

Anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal: un objetivo subestimado

RODRIGO QUERA¹, PAULINA NÚÑEZ^{1,2}, LILIAN FLORES^{1,A}

Anemia in inflammatory bowel disease

Anemia is the most common extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease (IBD). Although there are several causes of anemia in IBD, the two most frequent etiologies are iron deficiency anemia and anemia of chronic disease. Despite the high prevalence of anemia in IBD and its significant impact on patient's quality of life, this complication is still underdiagnosed and undertreated by providers. Active screening for anemia, structured assessment, comprehensive management, and multidisciplinary collaboration are needed in IBD patients. The cornerstone of anemia management depends on the underlying etiology along with normalization of inflammatory activity. Although, oral iron is effective for the treatment of mild iron deficiency-related anemia, intravenous iron formulations have a good safety profile and can be used as first-line therapy in patients with active IBD, severe anemia and previous intolerance prior to oral iron. After proper treatment of anemia, careful monitoring is necessary to prevent its recurrence. Herein, we discuss the etiology, screening, diagnosis, therapy selection, and follow-up for anemia in IBD.

(Rev Med Chile 2022; 150: 1063-1074)

Key words: Anemia; Inflammatory Bowel Diseases; Iron Deficiencies; Quality of Health Care; Vitamin B12 Deficiency.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) pueden presentar durante la evolución de su enfermedad diferentes manifestaciones extraintestinales, siendo la anemia la manifestación más frecuente, con una prevalencia que puede alcanzar hasta 74%¹⁻⁴. Pacientes con enfermedad de Crohn (EC), con actividad inflamatoria y en tratamiento farmacológico por la EII presentan un mayor riesgo de desarrollar anemia. Otros han observado que 49% de los pacientes con EC y 39% con colitis ulcerosa (CU) pueden desarrollar algún grado de anemia durante los primeros 12 meses del diagnóstico³. Los pacientes con CU extensa, EC de colon y aquellos con fenotipo penetrante presentaron un mayor riesgo de desarrollar anemia durante este período. Además, la prevalencia de anemia sería mayor en pacientes con EII hospitalizados en comparación con la población de pacientes ambulatorios⁵. Estudios sobre este tema en Latinoamérica

son escasos^{6,7} y, según nuestro conocimiento, no existen publicaciones nacionales sobre la prevalencia y enfrentamiento de la anemia en pacientes con EII.

A pesar de la prevalencia de anemia en esta población, con el consecuente efecto deletéreo en la calidad de vida de los pacientes, en su actividad laboral, funciones cognitivas y el aumento en los costos de salud cuando está presente⁸⁻¹¹, esta es aún subestimada por el equipo tratante. Un estudio multicéntrico, que incluyó 1.871 pacientes con EII de 30 centros, mostró que al año de seguimiento solo 59% tenía una medición de la hemoglobinemia, con solo 32% con esta determinación tanto al diagnóstico como al año de seguimiento³. Este bajo seguimiento contrarresta con el rol que debería tener el médico que trata pacientes con EII en relación al control de la anemia, dado que es un indicador de calidad de atención y del control de la actividad inflamatoria y que guías internacionales recomiendan que, al

¹Programa Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Centro de Enfermedades Digestivas Universidad de los Andes. Santiago, Chile.

²Sección de Gastroenterología, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

³Departamento de Medicina Interna. Facultad Medicina Occidente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^aEnfermera.

Correspondencia a:

Rodrigo Quera.
Universidad de los Andes,
Santiago, Chile.
rquera@clinicauandes.cl

diagnóstico, los pacientes con EII sean evaluados para descartar su presencia^{12,13}.

En la actualidad, los avances en las opciones farmacológicas para el tratamiento de la EII (terapia biológica y moléculas pequeñas) han permitido proponer objetivos más estrictos, pasando de la remisión clínica a la endoscópica¹⁴. Sin embargo, el tratamiento por objetivos también debería considerar el estudio y tratamiento de la anemia¹⁵. Considerando estos puntos y el aumento de la EII en Latinoamérica¹⁶, los objetivos de este artículo son abordar los aspectos más importantes sobre la etiología, pesquisa, diagnóstico y enfrentamiento terapéutico de la anemia en la EII.

Definición

Según la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define cuando la hemoglobina (Hb) en sangre alcanza un valor < 13 g/dL en hombres, < 12 g/dL en mujeres no embarazadas y < 11 g/dL en mujeres embarazadas (Tabla 1)¹⁷. Es importante considerar que el valor normal de Hb varía con la edad, género, embarazo, grupo étnico, altitud y el uso

de tabaco¹⁸. Los síntomas clínicos secundarios a la presencia de anemia se pueden apreciar en la Tabla 2.

Patogenia

La etiología de la anemia en la EII es multifactorial. Las dos causas más frecuentes son la anemia por déficit de hierro (ADH) y la anemia por enfermedad crónica (AEC). Sin embargo, un número importante de pacientes puede presentar una combinación de ambas (mixta)¹⁷. Por otra parte, la anemia por déficit de vitamina B12, folatos o secundaria a fármacos, entre otras causas, también debe ser considerada (Tabla 3)¹⁹. Un estudio multicéntrico realizado recientemente en Colombia, que incluyó 759 pacientes con EII, reportó una prevalencia de anemia de 24,4%, siendo mayor en pacientes con EC que en CU (32,5% versus 22,2%, p: 0,03). Del total de pacientes con anemia, 55,1% tenía ADH, 41,1% anemia mixta y 3,7% déficit de vitamina B12. En CU, la presencia de anemia fue mayor en pacientes con CU extensa (54,1%) y actividad inflamatoria grave (66,1%)⁷. Otros estudios han confirmado que la prevalencia

