto con la elevada frecuencia de reacciones adversas al tratamiento oral con hierro, resultaría de interés analizar la eficacia, seguridad y tolerancia de la administración intravenosa de hierro en estos enfermos.

El objetivo del presente estudio es evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de hierro sacarosa intravenoso (HSiv) en el paciente con anemia secundaria a hemorragia digestiva aguda no relacionada con hipertensión portal.

## Material y métodos

Estudio prospectivo controlado no aleatorizado en el que fueron incluidos 52 pacientes que requirieron ingreso por hemorragia digestiva aguda no relacionada con hipertensión portal y presentaron en algún momento del ingreso anemia significativa (valor de hemoglobina (Hb)  $\leq 10$  g/dl). Los pacientes fueron incluidos de forma consecutiva en la unidad de hemorragia digestiva del Hospital Universitario Reina Sofía durante el período de un año. Se excluyeron pacientes con hepatopatía crónica, asma bronquial, embarazo, presencia de infección activa, enfermos con enfermedad reumática y/o autoinmune, condiciones de sobrecarga férrica (p.ej hemocromatosis) y presencia de otras causas conocidas de anemia (enfermedad hematológica, déficit de vitamina B12 o folato, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal y enfermedad neoplásica).

Antes de la inclusión en el estudio, se midieron parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro (hierro, ferritina, transferrina e índice de saturación de transferrina (IST)), así como hemograma y parámetros bioquímicos básicos. A 25 pacientes se les administró previo consentimiento informado una o dos dosis de 200 mg de HSiv en un intervalo de 48 horas. Se recogieron variables clínicas y evolutivas del sangrado (requerimiento transfusional, recidiva hemorrágica y necesidad de intervención clínica) así como constantes hemodinámicas antes y después de la infusión de HSiv y aparición de efectos adversos (EA) relacionados con su administración. Al alta, todos los pacientes que presentaban Hb  $\leq 10$  g/dl recibieron sulfato ferroso vía oral (SFvo) 80 mg cada 12 horas. Se evaluó la recuperación de la anemia y el metabolismo del hierro al mes y la aparición de EA relacionados con la toma de SFvo.

Tabla 1. Características basales del grupo con hierro sacarosa intravenoso (HSiv) comparado con el grupo control.

	Grupo HSiv (n=25)	Grupo control (n=27)	p
Sexo (H/M) (%)	20/5 (80/20)	23/4 (85,2/14,8)	0,70
Edad (años) (media ± DT)	61,9±12,09	62,1±13,08	0,46
Comorbilidades § (Si/No) (%)	19/6 (76/24)	22/5 (81,5/18,5)	1,00
Origen alto del sangrado (Si/No) (%)	19/6 (76/24)	20/7 (74/26)	1,00
Necesidad de transfusión (Si/No, n) (%)	11/14 (44/56)	18/9 (66,7/33,3)	0,37
Necesidad de Fe oral al alta (Si/No, n) (%)	18/7 (66,7/33,3)	17/10 (63/37)	1,00

§ Hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía.

Los resultados posteriormente se compararon con un grupo control de 27 pacientes que se incluyeron de forma consecutiva y en los que se realizó el mismo protocolo de tratamiento durante el ingreso, con seguimiento clínico-analítico e indicación de SFvo al alta si presentaban Hb  $\leq 10$  g/dl. Tres pacientes del grupo HSiv y tres del grupo control se perdieron en el seguimiento. En el análisis estadístico, las variables cuantitativas se describieron mediante media y desviación típica, mientras que en las variables categóricas se utilizaron tablas de frecuencia. El contraste de hipótesis fue realizado mediante t de Student (variables cuantitativas) o Chi cuadrado con corrección de Fisher (variables categóricas). En el caso de variables con distribución asimétrica se utilizaron tests no paramétricos (U de Mann Whitney y Wilcoxon). Los contrastes de hipótesis fueron bilaterales y se consideró significación estadística un valor de  $p < 0,05$ . El análisis fue realizado con el programa estadístico SPSS® versión 15 (IBM, EEUU). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación del HU Reina Sofía de Córdoba.

