

Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica

Advances in the diagnosis and treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia

Carlos S. Alvarado^{1,a}, Rommel Yanac-Avila^{2,b}, Evelyn Marron-Veria^{3,c}, José Málaga-Zenteno^{3,d}, Thomas V. Adamkiewicz^{4,e}

¹ Emory University School of Medicine, Division of Hematology- Oncology, Atlanta, Georgia, U.S.A.

² Servicio de Hematología, Hospital Alberto Sabogal Sologuren EsSalud. Callao, Perú.

³ Unidad de Hematología, Hospital Alberto Seguin Escobedo EsSalud. Arequipa, Perú.

⁴ Morehouse School of Medicine, Division of Hematology, Atlanta, Georgia, U.S.A.

^a Médico hematólogo, ORCID: 0000-0003-4121-8025

^b Médico hematólogo, ORCID: 0000-0001-8745-1610

^c Médico hematólogo, ORCID: 0000-0002-6888-045X

^d Médico hematólogo, ORCID: 0000-0002-5299-206X

^e Médico hematólogo, ORCID: 0000-0001-5830-9287

An Fac med. 2022;83(1):65-9. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.21721>.

Correspondencia:

Carlos S. Alvarado
calvara@emory.edu

Recibido: 1 de diciembre 2021

Aprobado: 27 de marzo 2022

Publicación en línea: 29 de marzo 2022

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento: Autofinanciado

Citar como: Alvarado C, Yanac-Avila R, Marron-Veria E, Málaga-Zenteno J, Adamkiewicz T. Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. An Fac med. 2022;83(1):65-9. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v83i1.21721>

Resumen

Deficiencia de hierro (DH) y anemia ferropénica (AF) continúan siendo problemas de salud de magnitud en el mundo y afectan especialmente a niños preescolares y mujeres embarazadas. Este artículo tiene como objetivos: a) Describir las pruebas de laboratorio diagnóstico de AF y los factores que influyen en los niveles de ferritina y otros biomarcadores del estado del hierro; b) Presentar avances en el metabolismo del hierro, i.e. el rol regulador esencial de la hepcidina en la absorción y utilización del hierro; c) Describir el impacto que estos avances han tenido en el diseño de investigaciones clínicas comparando la absorción del hierro asociada con esquemas de ingesta diaria versus días alternados; d) Describir las situaciones clínicas en las cuales hierro endovenoso está indicado como tratamiento secundario o de primera línea. Los conceptos y sugerencias expresados en este artículo están basados en literatura actualizada y la experiencia clínica de los autores.

Palabras clave: Deficiencia de Hierro; Anemia Ferropénica; Diagnóstico; Tratamiento (fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Iron deficiency (ID) and iron deficiency anemia (IDA) are still major health problems worldwide, affecting especially preschool children and pregnant women. The objectives of this article are: a) To describe the laboratory tests for diagnosing IDA and the factors that may influence results of the serum ferritin and the other iron biomarkers; b) To present advances in iron metabolism, i.e. the critical regulatory role of hepcidin in the absorption and utilization of iron; c) To describe the impact this new knowledge has had in the design of clinical investigations comparing the absorption of iron following oral supplementation given in consecutive days vs. alternate days schedules; and, d) To describe the clinical situations in which intravenous iron is indicated as secondary or first-line treatment. The concepts expressed and the suggestions made in this article are based on updated literature and the clinical experience of the authors.

Keywords: Iron Deficiency; Anemia, Iron-Deficiency; Diagnosis; Therapeutics (source: MeSH NLM).

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances económicos y tecnológicos la anemia continúa siendo un problema de salud pública de magnitud en el mundo. Un análisis de los datos reportados entre 1995 - 2011 por 190 países, mostraron una disminución de la prevalencia de anemia de 47 a 43 % en niños, de 43 a 38 % en mujeres embarazadas y de 33 a 29 % en mujeres no embarazadas. Aproximadamente la mitad de las anemias son causadas por deficiencia de hierro. Otras causas frecuentes de anemia son hemoglobinopatías (drepanocitosis, talasemias) y malaria⁽¹⁾.

En el Perú, la anemia es un problema de salud pública considerado grave especialmente en niños. La Encuesta Demográfica y de Salud Familiar, ENDES 2020, encontró una prevalencia de anemia promedio de 40 % en niños de 6 a 35 meses de edad, 20,9 % en mujeres de 15 a 49 años y 25,3 % en mujeres embarazadas⁽²⁾.