Tabla 1. Criterios de hemoglobina para definir anemia y su gravedad en población que vive a nivel del mar¹⁷

| Grupo según edad y género | Individuos sanos Hb (g/dL) | Anemia leve Hb (g/dL) | Anemia moderada Hb (g/dL) | Anemia grave Hb (g/dL) |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| Mujer no embarazada (≥ 15 años) | ≥ 12 | 11 - 11,9 | 8 - 10,9 | < 8 |
| Mujer embarazada (≥ 15 años) | ≥ 11 | 10 - 10,9 | 7 - 9,9 | < 7 |
| Hombre (≥ 15 años) | ≥ 13 | 11 - 12,9 | 8,0 - 10,9 | < 8 |

Tabla 2. Cuadro clínico secundario a la presencia de anemia

| Síntomas | |
|--------------------------|---|
| Síntomas generales | Fatiga, disminución de la actividad física, disminución de la calidad de vida |
| Sistema inmune | Alteraciones del sistema inmune innato y adaptativo |
| Piel | Alopecia, intolerancia al frío, palidez |
| Sistema nervioso | Letargia, cefalea, vértigo, depresión, alteración sistema cognitivo, síncope |
| Sistema cardiovascular | Palpitaciones, taquicardia, hipotensión, angina, insuficiencia cardiaca |
| Sistema respiratorio | Disnea |
| Sistema gastrointestinal | Anorexia, náusea, alteraciones de la motilidad, estomatitis angular, glositis (síndrome Plummer-Vinson) |
| Síntomas urogenitales | Alteraciones menstruales, disminución de la libido |

de anemia en la CU está influida por la extensión e intensidad de la actividad inflamatoria⁴. Por otra parte, en la EC, la prevalencia de los diferentes tipos de anemia y su gravedad no estaría determinada por la localización y fenotipo⁴. Sin embargo, otros han reportado una mayor frecuencia de anemia en pacientes con fenotipo no inflamatorio (B2 más B3 versus B1, (p: 0,000)⁷.

a. Déficit de hierro

Es la causa más frecuente de anemia en pacientes con EII. Los factores que llevan a esta condición son: pérdida de sangre, dada la presencia de erosiones o úlceras en la mucosa intestinal; reducción de la ingesta de hierro en la dieta; disminución de la absorción de hierro secundaria a resección de intestino delgado o a la presencia de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α y oncostatin-M)²⁰. Estas citocinas alteran la absorción a través de la sobreexpresión de hepcidina, la cual degrada la ferroporfirina, disminuyendo la liberación de hierro desde los enterocitos a la sangre^{21,22}. El TNF- α también disminuiría la absorción de hierro por un mecanismo independiente de hepcidina, produciendo un almacenamiento de hierro en los enterocitos²³.

Es importante considerar otras causas de anemia ferropriva en pacientes con EII en remisión. Etiologías como enfermedad celiaca, úlcera péptica, cáncer gástrico o de colon, hernia hiatal con úlcera de Cameron, entre otras, deben ser consideradas y descartadas en este escenario²⁴.

b. Anemia de enfermedades crónicas

La AEC, también referida como anemia de inflamación crónica, es la segunda causa de anemia en pacientes con EII. Sin embargo, su prevalencia

es desconocida dado que con frecuencia se asocia a ADH. Este tipo de anemia se produce por una eritropoyesis restringida de hierro, dada la mala utilización del hierro disponible por los precursores hematopoyéticos en presencia de una cantidad de hierro total normal o elevada²⁵. Esto se debe, como hemos mencionado, al efecto de la hepcidina sobre la absorción intestinal de hierro. Por otra parte, los macrófagos estimulados por citoquinas (IL-1 e IL-6, TNF- α e IFN- γ) activan la eritrofagocitosis, disminuyendo la vida útil de los eritrocitos. Finalmente, estas citoquinas inhiben la eritropoyesis a través de los efectos proapoptóticos sobre promotores eritroides y sobre la eritropoyetina al disminuir la síntesis de su promotor a nivel renal, actuar sobre su señalización y regular sus receptores, lo que lleva finalmente a una resistencia a la eritropoyetina²⁶.

c. Anemia secundaria al tratamiento farmacológico de la EII

Fármacos, frecuentemente utilizados en el tratamiento de la EII, han sido relacionados con el desarrollo de anemia (Tabla 3). Sulfasalazina ha sido asociada con déficit de folato, anemia hemolítica y aplasia medular²⁷. Los tiopurínicos, siendo azatioprina y mercaptopurina los más usados, pueden causar mielosupresión y con ello llevar a una pancitopenia, aplasia exclusiva de la serie roja o a un síndrome mielodisplásico. El riesgo de desarrollar leucopenia o aplasia es mayor en pacientes con una baja actividad de la tiopurinometiltransferasa o que presenten alguna variante genética NUDT15, siendo su evaluación sugerida como un método para detectar pacientes con un mayor riesgo de desarrollar eventos adversos^{28,29}. Metotrexato también puede causar anemia por déficit de folato o por mielosupresión³⁰.