## Resultados

Se incluyeron 52 pacientes, con una edad media de 62,04  $\pm 12,48$  años, siendo el 80,4% varones. El 21,15% (11 pacientes) no asociaba comorbilidades. Treinta pacientes (58,8%) presentaron sangrado secundario a úlcera péptica. La estancia media fue de 6,74  $\pm 1,88$  días. Al comparar el grupo de pacientes que recibieron HSiv (n=25) con el grupo control (n=27), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la edad, sexo, presencia de comorbilidad y origen del sangrado. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la necesidad de transfusión de hemoderivados durante el ingreso, necesidad de hierro oral al alta y presencia de reacciones adversas secundarias al SFvo (Tabla 1). No hubo mortalidad ni intervenciones quirúrgicas en ninguno de los dos grupos. No se encontraron diferencias significativas en los valores basales del hemograma (Hb 9,10  $\pm 0,72$  g/dl frente a 8,60  $\pm 1$  g/dl;  $p=0,09$ ) y los parámetros del metabolismo del hierro entre los dos grupos. Tampoco hubo diferencias en el control realizado al mes del alta hospitalaria, salvo en los niveles de ferritina plasmática (82,14  $\pm 66,53$  ng/ml frente a 47,39  $\pm 40,54$  ng/ml;  $p=0,036$ ) e incrementos de ferritina y transferrina (Tabla 2).

Tabla 2. Comparación del hemograma y parámetros del metabolismo del hierro basales y al mes del alta en el grupo con hierro sacarosa intravenoso (HSiv) y grupo control.

	Grupo HSiv (n=22)	Grupo control (n=24)	P
Hb basal (g/dl)	9,10 $\pm 0,72$	8,60 $\pm 1,00$	0,09
Hb al mes (g/dl)	12,60 $\pm 1,72$	12,70 $\pm 1,40$	0,80
$\Delta$ Hb (g/dl) (%)	3,50 (39,78)	4,10 (48,96)	0,24
Hematocrito basal (%)	27,40 $\pm 2,00$	26,00 $\pm 3,10$	0,09
Hematocrito al mes (%)	38,00 $\pm 5,37$	38,20 $\pm 4,10$	0,87
$\Delta$ Hematocrito (%)	10,60 (39,32)	12,20 (48,20)	0,25
Hierro basal ( $\mu$ g/dl)	44,40 $\pm 46,00$	47,21 $\pm 43,30$	0,80
Hierro al mes ( $\mu$ g/dl)	62,60 $\pm 29,45$	67,04 $\pm 37,60$	0,60
$\Delta$ Hierro ( $\mu$ g/dl) (%)	30,40 (112,42)	18,65 (117,88)	0,40
Ferritina basal (ng/ml)	102,20 $\pm$ 118,66	135,51 $\pm 160,56$	0,40
Ferritina al mes (ng/ml)	82,14 $\pm 66,53$	47,39 $\pm 40,54$	0,036
$\Delta$ Ferritina (ng/ml)(%)	-13,99 (50,62)	-91,54 (40,11)	0,02
Transferrina basal (mg/dl)	213,80 $\pm$ 46,00	197,80 $\pm 42,00$	0,20
Transferrina al mes (mg/dl)	263,64 $\pm$ 46,28	282,92 $\pm 45,11$	0,16
$\Delta$ Transferrina (mg/dl)(%)	51,48 (26,26)	82,83 (44,71)	0,006
IST basal (%)	17,70 $\pm 19,70$	19,70 $\pm 21,21$	0,70
IST al mes (%)	19,68 $\pm 13,50$	19,45 $\pm 11,6$	0,90
$\Delta$ IST (%)	3,60 (82,46)	0,23 (67,00)	0,57
Hb normal al mes (Si/No) (%)	13/9 (59/41)	12/12 (50/50)	0,54

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar.

Tabla 3. Registro de constantes hemodinámicas antes y después de la infusión del hierro intravenoso.

1ª DOSIS (n=25)	Antes	Después	p
TAS (mmHg)	121,50 ± 13,50	117,21 ± 16,12	0,17
TAD (mmHg)	67,63 ± 12,95	67,83 ± 12,84	0,89
FC (1pm)	76,00 ± 13,39	73,67 ± 13,40	0,43
2ª DOSIS (n=22)	Antes	Después	p
TAS (mmHg)	119,05 ± 18,46	123,05 ± 22,69	0,19
TAD (mmHg)	66,48 ± 11,77	69,14 ± 12,35	0,10
FC (1pm)	73,62 ± 11,11	75,71 ± 9,50	0,09

TAS: tensión arterial sistólica. TAD: tensión arterial diastólica. FC: frecuencia cardíaca. Los valores se expresan como media ± desviación estándar.