CONSIDERACIONES FISIOLÓGICAS

Un hombre adulto de 70 kg tiene aproximadamente 4 gramos (g) de hierro total en el organismo; 2,5 g circula como hemoglobina en los glóbulos rojos; cerca de 1 g (15 mg/kg) esta almacenado como ferritina y hemosiderina; 0,3 g están contenidos en la mioglobina y enzimas respiratorias, y aproximadamente 120 mg (3 % del total) circula ligado a la transferrina. Esta cantidad de hierro se mantiene constante a lo largo de la vida. El balance del hierro es posible mantener si hay equilibrio entre absorción y pérdidas obligatorias (gastrointestinales, piel y menstruales). Las pérdidas obligatorias diarias en hombres son de 1 mg y aproximadamente 1,3 – 1,5 mg en mujeres jóvenes. El 90 % de los requerimientos diarios son cubiertos por el Fe reciclado por los macrófagos del RES, 20-25 mg, de eritrocitos senescentes fagocitados (1 % del total)⁽³⁾.

La absorción del hierro ocurre en el duodeno distal y el yeyuno proximal, requiriendo para ello ser reducido a la forma ferrosa (Fe^{2+}). En figura 1 se muestra la absorción del Fe⁽⁴⁾. A través de la ferroportina (Fpn) el Fe gana acceso al líquido extracelular y la circulación donde se liga a la transferrina (Fe-Tfr) para

ser transportado a la médula ósea (eritroblastos) y otros tejidos para su utilización, y el Fe excedente es almacenado. La captación celular del Fe es a través de los receptores de la transferrina (Tfr).

Ferroportina y la Hepcidina

Ferroportina (Fpn) es la proteína “exportadora” de hierro y esta presente en las células que absorben (enterocitos) y almacenan hierro (hepatocitos y macrófagos). Su concentración es regulada intracelularmente por la proteína reguladora de hierro-2 (HIF2) y, sistémicamente, por la hormona hepcidina (Hep), de la cual es su receptor. Hepcidina es el regulador “maestro” del metabolismo del hierro, rol que ejerce vía degradación u obliteración de la ferroportina. Niveles elevados de Hep inhiben la absorción y utilización del hierro; y viceversa, niveles

bajos o ausentes de Hep facilitan ambos procesos⁽⁵⁾.

Hepcidina es principalmente producida en el hígado. Su síntesis es regulada por: a) cambios en niveles de hierro circulante y depósitos de hierro, i.e. en AF su síntesis es inhibida lo que permite mayor absorción y movilización del Fe; b) citoquinas inflamatorias – especialmente IL-6, potencian su síntesis⁽⁶⁾. Este es el principal factor patogénico de la anemia de inflamación (AI); y, c) la hormona eritropoyética (ERFE), producida por los eritroblastos en situaciones de “estrés eritropoyético”, i.e. hemorragias, hemólisis, hipoxia. ERFE inhibe la síntesis de hepcidina, lo cual potencia mayor absorción y rápida movilización del Fe necesarios para la síntesis de hemoglobina⁽⁷⁾. La figura 2 ilustra los factores involucrados en la síntesis de hepcidina⁽⁸⁾.