Tabla 3. Etiología de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal¹⁹

| | |
|-------------|---|
| Frecuente | Anemia por deficiencia de hierro Anemia por enfermedad crónica |
| Ocasional | Deficiencia de vitamina B12 Deficiencia de folato Inducida por drogas (sulfasalazina, 5-ASA derivados, tiopurínicos, metotrexato, anti-calcineurínicos) |
| Infrecuente | Hemólisis autoinmune Síndrome mielodisplásico Aplasia (a menudo inducida por fármacos) Hemoglobinopatías, enfermedades de la eritropoyesis |

5-ASA: mesalazina.

d. Anemia por déficit de micronutrientes

Pacientes con EII tienen un mayor riesgo de desarrollar un déficit de micronutrientes durante la evolución de su enfermedad que la población general. La deficiencia de vitamina B12 ha sido observada en 16% de los pacientes con EC y en 3% en CU. Por otra parte, la prevalencia de deficiencia de folato ha sido descrita en 22% y 4% de los pacientes con EC y CU, respectivamente³¹. Los mecanismos más importantes para su desarrollo se muestran en la Tabla 4.

e. Anemia hemolítica autoinmune

Es una causa infrecuente de anemia en pacientes con CU, con una prevalencia que alcanza al 1,7% de los pacientes. Sin embargo, cifras mayores han sido descritas en pacientes con CU extensa³². El principal mecanismo que explica su desarrollo es la presencia de anticuerpos con reacción cruzada entre antígenos colónicos y antígenos eritrocitarios que producen la destrucción de estos últimos^{32,33}. El curso de la anemia hemolítica autoinmune es independiente de la CU y puede presentarse antes, después o al momento del diagnóstico de la CU³⁴.

Enfrentamiento y diagnóstico

Debido a la prevalencia de la anemia en pacientes con EII, su asociación con la presencia de comorbilidades e impacto en la calidad de vida de estos pacientes, es necesaria una adecuada monitorización. Las guías para el estudio y seguimiento de pacientes con EII han sugerido realizar hemograma completo, ferritina sérica, saturación de transferrina

(sTf) y proteína C reactiva (PCR) cada 6-12 meses en pacientes con EII en remisión y cada 3 meses en pacientes con actividad inflamatoria¹⁹. Los niveles séricos de vitamina B12 y folatos deben ser evaluados anualmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar una deficiencia de estos micronutrientes. Pacientes con resección extensa de intestino delgado, reservorio o compromiso inflamatorio extenso de íleon deben tener un seguimiento más frecuente que una vez al año, dado el mayor riesgo de presentar un déficit de vitamina B12 o de folatos³⁵. Además de los parámetros anteriormente mencionados, el estudio básico para el diagnóstico debe incluir recuento de reticulocitos y sTf⁹. A pesar de su utilidad en la evaluación de los depósitos de hierro, la sTf es evaluada solo en el 25% de los pacientes con EII y anemia³⁶. Es importante considerar que la interpretación de estos parámetros puede ser un desafío dada la presencia concomitante de enfermedades crónicas y polifarmacia. A pesar de esto, una adecuada monitorización e interpretación de los resultados de laboratorio es esencial para un adecuado diagnóstico y tratamiento de la anemia en pacientes con EII (Figura 1).

La ADH se presenta principalmente como una anemia microcítica e hipocrómica. Sin embargo, en etapas tempranas puede ser normocítica. Por otra parte, la presencia concomitante de una anemia normocítica por inflamación o macrocítica por deficiencia de vitamina B12, folato o uso de tiopurínicos, puede enmascarar la presencia de ADH. La talasemia también se puede presentar como anemia microcítica e hipocrómica, siendo necesario considerarla como etiología en poblaciones endémicas. El recuento de reticulocitos puede ser normal o bajo, dependiendo

Tabla 4. Causas de déficit de vitamina B12 y ácido fólico^{59,60}

| Mecanismos | |
|-------------------------|--|
| Déficit de vitamina B12 | <ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la capacidad absorbiva por resección intestinal > 30 cm - Actividad inflamatoria intestinal a nivel de intestino delgado - Presencia de fístulas entéricas - Sobrecrecimiento bacteriano intestinal - Restricción en la dieta (ingesta de carnes rojas) - Proctocolectomía con íleo reservorio anal anastomosis |
| Déficit de ácido fólico | <ul style="list-style-type: none"> - Interacción con fármacos (sulfasalazina y metotrexato) - Inadecuada ingesta en la dieta - Actividad inflamatoria en el íleon terminal - Deficiencia de vitamina B12 |