Al mes de seguimiento, el 59% de los pacientes que recibieron HSiv tenía un valor de Hb normal ajustada por sexo (>13g/dl en hombres y >12g/dl en mujeres) frente al 50% de los controles (p=0,54).

De los pacientes que recibieron HSiv, el 88% (22 de 25) recibió dos dosis. No se encontraron diferencias significativas en las constantes hemodinámicas antes y después de la infusión del HSiv (Tabla 3). Respecto a la aparición de EA relacionados con la infusión de HSiv, cinco pacientes (20%) presentaron alguna reacción adversa, todas leves y autolimitadas (dolor en zona de venopunción con febrícula (n=2), cefalea (n=1), dolor abdominal (n=1) y diarrea (n=1)). En la revisión al mes, del total de pacientes a los que se les prescribió hierro oral (18 casos y 17 controles), solo tres (16,6%) refirieron síntomas de intolerancia digestiva leve-moderada.

## Discusión

Existen pocos datos publicados en relación a la administración de hierro intravenoso en los pacientes con HD aguda. En un estudio no controlado que incluía un reducido número de pacientes con anemia ferropénica secundaria a pérdidas digestivas<sup>12</sup>, la infusión de una dosis única de HSiv (7 mg/kg, máximo 500 mg) se mostró tan segura como en otras situaciones en las que su uso está más extendido. Recientemente ha sido publicado un ensayo randomizado doble ciego, controlado con placebo, donde se comparaba la administración SFvo (100 mg/12h) con la infusión de una dosis única de hierro carboximaltosa (500-1000 mg, ajustado por peso) en pacientes con HD alta no varicosa<sup>13</sup>. La administración de hierro, en cualquiera de sus presentaciones oral o intravenosa, logró un aumento significativo de los niveles de Hb al mes de seguimiento con respecto al placebo. Si bien no se encontraron diferencias significativas en los valores de Hb tras la administración de hierro oral o intravenoso, la reposición parenteral lograba una recuperación más efectiva de los depósitos férricos. En el presente estudio se ha comparado la administración de HSiv y SFvo al alta con sólo la administración de hierro oral en pacientes con HD aguda y anemia significativa. La reposición parenteral de hierro logró una mayor recuperación de los depósitos férricos frente a la administración aislada de hierro oral, apreciando niveles de ferritina en sangre al mes superiores en el grupo que recibió

HSiv, aunque esto no se tradujo en una recuperación más precoz de las cifras normales de hematocrito.

Existen pocos datos sobre el desarrollo de anemia ferropénica en enfermos que han sufrido una HD aguda. Los resultados preliminares de un estudio prospectivo español demuestran que a los 30 días de un episodio de sangrado digestivo alto agudo, el 62% de los pacientes tenía anemia ferropénica<sup>14</sup>. Sin embargo, no existe una pauta estandarizada en la práctica clínica en cuanto a la indicación y tipo de tratamiento más adecuado en estos casos. Una proporción significativa de pacientes con anemia son dados de alta tras una hemorragia digestiva sin ninguna medida terapéutica<sup>15,16</sup> a pesar de que los pacientes que desarrollen anemia tras un episodio de sangrado se beneficiarían claramente de un suplemento de hierro<sup>13</sup>.

Similares resultados al presente estudio se obtuvieron en un estudio realizado en mujeres con anemia aguda post-parto grave con el mismo protocolo, en el que se analizó la eficacia de la adición de 400 mg de HSiv al tratamiento con SFvo. La administración parenteral de hierro no mejoró los valores de Hb o hematocrito en el seguimiento (1, 2 y 6 semanas). Sin embargo, los valores de ferritina a los 7 y 14 días fueron significativamente superiores en el grupo tratado con hierro intravenoso<sup>11</sup>. Es posible por tanto que, tras un sangrado agudo digestivo, el aporte de una gran cantidad de hierro por vía intravenosa aumente su biodisponibilidad y estimule la eritropoyesis medular<sup>17</sup>. Con ello se alcanzaría la reposición del déficit de hierro de forma más precoz, con menos efectos secundarios y mayor tolerabilidad que con preparaciones de hierro orales<sup>18</sup>.