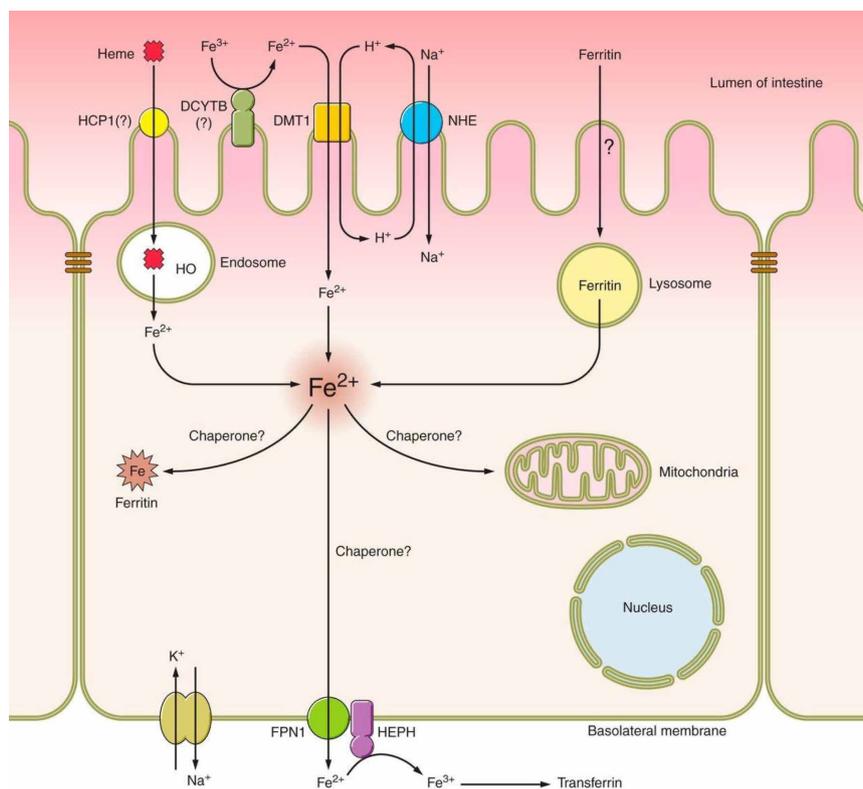


Figura 1. Mecanismo de absorción del hierro en el intestino delgado.

Ingreso del Heme- Fe^{2+} es por endocitosis; Fe es luego liberado del endosoma por la hemo oxigenasa (HO). No Heme- Fe^{3+} debe ser reducido por el citocromo b duodenal (DCYTB) lo cual es facilitado por vitamina C y su ingreso al interior del citoplasma es facilitado por el transportador de metales divalentes (DMT1). Fe^{2+} intracelular atraviesa la membrana basolateral del enterocito via ferroportina (FPN1), es oxidada por la hephaestina (HEPH) y ligada a la transferrina extracelular e intravascular para ser transportado a los tejidos para su utilización y almacenamiento.

Fuente: Gulec S. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2014; 307: G397-G409