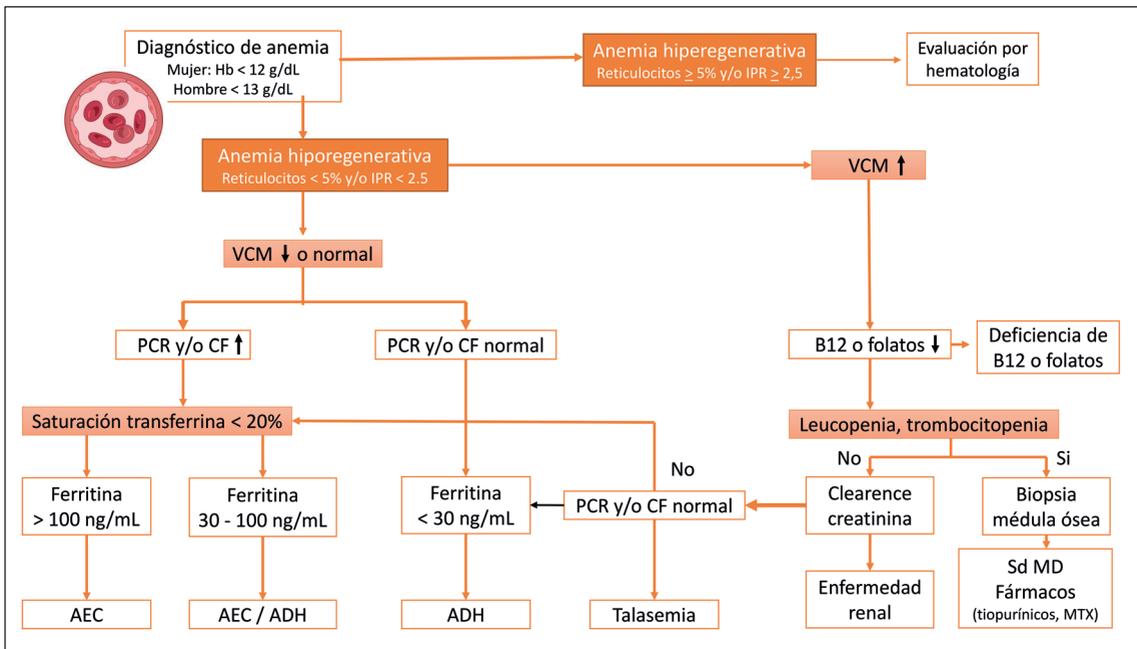


Figura 1. Enfrentamiento diagnóstico de la anemia relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal⁶¹. VCM: volumen corpuscular medio, PCR: proteína C reactiva; CF: calprotectina fecal; AEC: anemia por enfermedad crónica, ADH: anemia por déficit de hierro; Sd MF: síndrome mielodisplásico; MTX: metotrexato.

de que tan comprometida esté la eritropoyesis debido al déficit de hierro. La evaluación del recuento de leucocitos y plaquetas permitirá descartar una pancitopenia¹⁹.

Los criterios diagnósticos para déficit de hierro dependerán de la presencia de actividad inflamatoria intestinal. En ausencia de esta, el déficit de hierro estará definido por la presencia de ferritina < 30 µg/dL. En presencia de inflamación, el criterio diagnóstico será con una ferritina < 100 µg/dL (Figura 1)^{19,37}.

Por otra parte, parámetros como una sTf < 16% y un aumento del receptor soluble de transferrina también están presentes en la ADH^{19,38,39}. Este último, a diferencia de ferritina y transferrina, no se encuentra afectado en estados de inflamación⁴⁰. La proporción del receptor soluble de transferrina/ferritina ha sido validado (punto de corte > 2) como un biomarcador útil de deficiencia de hierro en pacientes con EII³⁰. El contenido de Hb reticulocitaria, el porcentaje de glóbulos hipocrómicos y los niveles de hepcidina también han sido sugeridos para diferenciar entre ADH y AEC^{41,42}.

La AEC se caracteriza por una anemia leve a moderada (Hb > 8 g/dL), volumen corpuscular

medio normal o disminuido, ferritina > 100 µg/dL y sTf < 20%^{19,25}. Una ferritina entre 30 y 100 µg/dL puede indicar la presencia de una combinación de ADH y AEC. Un recuento de reticulocitos disminuido también puede estar presente en este escenario. Es importante considerar que la AEC puede presentarse con una deficiencia funcional de hierro dado la sobreexpresión de hepcidina por acción de las citoquinas inflamatorias, lo que produce una disminución del transporte de hierro¹⁹. Un resumen de los parámetros diagnósticos de la ADH y la AEC se muestra en la Tabla 5.

El diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 debe plantearse cuando los niveles séricos de este micronutriente son < 200 pg/mL (140 pmol/L). Mediciones de homocisteína y ácido metilmalónico han sido también sugeridos para realizar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y folato⁴³. Niveles de folato sérico y eritrocitario pueden ser utilizados en el diagnóstico de déficit de folatos. Sin embargo, este último puede ser más preciso, dado que refleja el estado del ácido fólico durante la vida de los glóbulos rojos.

Tabla 5. Hallazgos en el laboratorio de la anemia por deficiencia de hierro y anemia por enfermedad crónica en la enfermedad inflamatoria intestinal⁶¹

| Biomarcadores | ADH | AEC | Anemia mixta |
|---------------------|------------|---------------------|---------------------|
| VCM (fL) | < 80 | Normal o disminuida | Normal o disminuida |
| HCM (pg) | < 27 | Normal | Normal |
| Chr (pg) | < 28 | Normal | Normal |
| PCR (mg/dL) | Normal | Aumentada | Aumentada |
| Transferrina | Aumentada | Disminuida o normal | Normal o aumentada |
| Ferritina (ng/mL) | < 30 | > 100 | 30 - 100 |
| sTf (%) | < 16 | < 20 | < 16 - 20 |
| Índice de ferritina | > 2 | < 1 | > 1 - 2 |
| sTfR | Aumentada | Normal | Normal o aumentada |
| Hepcidina (nmol/L) | Disminuida | Aumentada (> 4) | Disminuida o normal |

ADH: anemia por deficiencia de hierro; AEC: anemia de enfermedad crónica; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; Chr: contenido de hemoglobina reticulocitaria; PCR: proteína C reactiva; sTf: saturación de transferrina; sTfR: receptor.

La anemia inducida por fármacos relacionados con el tratamiento de la EII debe ser considerada cuando las causas anteriormente mencionadas y otras (Tabla 2) hayan sido razonablemente descartadas¹⁹.

Tratamiento

Una vez que la anemia ha sido diagnosticada, se debe iniciar un tratamiento adecuado, ya que esto puede mejorar la calidad de vida⁸.

Anemia por deficiencia de hierro

En la ADH, se ha propuesto como respuesta terapéutica un aumento de la Hb > 2 g/dL y una sTf > 30% dentro de las 4 semanas¹⁷. La suplementación de hierro por vía oral o intravenosa son la elección. Con frecuencia se tiende a favorecer el uso de preparaciones vía oral, dada su mayor disponibilidad, bajo costo y perfil de seguridad. Sin embargo, en pacientes con EII solo deberían ser indicadas en casos de anemia leve (Hb 11-11,9 g/dL en mujeres no embarazadas y 11-12,9 g/dL en hombres), en ausencia de actividad inflamatoria y sin antecedentes de intolerancia previa⁴⁴.