En este estudio se administraron 400 mg de HSiv durante el ingreso al 88% de los pacientes que recibieron hierro parenteral. En la práctica se considera que la administración de dosis no superiores a 300 mg son seguras y la dosis máxima recomendada es de 600 mg a la semana<sup>19</sup>. A pesar de la limitada cantidad de hierro administrada con esta formulación, se apreciaron niveles significativamente superiores de ferritina al mes del alta. El uso de otros preparados disponibles en nuestro país, como el hierro carboximaltosa o el hierro isomaltósido, que permiten aportar una mayor cantidad de hierro en una sola dosis, es probable que hubiera mostrado unos mejores resultados. Sin embargo, el elevado coste directo de estas nuevas formulaciones hizo inviable su uso al proponerlo en nuestro centro. Aunque es preferible la utilización de estos nuevos y costosos preparados, el HSiv aún podría ser útil como alternativa. Un estudio comparó la eficacia y seguridad de la administración de hierro carboximaltosa (15 mg/Kg; máximo 1000 mg) y HSiv (dos dosis de 200 mg separadas 48 h) en mujeres con anemia post-parto. Ambas formulaciones se mostraron igualmente eficaces en aumentar los niveles de Hb a los ocho días de su administración, con efectos secundarios poco relevantes, mayores con el HSiv. La administración de la única dosis de hierro carboximaltosa permitió una mejor tolerancia y acortar el periodo de tratamiento<sup>8</sup>.

Como se ha comentado, no hubo diferencias significativas en los valores de Hb y hematocrito al mes del alta entre los pacientes que recibieron HSiv, asociado o no a SFvo, y aquellos que sólo recibieron suplementos de hierro oral, a pesar de contar con unos niveles de ferritina plasmática superiores y lograr una mejor recuperación de los depósitos de hierro. Similares resultados han

sido comunicados en pacientes con anemia aguda como en este estudio, tanto tras la administración de HSiv<sup>9-11</sup> como de hierro carboximaltosa<sup>13</sup>. Con el aporte de hierro tras el episodio de sangrado la recuperación de la Hb fue rápida, alcanzando valores normales al mes en aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos en el presente estudio. Según estos resultados, el objetivo de la administración parenteral de hierro no sería tanto el lograr precozmente un valor normal de Hb, como alcanzarlo junto a la rápida restitución de los depósitos de hierro. Este objetivo se aseguraría al mejorar el cumplimiento del tratamiento, habitualmente comprometido por los EA que con frecuencia se asocian al hierro oral<sup>20</sup>. La ferropenia mantenida incluso sin anemia en los pacientes que han sufrido un sangrado digestivo, frecuentemente de edad avanzada y con patología asociada, puede condicionar significativamente su estado de salud<sup>21</sup>, por lo que resulta trascendental su recuperación precoz.

Al igual que en otros estudios, la administración de HSiv se mostró segura durante el periodo de infusión, no encontrándose diferencias significativas en las constantes hemodinámicas antes y después de la misma<sup>12, 22</sup>. Aunque en el 20% de los pacientes se registró algún EA, ninguno fue de relevancia clínica, y no hubo que suspender en ningún caso la administración del fármaco. Un análisis exhaustivo de la experiencia clínica del uso del HSiv demuestra que puede considerarse como un tratamiento establecido, seguro y bien tolerado de la anemia ferropénica secundaria a diversas patologías agudas o crónicas<sup>23</sup>. Respecto a la tolerancia al hierro oral en aquellos pacientes que lo recibieron al alta, la tasa de EA apreciada en nuestro estudio se aproxima al 20% recogido en la literatura<sup>20</sup>, y consistieron en síntomas de intolerancia digestiva, sin registrarse efectos secundarios mayores.

En este estudio se pueden reconocer una serie de limitaciones. A pesar de ser de carácter prospectivo y controlado, la aleatorización de los pacientes y un mayor número incluido hubiera permitido extraer conclusiones con mayor solidez. Además, es probable que la administración de otras formulaciones de hierro parenteral como carboximaltosa o el isomaltósido, permitiera obtener mejores resultados que con el HSiv. En cualquier caso, consideramos que la escasa información disponible respecto al uso del hierro intravenoso en la anemia aguda secundaria al sangrado digestivo, no le resta interés a los resultados obtenidos.