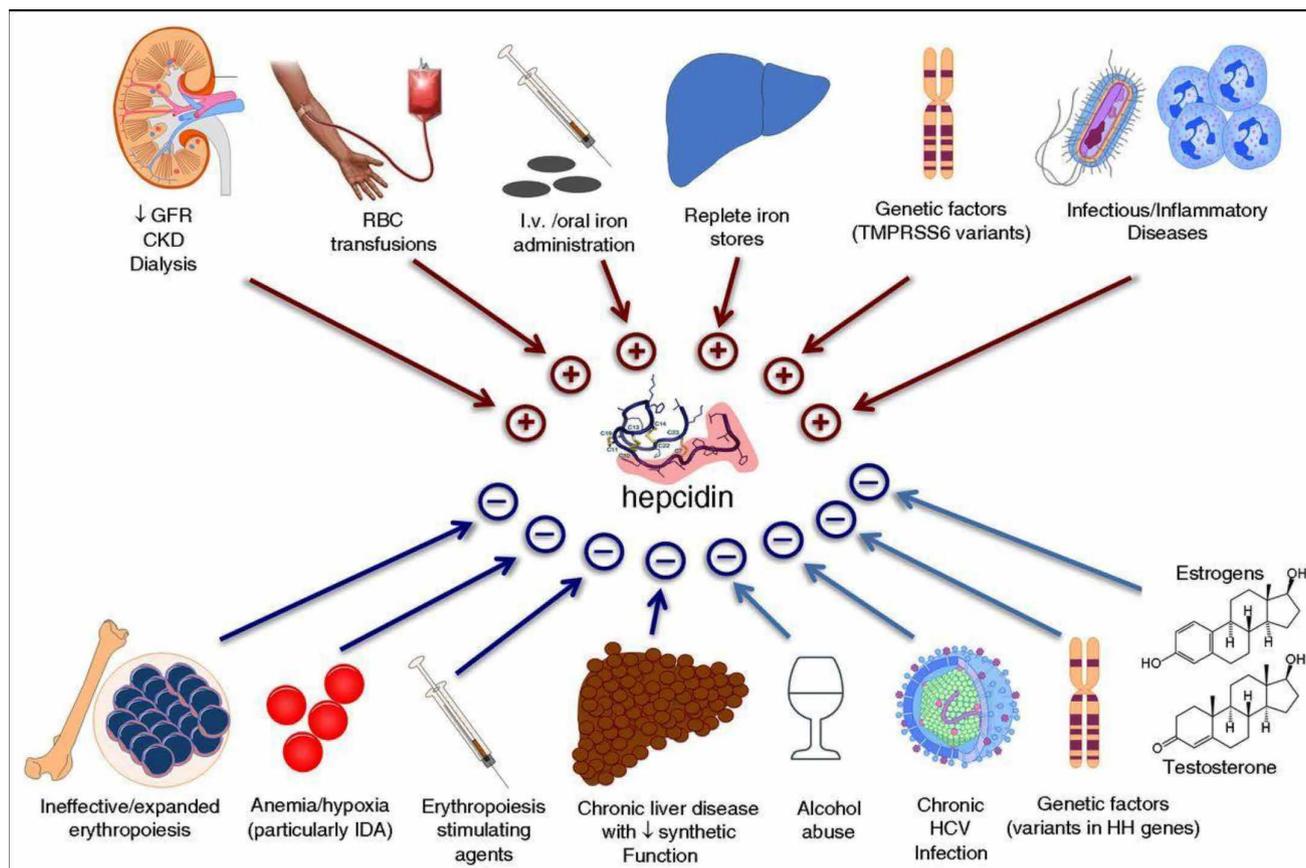


Figura 2. Condiciones que controlan la síntesis de hepcidina. GFR: Glomerular filtration rate; CKD: Chronic kidney disease; TMPRSS6 gene (encodes matriptase-3), mutaciones resultan en IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency): anemia ferropénica con niveles normales o elevados de hepcidina; HH: hemocromatosis hereditaria; IDA: Iron deficiency anemia; HCV: Hepatitis C virus; + : ↑ Hepcidina ; - : ↓ Hepcidina

Fuente: Girelli D y col. Blood. 2016;127(23): 2809- 2813.

Anemia, deficiencia de hierro (DH) y anemia ferropénica (AF)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia como concentración de hemoglobina (Hb) <13 g/dL en hombres, < 12 g/dL en mujeres no gestantes \geq 15 años y niños 12- 14 años, < 11,5 g/dL en niños 6-12 años, y < 11 g/dL en mujeres gestantes y niños 6- 59 meses de edad ⁽⁹⁾.

La fase más temprana de deficiencia de hierro (DH) es la depleción de los depósitos de hierro, que correlaciona con una disminución de la concentración de la ferritina sérica. Ferritina es una proteína almacenadora de hierro hueca: cada molécula puede captar hasta 4,500 moléculas de Fe. Su nivel no es influido por reciente ingesta de hierro. Es un reactante de fase aguda, i.e. su nivel se eleva en procesos inflamatorios de cualquier etio-

logía; daño hepatocelular también causa elevación de ferritina ⁽¹⁰⁾.

La OMS considera que ferritina sérica < 15 μ g/L en adultos y niños mayores de 5 años y < 12 μ g/L en niños menores de 5 años, sin comorbilidades, son diagnósticos de DH ⁽¹¹⁾. En el embarazo, en síndromes asociados con inflamación, el diagnóstico de DH requiere una ferritina de < 30 μ g/L; en insuficiencia cardíaca y enfermedad renal crónica < 100 μ g/L ⁽¹²⁾. Recientemente, Mei y col. ⁽¹³⁾, tras analizar datos de laboratorio de estudios nutricionales en 2569 niños y 7498 mujeres jóvenes no grávidas, concluyeron proponiendo diferentes niveles diagnósticos de ferritina sérica: < 20 μ g/L en niños y < 25 μ g/L en mujeres no gestantes.