Los suplementos de hierro oral incluyen un compuesto ferroso (Fe²⁺): fumarato ferroso, sulfato ferroso y gluconato ferroso; compuesto férrico (Fe³⁺): maltol férrico y pirofosfato férrico y complejo hierro

polisacárido (Tabla 6). La dosis recomendada de suplementación es de 50-200 mg/día⁴⁵. Es importante considerar que solo 10-20 mg son absorbidos en el duodeno y en menor proporción en el íleon proximal. La coadministración de ácido ascórbico 250 mg o jugo de naranja⁴⁵ o la administración de hierro día por medio podría aumentar la absorción⁴⁶. El resto del hierro no absorbido es expuesto a la mucosa intestinal inflamada aumentando la actividad inflamatoria y modificando la microbiota intestinal⁴⁷. Además, los eventos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal y cambios en el hábito intestinal) son dosis dependientes^{19,45}. El maltol férrico y la suplementación con hierro sucrosomial (fosfato férrico protegido por una bicapa de fosfolípido) han sido sugeridos en pacientes que no responden o presentan intolerancia a otras formulaciones de hierro oral^{48,49}.

El tratamiento con hierro intravenoso está indicado como terapia de primera línea en pacientes con EII activa, anemia con Hb < 10g/dL e intolerancia previa a la suplementación con hierro oral¹⁹. El hierro administrado vía intravenosa aumenta de manera más rápida los depósitos de hierro y la calidad de vida al compararlo con la suplementación oral⁵⁰. A pesar de la eficacia del hierro intravenoso en el tratamiento de la ADH, este es subutilizado en pacientes con EII⁵¹. Sin embargo, la terapia con hierro intravenoso también tiene limitaciones que deben

ser consideradas, como son la necesidad de contar con un acceso intravenoso, requerir personal de un centro hospitalario para su administración y el riesgo de reacciones anafilácticas¹⁹ (Tabla 7). Las formulaciones de hierro intravenoso y la dosis a indicar se aprecian en las Tablas 6 y 8, respectivamente. El hierro sacarosa es la preparación más usada en la EII,

en una dosis de 100-200 mg que se administra en más de 30 minutos, dos a tres veces a la semana. La principal desventaja es el número de sesiones requeridas para corregir la deficiencia de hierro en pacientes con anemia grave⁵². La carboximaltosa férrica es la segunda preparación más estudiada en pacientes con EII y su dosis es de 500 o 1.000 mg, las cuales pueden

Tabla 6. Formulaciones de hierro oral e intravenoso para al tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en la enfermedad inflamatoria intestinal⁶²

| Formulaciones | Presentación | Duración tratamiento (semanas) | Dosis por sesión | Tiempo infusión (minutos) | n de sesiones |
|------------------------|----------------------|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|---------------|
| Enteral | | | | | |
| Sulfato ferroso | Comprimido | 12 | - | - | - |
| Gluconato ferroso | Comprimido | 12 | - | - | - |
| Fumarato ferroso | Comprimido | 12 | - | - | - |
| Federato sodio | Comprimido o líquido | 12 | - | - | - |
| Maltol férrico | Cápsula | 12 | - | - | - |
| Parenteral | | | | | |
| Carboximaltosa férrico | Inyección | 2 | 500 mg/100 ml 0,9% NaCl | 15 | 2 |
| | | | 1.000 mg/250 ml 0,9% NaCl | 30 | |
| Isomaltosa férrica | Inyección | 2 | 500 mg/250 ml 0,9% NaCl | 30 | 2 |
| | | | 1.000 mg/500 ml 0,9% NaCl | 60 | |
| Sucrosa hierro | Inyección | 3 | 100-200 mg/100 mL 0,9 NaCl | 30 | 8 |
| Dextran hierro | Inyección | 1 | 1.000 mg/500 ml 0,9% NaCl | 240 | 1 |

Tabla 7. Diferencias entre la suplementación de hierro oral vs intravenoso¹⁹

| | Hierro vía oral | Hierro intravenoso |
|-------------|--|---|
| Ventajas | <ul style="list-style-type: none"> - Bajo costo - Fácil de implementar en la práctica diaria - Más asequible - Absorción intestinal adecuada | <ul style="list-style-type: none"> - Efectividad es mayor - Corrección rápida de la homeostasis del hierro - Seguridad y tolerancia adecuada - Eventos adversos son menores - Efectividad no se ve afectada por la inflamación - No afecta la actividad inflamatoria intestinal |
| Desventajas | <ul style="list-style-type: none"> - Adherencia al tratamiento - Alimentos pueden afectar su absorción (té, café, fibras, productos lácteos) - Fármacos pueden afectar absorción (antiácido, bloqueadores de la histamina, IBP; quinolonas, tetraciclinas, multivitamínicos o suplementos que contengan calcio-zinc-cobre) - Disbiosis - Aumento de la actividad inflamatoria - Mayor frecuencia de eventos adversos (náuseas, dolor abdominal, diarrea, constipación) | <ul style="list-style-type: none"> - Mayor costo - Requiere mayor infraestructura clínica para su administración - Riesgo de: <ul style="list-style-type: none"> • Sobrecarga de hierro • Anafilaxia • Hipofosfatemia |

Tabla 8. Estimación de los requerimientos de hierro (19)

| Gravedad de deficiencia de hierro | Hb, g/dL | Peso < 70 Kg | Peso ≥ 70 Kg |
|-----------------------------------|--|----------------|----------------|
| Sin anemia | Normal | 500 - 1.000 mg | 500 - 1.000 mg |
| Anemia leve a moderada | 10 - 12 (mujeres) 10 - 13 (hombres) | 1.000 mg | 1.500 mg |
| Anemia grave | 7 - 10 | 1.500 mg | 2.000 mg |
| Anemia crítica | < 7 | 2.000 mg | 2.500 mg |

Hb: hemoglobina.

ser administradas en 15 o 30 minutos, necesitando 1 a 2 infusiones separadas por una semana¹⁹. Estudios han demostrado la eficacia y costo-efectividad de carboximaltosa férrica al compararla con hierro sacarosa y formulaciones de hierro oral^{53,54}.

