

PUNTO DE VISTA

Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal

F. de la Morena y J. P. Gisbert¹

Sección de Aparato Digestivo. Hospital Infanta Cristina. Parla. ¹Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD). Madrid

RESUMEN

La anemia es una de las complicaciones más comunes de la enfermedad inflamatoria intestinal. La alta frecuencia de valores bajos de hemoglobina en estos enfermos provoca en muchas ocasiones una infravaloración por parte del médico de esta circunstancia, lo que se traduce en la falta de un tratamiento eficaz. Por otro lado, el carácter complejo de los mecanismos de producción de la anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal con frecuencia plantea dudas acerca del tratamiento más adecuado. La identificación correcta de los pacientes con anemia así como la instauración del tratamiento más idóneo serán los dos pilares fundamentales para la mejoría de la calidad de vida de los enfermos. El uso correcto de los suplementos de hierro y las nuevas formulaciones de hierro parenteral, con o sin eritropoyetina asociada, han revolucionado nuestro abordaje de esta complicación evolutiva de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Palabras clave: Anemia. Enfermedad inflamatoria intestinal. Déficit de hierro.

ABSTRACT

Anemia is a most common complication of inflammatory bowel disease. A high frequency of low hemoglobin values in these patients often leads physicians to subestimate this condition, which translates into ineffective treatment. On the other hand, the complex nature of anemia-inducing mechanisms in inflammatory bowel disease frequently raises doubt about the most appropriate therapy. A correct identification of patients with anemia, and adequate therapy are the essential pillars for improved quality of life. The right use of iron supplementation, and novel parenteral iron formulations, either with or without associated erythropoietin, have revolutionized our approach of this complication in the course of inflammatory bowel disease.

Key words: Anemia. Inflammatory bowel disease. Iron deficiency.

De la Morena F, Gisbert JP. Anemia y enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Enferm Dig 2008; 100: 285-293.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por la afección del aparato digestivo y frecuentemente de otros órganos y sistemas. Por este motivo, podemos dividir el espectro sintomático de tal entidad en dos grandes grupos: la patología propiamente digestiva y las manifestaciones extraintestinales, dentro de las cuales se incluye de forma muy prevalente la anemia.

Comparada con otras complicaciones, la anemia ha recibido históricamente una escasa atención por parte de los

gastroenterólogos (1,2). El insuficiente control de los pacientes con dicha complicación ha conllevado un empeoramiento de su calidad de vida (3,4). Además, la falta de estrategias adecuadas en el tratamiento de la anemia ha tenido como consecuencia un aumento de la morbilidad asociada a esta entidad (5,6). Esto puede traducirse en un aumento de los requerimientos transfusionales de los pacientes, de la necesidad de ingreso para su tratamiento y del aumento de su estancia media hospitalaria.

En la presente revisión se abordarán los aspectos más relevantes sobre etiología, diagnóstico y tratamiento de la anemia en la EII. La búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de la base de datos Medline en septiembre de 2007, introduciendo como parámetros de búsqueda las palabras clave: *inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerative colitis y anemia, anaemia, iron, ferritin*.

Recibido: 22-11-07.
Aceptado: 29-11-07.

Correspondencia: Felipe de la Morena López. C/ Infanta María, 9, 3º 7. 28050 Madrid. e-mail: felipe_de_la_morena@hotmail.com

DEFINICIÓN E IMPLICACIONES DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Según la Organización Mundial de la Salud, la anemia se define como la condición patológica alcanzada cuando las cifras de hemoglobina en sangre descienden por debajo de 13 g/dl en el varón y 12 g/dl en la mujer adulta (7). Clínicamente este descenso se traduce en síntomas tales como fatiga, intolerancia al ejercicio, cefalea, disnea, taquicardia, náuseas, anorexia, pérdida de peso y de la libido, vértigo, tinnitus, disminución de la capacidad cognitiva y de atención del paciente.

En la EII la anemia ha cobrado un protagonismo muy relevante en los últimos diez años y de la creencia de ser un proceso inherente a la propia enfermedad ha pasado a considerarse una entidad con rasgos propios, bien definida y parcialmente dependiente de su proceso de base (8). El mejor conocimiento de los mecanismos productores de la anemia ha permitido diseñar estrategias específicas para su tratamiento.

Las causas más importantes de ferropenia de forma global son la malnutrición, la parasitosis, las pérdidas ginecológicas y digestivas (estas últimas son las más frecuentes en los países desarrollados). En condiciones normales la dieta aporta una media de 15-30 mg/día de hierro elemental, absorbiéndose en el intestino sólo el 5-10% (1-3 mg/día). Existe un mecanismo de contrarregulación que aumenta o disminuye la absorción del hierro en función de parámetros tales como el estado de los depósitos sistémicos, las necesidades hematopoyéticas o su concentración en la dieta. La homeostasis del metabolismo del hierro evita situaciones de sobrecarga férrica o de balances repetidamente negativos. Este control se realiza a través de un aumento o disminución de la capacidad de absorción del hierro por parte del enterocito y un aumento o disminución de su liberación de los depósitos.

Una vez superado el umbral de absorción y deplecionadas las reservas de hierro, el sistema hematopoyético se verá "sobrepasado" por las pérdidas patológicas, produciéndose un descenso de los niveles de hemoglobina sérica. Así, las pérdidas hemáticas crónicas e insensibles son la causa más importante de anemia en la EII (9). La intensidad de dicha anemia (se considera por consenso como "grave" a partir de 10 g/dl) y la velocidad de instauración de la misma determinarán el espectro sintomático de cada paciente de forma individual (1).