Anemia ferropénica (AF) es la fase más avanzada de DH. Las pruebas de

laboratorio más utilizadas incluyen el hemograma, reticulocitos, hierro sérico, transferrina (TIBC) y saturación de la transferrina (SatT), receptores de transferrina solubles (sTfR), el índice de sTfR/log ferritina y la tinción Perl de hierro de la médula ósea. En presencia de niveles normales de ácido fólico y vitamina B12 y función hepática normal, AF es típicamente una anemia microcítica (VCM <80 fl en adultos, <71-78 en niños, de acuerdo con edad). Fe sérico está disminuido, así como también la saturación de la transferrina (SatT, normal 20- 45 %), i.e. < 15 % en adultos, < 10 % en niños, < 20 % en presencia de inflamación. Notar que el Fe puede estar disminuido secundario a inflamación/infección, o falsamente elevado debido a reciente ingesta de Fe; el nivel de SatT disminuye con inflamación, edad avanzada y desnutrición. La tinción

de Fe en medula ósea detecta hemosiderina en eritroblastos y macrófagos; como la ferritina, evalúa los depósitos de Fe, pero es una prueba invasiva y costosa⁽¹⁴⁾. La prueba de sTfR (receptores de transferrina soluble) está elevada en AF, pero su nivel no es afectado por inflamación o enfermedad crónica. Se ha propuesto utilizarla para el diagnóstico diferencial o concurrente de AF y AI. Un metaanálisis de 10 estudios sobre sTfR en pacientes con estas condiciones, encontró una sensibilidad y especificidad de 86% y 75%, respectivamente⁽¹⁵⁾. El índice de STfR/log ferritina provee un estimado más preciso de la cantidad de hierro en el organismo.

Factores de riesgo y causas de anemia ferropénica

Mujeres en edad reproductiva, lactantes, niños preescolares y adolescentes son propensos a AF debido a requerimientos elevados. Atletas profesionales e individuos con obesidad también son propensos a ferropenia debido a hepcidinemia⁽¹⁶⁾.

Investigación de la etiología de AF es fundamental para orientar el tratamiento. Las causas de AF son básicamente dos: 1) Ingesta insuficiente de Fe, que puede resultar de nutrición deficiente o malabsorción del hierro, secundaria a cirugía bariátrica, enfermedad celíaca, gastritis autoinmune o atrófica debido a *Helicobacter pylori* (de alta prevalencia en el Perú) y otras causas; 2) Pérdidas de sangre anormales, gastrointestinal, uterino y, raramente, urinaria (hemólisis intravascular con hemoglobinuria crónica) son la etiología más común en AF^(17,18). En nuestro país, causas adicionales de AF a considerar son parasitosis intestinales especialmente anquilostoma duodenal, malaria, e infecciones gastrointestinales.

Prevención de deficiencia de hierro y anemia ferropénica

Las normas técnicas de Ministerio de Salud del Perú recomiendan el siguiente esquema preventivo: a) En mujeres gestantes, suplementos de hierro 60 mg/día + ácido fólico 400 µg/día, a partir de la 14 semana de gestación hasta 1 mes después del parto; b) En niños, suplementos de hierro (2mg/kg/día) comenzando al mes de edad en lactantes nacidos prema-

turamente, y a los 4 meses en los nacidos a término⁽¹⁹⁾.

Tratamiento de anemia ferropénica

Es aconsejable administrar el Fe vía oral temprano en la mañana, cuando el nivel de hepcidina es más bajo, y en ayunas porque el pH ácido del jugo gástrico favorece su reducción a Fe²⁺. Se recomienda evitar tomar el hierro con té, café, cereales, leche dado que inhiben la absorción del Fe. Algunos investigadores recomiendan tomar Fe con vitamina C⁽²⁰⁾, pero un estudio prospectivo y aleatorizado (SO4Fe vs. SO4Fe + Vitamina C) en 440 pacientes adultos, no demostró diferencias en los niveles de Hb y ferritina 12 semanas postratamiento entre ambos grupos de pacientes⁽²¹⁾.

a. Tratamiento por vía oral

La meta del tratamiento es corregir la anemia y restaurar los depósitos de hierro. El tratamiento estándar consiste en Fe por vía oral (VO) en forma de sales de sulfato, gluconato, ascorbato, o fumarato. El sulfato ferroso (SO4 Fe) tiene mejor absorción, es el más barato y está ampliamente disponible. Un esquema de tratamiento tradicional es 1 tableta de SO4Fe 325 mg (65 mg Fe elemental) 2-3 veces/día por 3-4 meses; y, en niños, 3-6 mg/kg/día de Fe elemental, dividido en 2-3 dosis. Varios estudios han mostrado una alta incidencia de síntomas gastrointestinales (GI) desagradables secundarios (malestar epigástrico, sabor metálico, náuseas, estreñimiento), que pueden conducir a falta de adherencia al tratamiento.