La eritropoyetina recombinante humana está indicada en pacientes con anemia sintomática refractaria a hierro intravenoso, el cual debe ser administrado concomitantemente para alcanzar niveles de ferritina de 200 g/L y prevenir una deficiencia funcional de hierro¹⁹. Dado el riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovasculares secundario al uso de eritropoyetina, el objetivo es alcanzar una Hb de

12 g/dL¹⁹. La transfusión de sangre no es un sustituto de la suplementación de hierro oral o intravenoso y está indicada en pacientes con Hb < 7 g/dL, inestabilidad hemodinámica, antecedentes de enfermedad coronaria o enfermedad pulmonar crónica¹⁹.

Todos los pacientes deben ser monitorizados para prevenir una recurrencia de la ADH. Los niveles de ferritina y de sTf deben ser evaluados entre las 8 y 12 semanas después de iniciar el tratamiento con hierro oral o intravenoso. Posteriormente, los niveles de Hb, ferritina, sTf y PCR deben ser evaluados cada 3 meses el primer año y posteriormente cada 6-12 meses (Figura 2)¹⁹.

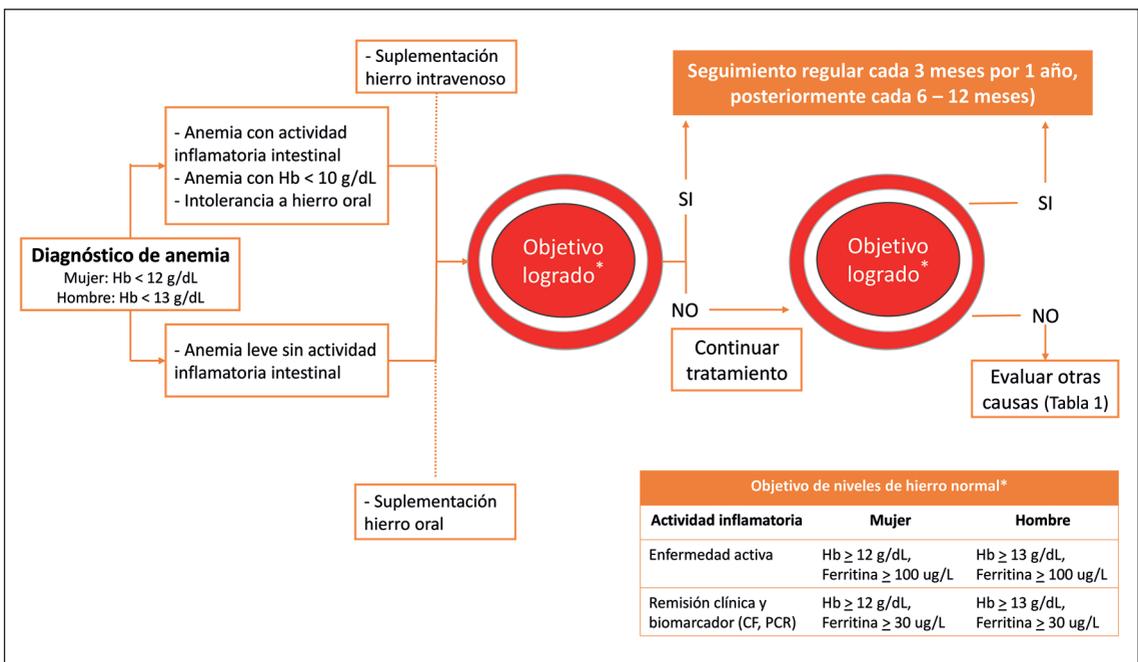


Figura 2. Tratamiento por objetivos en la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁶³.

Anemia por enfermedad crónica

La actividad inflamatoria intestinal persistente juega un rol importante en el desarrollo de la AEC. Por lo tanto, un tratamiento farmacológico precoz evitará el desarrollo de complicaciones incluyendo la AEC. La terapia anti-TNF ha demostrado que puede mejorar significativamente los niveles de hemoglobina sin un papel relevante de la suplementación de hierro⁵⁵. Infiximab parece neutralizar los efectos inhibitorios de TNF- α en la producción de eritropoyetina, aumentando la disponibilidad de hierro para la eritropoyesis⁵⁶.

Anemia por deficiencia de vitamina B12 y folato

El objetivo del tratamiento debe ser la resolución de la anemia megaloblástica y normalización de los niveles de vitamina B12 y folato¹⁹. En caso de deficiencia de vitamina B12, la vía parenteral (intramuscular o subcutánea) debe ser la vía de elección. Aunque la terapia oral podría ser una opción⁵⁷, esta no ha sido evaluada en la EC. La terapia inicial en pacientes sin compromiso neurológico es 1.000 mcg/día intramuscular tres veces por semana durante dos semanas⁵⁸. Los pacientes que presenten síntomas neurológicos deben recibir 1.000 mcg/día intramuscular día por medio hasta que presenten una evolución favorable⁵⁶. Pacientes con EC y resección de íleon > 30 cm deben recibir suplementación permanente (1.000 mcg/día intramuscular cada 3 meses)⁵⁸. La corrección de la anemia megaloblástica puede tomar 8 semanas, si esta no se produce, deben descartarse otras causas. En caso de anemia por déficit de folato, se debe suplementar con ácido fólico 5 mg/día por 4 meses, la cual puede aumentarse a 15 mg/día, si existe un síndrome de malabsorción⁵⁸.