## Conclusión

La administración de HSiv en el episodio agudo de HD no relacionada con hipertensión portal, podría acelerar la recuperación de los depósitos de hierro al alta sin EA relevantes. Parece recomendable la aplicación de un protocolo que incluya el aporte de hierro parenteral durante el ingreso, junto con la indicación de hierro oral al alta, especialmente con valores bajos de ferritina basal.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Corley DA, Stefan AM, Wolf M, Cook EF, Lee TH. Early indicators of prognosis in upper gastrointestinal hemorrhage. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 336-340.
2. Marino PL. Hemorrhage and hypovolemia. En: Zinner SK, editor. *The ICU book* (2ª ed) Baltimore: William and Wilkins, 1997: 207-229.
3. Napolitano LM, Kurek S, Luchette FA, Corwin HL, Barie PS, Tisherman SA et al. Clinical practice guideline: red blood cell transfusion in adult trauma and critical care. *Crit Care Med* 2009; 37: 3124-3157.
4. García-Erce JA, Urbieto E, Carcelén J, Cuenca J, Izuel-Rami M. Hierro intravenoso: otras consideraciones sobre su utilización. *Rev OFIL* 2004; 14: 39-44.
5. Cuenca J, García-Erce JA, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A. Patients with pertrochanteric hip fracture may benefit from preoperative intravenous iron therapy: a pilot study. *Transfusion* 2004; 44: 1447-1452.
6. Cuenca Espiérrez J, García Erce JA, Martínez Martín AA, Solano VM, Modrego Aranda FJ. Seguridad y eficacia del hierro intravenoso en la anemia aguda por fractura trocantérea de cadera en el anciano. *Med Clin* 2004; 123: 281-285.
7. García-Erce JA, Cuenca J, Muñoz M, Izuel M, Martínez AA, Herrera A et al. Perioperative stimulation of erythropoiesis with intravenous iron and erythropoietin reduces transfusion requirements in patients with hip fracture. A prospective observational study. *Vox Sang* 2005; 89: 235-243.
8. Pfenniger A, Schuller C, Christoph P, Surbek D. Safety and efficacy of high-dose intravenous iron carboxymaltose vs. iron sucrose for treatment of postpartum anemia. *J Perinat Med* 2012; 40: 397-402.
9. Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJGO* 2006; 113: 1248-1252.
10. Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Okland I, Borthen I et al. A 12-week randomized study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87: 916-923.
11. Perelló MF, Coloma JL, Masoller N, Esteve J, Palacio M. Intravenous ferrous sucrose versus placebo in addition to oral iron therapy for the treatment of severe postpartum anaemia: a randomized controlled trial. *BJOG* 2014; 121: 706-713.
12. Schröder O, Schrott M, Blurnenstein I, Jahnel J, Dignass AU, Stein J. A study for the evaluation of safety and tolerability of intravenous high-dose iron sucrose in patients with iron deficiency anemia due to gastrointestinal bleeding. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 663-667.
13. Bager P, Dahlerup JF. Randomised clinical trial: oral vs. intravenous iron after upper gastrointestinal haemorrhage – a placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 176-187.

14. Ballester R, Planella M, Teixidó M, Zaragoza N, Isava A, Ardèvol A et al. Estudio prospectivo de la incidencia de anemia ferropénica post hemorragia digestiva alta. Valoración de factores predictivos. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol* 2009; 32: 245.
15. Mearin F, Barreiro-de Acosta M, González-Galilea Á, Gisbert JP, Cucala M, Ponce J. Prevalencia y características de la anemia y ferropenia en pacientes hospitalizados por enfermedades digestivas en España. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 499-507.
16. Bager P, Dahlerup JF. Lack of follow-up of anaemia after discharge from an upper gastrointestinal bleeding centre. *Dan Med J* 2013; 60(3): A4583
17. Hamstra RD, Block MH. Erythropoiesis in response to blood loss in man. *J Appl Physiol* 1969; 27: 503-507.
18. 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. *Inflam Bowel Dis* 2007; 13: 1545-53.
19. Chertow GM, Mason PD, Vaaga-Nilsen O, Ahlmén J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 378-382.
20. Alleyne M, Horne MDK, Miller JL. Individualized treatment for Iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med* 2008; 121: 943-948.
21. Ross EM. Evaluation and treatment of iron deficiency in adults. *Nutr Clin Care* 2002; 5: 220-224.
22. Chandler G, Harchowal J, Macdougall IC. Intravenous iron sucrose: establishing a safe dose. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 988-991.
23. Beguin Y, Jaspers A. Iron sucrose. Characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutics areas. *Expert Opin Pharmacother* 2014; 15: 2087-2103.