En casos de intolerancia GI, se ha propuesto el uso de gluconato ferroso que tiene menor toxicidad, o el uso de dosis pequeñas una vez al día. En ancianos y mujeres embarazadas el uso de 15 y 50 mg/día demostraron la misma eficacia que la dosificación doble⁽²⁰⁾. Otras opciones terapéuticas serían el uso de Fe oral en días alternados o el uso de Fe por vía endovenosa.

Respecto a investigaciones sobre esquemas de tratamiento con Fe VO en días alternados, en un estudio en mu-

jes jóvenes con DH, pero sin anemia, Moretti y col.⁽²²⁾ demostraron que dosis de SO4Fe de 60 mg, o más altas, resultaron en rápido y significativo incremento de la hepcidina por más de 24 hr y menor absorción del hierro administrado 8 horas después o al día siguiente. Un estudio de seguimiento⁽²³⁾ en 19 mujeres con anemia ferropénica tratadas con 100 y 200 mg de SO4Fe en días consecutivos vs. días alternados (interdiarios), encontró que la fracción de absorción del Fe fue 40-50% mayor con las dosificaciones alternadas.

Tratamiento con hierro endovenoso (EV)

Actualmente, la aplicación de hierro EV es considerada una adecuada opción terapéutica en las siguientes situaciones clínicas:

- 1) Intolerancia GI que conduce a falta de adherencia al tratamiento, y en la cual dosis y esquemas de tratamiento VO alternativos no dieron resultados
- 2) AF refractaria al tratamiento, i.e. malabsorción de Fe, poscirugía bariátrica
- 3) Sangrado GI o uterino que excede la ingesta de Fe VO
- 4) Enfermedad renal crónica requiriendo hemodiálisis y eritropoyetina. Ferropenia en estos pacientes es multifactorial, i.e. pérdida de sangre crónica, absorción deficiente debido a hepcidinemia⁽²⁴⁾
- 5) Enfermedad inflamatoria del intestino con anemia persistente a pesar de Fe por VO, o durante exacerbaciones de la enfermedad – cuando la absorción de hierro es deficiente⁽²⁵⁾
- 6) En el 2do. y 3er trimestre del embarazo, en casos de intolerancia gastrointestinal, malabsorción, AF con Hb <10 g/dL diagnosticada a las 34 semana de gestación⁽²⁶⁾
- 7) Insuficiencia cardíaca (IC) asociada con DH; esta contribuye a la disfunción miocárdica, calidad de vida pobre y mayor mortalidad. La Sociedad Cardiovascular de Canadá recomienda el uso de hierro EV en pacientes con IC con fracción de eyección disminuida y DH⁽²⁷⁾

Las preparaciones de Fe EV que han sido aprobadas por la Federal Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos incluyen Fe-gluconato, Fe- sucrosa, Fe- dextrano de bajo peso molecular, Ferumoxylol, Ferric carboximaltosa y Fe Isomaltosado ⁽²⁸⁾. Un metaanálisis de la toxicidad de hierro EV reportados en 103 estudios aleatorizados (Fe EV vs. Fe VO vs. placebo, n= 10 390 pacientes) concluyó que la toxicidad de Fe EV era comparable a la del Fe VO; se observaron reacciones infusionales en 37 pacientes ⁽²⁹⁾.

El tratamiento con Fe endovenoso es factible en hospitales o clínicas de mediana complejidad que cuentan con infraestructura para el monitoreo de la función cardio-respiratoria y personal con experiencia en el manejo de potenciales reacciones adversas ⁽³⁰⁾.

CONCLUSIONES

Los avances en el rol regulador del metabolismo del hierro de la hepcidina y los factores que controlan su síntesis han permitido esclarecer la etiopatogenia de la DH en varias condiciones clínicas y constituyen la base de nuevos esquemas y modalidades de tratamiento. El hierro administrado VO es el tratamiento de primera línea de AF, pero efectos colaterales GI y no adherencia al tratamiento son frecuentes. El Fe VO en días alternados tiene mejor absorción y menor toxicidad GI y, consecuentemente, podría ser una modalidad alternativa al esquema tradicional. Alternativamente, en casos de intolerancia GI y otras situaciones clínicas descritas líneas arriba, el hierro EV puede ofrecerse a los pacientes como tratamiento secundario o de primera línea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stevens GA, Finucane MM, De-Rigil LM, y col. Global, regional, and national trends in haemoglobin

concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995- 2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Global Health*. 2013;1(1):e16- e25.

2. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Encuesta Demográfica y de Salud Familiar ENDES 2020, Lima. https://www.inei.gob.pe/media/Menu-Recurso/publicaciones_digitales/Est/Lib1656/index1.htm
3. Conrad ME, Umbriel JN. Pathways of iron absorption. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. 2002;29(3): 336-355.
4. Gulec S, Anderson GJ, Collins JF. Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2014;307: G397-G409.
5. Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, y col. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*. 2004;306(5704): 2090-2093.
6. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest*. 2002;110: 1037-1044.
7. Kautz L, Jung G, Valore V, y col. Identification of erythroid regulator of iron metabolism. *Nature Genetics*. 2014; 46: 678- 684.
8. Girelli D, Nemeth E, and Swinkles DW. Hcpidin in the evaluation of iron disorders. *Blood*. 2016;127(23): 2809-13.
9. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Vitamin and Mineral Nutrition Information System*. Geneva, World Health Organization, 2011. WHO/NMH/NHD/MNM/11.1. <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf> (accessed October 2021)
10. Guyatt GH, Oxman AD, Ali M y col. Laboratory diagnosis of iron deficiency anemia. *J Gen Intern Med*. 1992; 7: 145-153
11. World Health Organization. (2020) WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331505>.
12. Fedorowicz Z, Aird W, Aisenberg GM. In collaboration with the American College of Physicians. *Iron Deficiency Anemia*. Dynamed Plus, 2021.
13. Mei Z, Ado OY, Jeffers ME, y col. Physiologically based serum ferritin thresholds for iron deficiency in children and non-pregnant women: a US National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) serial cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2021; 8 (8): e572- e582.
14. De Loughery TG. Microcytic anemias. *N Engl J Med* 2014; 371 (14): 1324-31
15. Infusino I, Braga F, Dolci A, y col. Soluble Transferrin Receptor (sTfR) and Soluble Transferrin Receptor/ log Ferritin Index in the Diagnosis of Iron- Deficiency

Anemia. *A Meta-Analysis*. *J Clin Path*. 2012; 138: 642-49.

16. Camaschela C. Iron deficiency anemia. *Blood*. 2019; 133 (1): 30-39.
17. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, y col. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016; 387: 907- 19.
18. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB, and the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut*. 2012; 60: 1309.
19. Norma técnica Para el Manejo Terapéutico y Preventivo de la Anemia en Niños, Adolescentes, Mujeres Gestantes y puérperas. Ministerio de Salud del Perú (MINSA), 2017
20. De Loughery TG. Iron deficiency anemia. *Med Clin North Amer*. 2017; 101 (27):319-332.
21. Li N, Zhao G, Wu G, y col. The Efficacy and Safety of Vitamin C for Iron Supplementation in Adult Patients with Iron Deficiency Anemia. *A Randomized Clinical Trial*. *JAMA Ntwk Open*. 2020; 3 (11): e2023644.
22. Moretti D, Goede J, Zeder C, y col. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood*. 2015;126(17): 1981- 1989.
23. Stoffel NU, Zeder C, Brittenham GM, y col. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. *Haematologica*. 2020; 195(5): 1232-39.
24. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, y col. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia of CKD: An Updated Systematic Review and a Meta-analysis. *Am J Kidney D*. 2016;68(5): 677- 690.
25. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, y col. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94 (23): e963.
26. Pavord S, Daru J, Prasanna N, y col, on behalf of the BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Brit J Haematol*. 2020; 188: 819- 830.
27. Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, y col. 2017 Comprehensive Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of congestive heart failure. *Can J Cardiol*. 2017; 33 (9110): 1342-1433.
28. Auerbach M, Gafter-Gvili N, Macdougall IC. Intravenous iron: A framework for changing the management of iron deficiency anemia. *Lancet Haematol*. 2020;7: 2342-2350.
29. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici M, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2015; 90:12-23.
30. Rampton DF, Folkersen J, Szebeny J, y col. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: Guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014; 99 (11): 1671- 1678.