Conclusión

La anemia es una manifestación extraintestinal frecuente en pacientes con EII. Aunque su etiología es multifactorial, las dos causas más frecuentes son la ADH y la AEC. Dado el impacto que tiene en la calidad de vida, una adecuada monitorización y tratamiento deben ser un objetivo en el manejo de la EII. La base de este tratamiento dependerá de la etiología subyacente y del control de la actividad inflamatoria. El seguimiento, después de un adecuado tratamiento, es fundamental para evitar su recurrencia.

Referencias

1. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review. Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1507-23.
2. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in European countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 936-45.
3. Burisch J, Vegh Z, Katsanos KH, Christodoulou DK, Lazar D, Goldis A, et al. Occurrence of anaemia in the first year of Inflammatory Bowel Disease in a European Population-based inception cohort-an ECCO-EpiCom study. *J Crohn Colitis* 2017; 11: 1213-22.
4. Bergamaschi G, Castiglione F, D'Inca R, Astegiano M, Fries W, Milla M, et al. Prevalence, pathogenesis and management of anemia in Inflammatory Bowel Disease; An Ig-IBD Multicenter, prospective, and Observational study. *Inflamm Bowel Disease* 2022; izac054.
5. Rejler M, Tholstrup J, Andersson-Gare B, Spångéus A. Low prevalence of anemia in inflammatory bowel disease: a population-based study in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 2012; 47: 937-42.
6. Antunes CV, Hallack Neto AE, Nascimento CR, Chebli LA, Moutinho IL, Pinheiro Bdo V, et al. Anemia in inflammatory bowel disease outpatients prevalence risk factors and etiology. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 728925.
7. Juliao-Baños F, Arrubla M, Osorio L, Carrasco J, Londoño J, Cáceres C, et al. Prevalencia y manejo de anemia en enfermedad inflamatoria intestinal en un centro de referencia en Colombia. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2021;3 6: 446-54.
8. Wells CW, Lewis S, Barton JR, Corbett S. Effects of changes in hemoglobin level on quality of life and cognitive function in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 123- 30.
9. Pizzi LT, Weston CM, Goldfarb NI, Moretti D, Cobb N, Howell JB, et al. Impact of chronic conditions on quality of life in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2006; 12: 47-52.
10. Ershler WB, Chen K, Reyes EB, Dubois R. Economic burden of patients with anemia in selected diseases. *Value Health.* 2005; 8: 629-38.
11. Koutroubakis IE, Ramos-Rivers C, Regueiro M, Koutroumpakis E, Click B, Schoen RE, et al. Persistent or recurrent anemia is associated with severe and disabling Inflammatory Bowel Disease: *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 1760-6.
12. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche

- G, Lindsay JO, et al. Third European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease 2016: Part 1: diagnosis and medical management. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 3-25.
13. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis* 2017; 11: 649-70.
 14. Núñez FP, Mahadevan U, Quera R, Bay C, Ibáñez P. Treat-to-target approach in the management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2019; 44: 312-9.
 15. Peyrin-Biroulet L, Lopez A, Cummings JRF, Dignass A, Detlie TE, Danese S. Review article; treating-to-target for inflammatory bowel diseases-associated anaemia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 48: 610-7.
 16. Kotze PG, Underwood FE, Damião AOMC, Ferraz JPG, SaadHossne R, Toro M, et al. Progression of inflammatory bowel disease throughout Latin America and the Caribbean: A systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 304-12.
 17. World Health Organization. Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Report of a Joint WHO/UNICEF/UNU Consultation. Geneva: WHO; 1998.
 18. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood* 2006; 107: 1747-50.
 19. Dignass AU, Cagche Ch, Bettenworth D, Birgegård G, Danses S, Gisbert JP, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in Inflammatory Bowel Diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9: 211-22.
 20. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53: 1190-7.
 21. Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Costanzo F, Guerci M, Masotti M, et al. Serum hepcidin in inflammatory bowel diseases: biological and clinical significance. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 2166-72.
 22. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Heparin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004; 306: 2090-93.
 23. Johnson D, Baye H, Johnston K, Tennant J, Srani SK, Sharp P. Tumour necrosis factor alpha regulates iron transport and transporter expression in human intestinal epithelial cells. *FEBS Lett* 2004; 573: 195-201.
 24. Annibale B, Capurso G, Chistolini A, D'Ambra G, DiGiulio E, Monarca B, et al. Gastrointestinal causes of refractory iron deficiency anemia in patients without gastrointestinal symptoms. *Am J Med*. 2001; 111: 439-45.
 25. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1011-23.
 26. Nemeth E, Ganz T. Anemia of inflammation. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014; 28: 671-81.
 27. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci*. 1983; 28 (9): 833-42.
 28. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Soulé JC, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30.
 29. Chao K, Huang Y, Zhu X, Tang J, Wang X, Lin L, et al. Randomised clinical trial: dose optimizing therapy by NUDT15 genotyping reduces leucopenia during thiopurine treatment of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021; 54: 1124-33.
 30. Stein RB, Hanauer SB. Comparative tolerability of treatments for Inflammatory Bowel Disease. *Drug Saf*. 2000; 23: 429-48.
 31. Bermejo F, Algaba A, Guerra I, Chaparro M, De-La-Poza G, Valer P, et al. Should we monitor vitamin B12 and folate levels in Crohn's disease patients? *Scand J Gastroenterol*. 2013; 48: 1272-7.
 32. Giannadaki E, Potamianos S, Roussomoustakaki M, Kyriakou D, Fragkiadakis N, Manousos ON. Autoimmune hemolytic anemia and positive Coombs test associated with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92: 1872-4.
 33. Yates P, Macht LM, Williams NA, Elson CJ. Red cell autoantibody production by colonic mononuclear cells from a patient with ulcerative colitis and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol*. 1992; 82: 753-6.
 34. Manosa M, Doménech E, Sánchez-Delgado J, Bernal I, García-Planella E, Gassull MA. Autoimmune hemolytic anemia associated with ulcerative colitis. *Gastroenterol Hepatol*. 2005; 28: 283-4.
 35. Duerksen DR, Fallows G, Bernstein CN. Vitamin B12 malabsorption in patients with limited ileal resection. *Nutrition*. 2006; 22: 1210-3.
 36. 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.
 37. Dignass A, Farrag K, Stein J. Limitations of Serum Ferritin in Diagnosing Iron Deficiency in Inflammatory Conditions. *Int J Chronic Dis*. 2018; 2018: 1-11.
 38. Punnonen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor, ferritin and TfR-F index in identification of

- latent iron deficiency. *Eur J Haematol.* 1998; 60: 135-7.
39. Abitbol V, Borderie D, Polin V, Makimovic F, Sarfati G, Esch A, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1011.
 40. Pfeiffer CM, Looker AC. Laboratory methodologies for indicators of iron status: Strengths, limitations, and analytical challenges. *Am J Clin Nutr.* 2017; 106 (Suppl 6): 1606S-14S.
 41. Brugnara C, Mohandas N. Red cell indices in classification and treatment of anemias: from M.M. Wintrob's original 1934 classification to the third millennium. *Curr Opin Hematol.* 2013; 20: 222-30.
 42. Stojkovic Lalosevic M, Toncev L, Stankovic S, Dragasevic S, Stojkovic S, Jovicic I, et al. Hepcidin Is a reliable marker of Iron Deficiency Anemia in newly diagnosed patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dis Markers.* 2020; 2020: 8523205.
 43. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B-12 status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 666S-72S.
 44. Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfath H, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease-a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 2503-9.
 45. Kaitha S, Bashir M, Ali T. Iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015; 6: 62-72.
 46. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol.* 2017; 4 (11): e524-e33.
 47. Kortman GA, Raffatellu M, Swinkels DW, Tialsma H. Nutritional iron turned inside out: intestinal stress from a gut microbial perspective. *FEMS Microbiol Rev.* 2014; 38: 1202-34.
 48. Cummings JF, Fraser A, Stansfield C, Beales I, Sebastian S, Hoque S. Ferric maltol real-world effectiveness study in hospital practice (FRESH): clinical characteristics and outcomes of patients with Inflammatory Bowel Disease receiving ferric maltol for iron-deficiency anaemia in the UK. *BMJ Open Gastroenterol.* 2021; 8: e000530.
 49. Bastida G, Herrera-de Guise C, Algaba A, Ber Nieto Y, Soares JM, Robles V, et al. Serosomal iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in Inflammatory Bowel Disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients* 2021; 13: 1770.
 50. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis.* 2012; 6: 267-75.
 51. Stein J, Bager P, Befrits R, Gasche Ch, Gudehus M, Le-rebours E, et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease: routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2013; 25: 1456-63.
 52. Gomollón F, Gisbert JP. IBD: Intravenous iron in IBD-what's the best preparation? *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2011; 8: 477-8.
 53. Basha A, Ibrahim MIM, Hamad A, Chandra P, Omar NE, Abdullah MAJ, et al. Efficacy and cost effectiveness of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose in adult patients with iron deficiency anaemia. *PLoS One* 2021; 16: e0255104.
 54. Aksan A, Isik H, Radeke HH, Dignass A, Stein J. Systematic review with network meta-analysis: comparative efficacy and tolerability of different intravenous iron formulations for the treatment of iron deficiency anaemia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 1303-18.
 55. Lucendo AJ, Roncero Ó, Serrano-Duenas MT, Hervías D, Alcázar LM, Miriam-Ruiz-Ponce, et al. Effects of anti-TNF α therapy on hemoglobin levels and anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Digestive Liver Dis.* 2020; 52: 400-7.
 56. Jelkmann W. Proinflammatory cytokines lowering erythropoietin production. *J Interferon Cytokine Res.* 1998; 18: 555-9.
 57. Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, et al. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005: CD004655.
 58. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM, British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol.* 2014; 166: 496-513.
 59. Battat R, Kopylov U, Szilagyi A, Saxena A, Rosenblatt DS, Warner M, et al. Vitamin B12 deficiency in inflammatory bowel disease: prevalence, risk factors, evaluation, and management. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20: 1120-8.
 60. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 1961-81.
 61. Martin J, Radeke HH, Dignass S, Stein J. Current evaluation for the treatment of iron deficiency anemia in Inflammatory Bowel Disease patients refractory to oral iron treatment. *Nutrients* 2021; 13: 1770.

- luation and management of patients with inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017; 11: 19-32.
62. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan MA, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ Open Gastroenterol.* 2022; 9: e000759.
63. Fiorino G, Allocca M, Danese S. Anemia in Inflammatory Bowel: The opening of Pandora's Box? *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 1767-9.