Las pérdidas digestivas no son la única causa de anemia en los pacientes con EII. A ellas hay que sumar la acción de factores proinflamatorios (citoquinas características de los periodos de actividad de la propia enfermedad) que al influir sobre los precursores de la médula ósea producirán el fallo de la misma, ocasionando la aparición de un perfil de anemia de "trastornos crónicos" (10). Así, en función del metabolismo del hierro, la anemia se puede presentar como un déficit real del mismo o como una mala utilización del disponible. Existen otros factores a considerar en pacientes con EII y anemia, como son la

malabsorción, la presencia de resecciones intestinales, la malnutrición, el empleo de fármacos como los 5-aminosalicilatos o los derivados tiopurínicos (azatioprina o 6-mercaptopurina) y la anemia hemolítica. La coexistencia de varios factores en el mismo paciente no es excepcional.

La prevalencia de anemia en pacientes con EII no se conoce con exactitud, pero se considera una de las complicaciones más comunes. Wilson y cols. (11) estiman que entre un 10 y un 73% de pacientes ambulatorios y de un 30 a un 70% de los hospitalizados con enfermedad de Crohn padecen anemia. En el mismo estudio, en pacientes con colitis ulcerosa la prevalencia osciló en pacientes ambulatorios entre el 9-37% y en ingresados ascendió hasta el 54%. En ambos subgrupos, hasta el 31% de los enfermos presentaban cifras de hemoglobina que harían clasificar a la anemia como "grave" (< 10 g/dl). Los mencionados autores destacan la elevada proporción de pacientes con anemia sin un tratamiento específico. En una revisión sistemática más reciente, que incluía principalmente a pacientes con enfermedad de Crohn, se obtienen prevalencias similares (entre el 6 y el 74%) (5).

La anemia se asocia con una disminución de la calidad de vida de los pacientes, encontrándose en la mayor parte de ellos una relación proporcional entre la caída de la hemoglobina y el deterioro de sus capacidades laborales y cognitivas (11,12). En el estudio de Wells y cols. (4) el tratamiento con hierro oral o intravenoso se siguió de una mejoría en los parámetros de los cuestionarios de calidad de vida (IBDQ/SF36), con una correlación lineal y significativa con la cifra de hemoglobina alcanzada. De forma similar, otros autores encuentran la misma asociación (2,3,13,14).

Vijverman y cols. (15) describieron las características básicas de la anemia en dos cohortes de pacientes diagnosticados de EII con diez años de diferencia. Los resultados mostraron que, mientras la prevalencia global de anemia había disminuido, las características (ferropenia y trastorno crónico) y la frecuencia de anemia "grave" no se habían modificado. Los autores concluyen que el mayor reconocimiento de la importancia de la anemia en estos pacientes, así como el uso de fármacos más potentes para el control de la misma, han permitido un descenso en la incidencia de anemias "leves", pero continúa existiendo un insuficiente control de los casos de anemias "graves".

MECANISMOS PRODUCTORES DE ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y PARÁMETROS INDICADORES SÉRICOS

Podemos considerar que la anemia en los pacientes con EII presenta en la mayoría de los casos un carácter multifactorial (16). No obstante, con fines didácticos analizaremos por separado los diferentes mecanismos.

Déficit de hierro

El déficit de hierro es debido principalmente a las pérdidas hemorrágicas mantenidas y en la mayoría de los casos desapercibidas, por la inflamación y disrupción permanente de la barrera mucosa intestinal. Las pérdidas hemáticas, y no la malabsorción de hierro, serán la causa más frecuente de ferropenia en la EII (17).

El hierro se absorbe fundamentalmente en el duodeno y yeyuno proximal a través de la membrana apical y basolateral del enterocito. Una vez internalizado, el transporte a las células hematopoyéticas será realizado por proteínas, principalmente por la transferrina. Esta proteína, con una saturación media en condiciones normales del 30-40% de su capacidad de fijación, conducirá el hierro a los precursores hematopoyéticos y a los depósitos del sistema reticuloendotelial. En los macrófagos y en las células dendríticas el hierro se acumulará en forma de ferritina, siendo este por lo tanto el marcador más fiable del estado de sus depósitos sistémicos en ausencia de inflamación (18). Por otro lado, la ferritina es un reactante de fase aguda en situaciones proinflamatorias, por lo que el aumento de sus valores en estas circunstancias puede no reflejar un estado de ferropenia real (19). La incorporación celular de la transferrina se realizará a partir de un receptor específico de transferrina (TfR), cuya expresión se verá finalmente regulada a nivel transcripcional intracelular por señales de retroalimentación, aumentando su expresión en condiciones de ferropenia "celular" (20,21). De hecho, su forma truncada de detección sérica, el receptor soluble de transferrina (sTfR), se considera hoy día el parámetro más fiable para la detección de ferropenia en enfermedades inflamatorias crónicas (8,22). Así, su aumento indica un estado de deficiencia de hierro y un alto nivel de eritropoyesis intramedular (23). A este respecto, Guagnozzi y cols. (24) proponen como parámetro más válido para el diagnóstico de ferropenia el cociente entre el sTfR y el logaritmo de la ferritina sérica, con un punto de corte de 1,5 en pacientes sin patología inflamatoria subyacente y menor de 0,8 en condiciones de inflamación aguda (elevación de proteína C reactiva superior a 5 mg/l). Debido a que la determinación de sTfR no se realiza de forma rutinaria por la mayor parte de centros, los autores (al correlacionar los valores séricos de sTfR con las cifras de ferritina en los mismos pacientes) proponen, como punto óptimo para el diagnóstico de ferropenia en pacientes con EII, un valor de ferritina menor a 28 ng/ml. Los valores serológicos para el diagnóstico de ferropenia en pacientes con EII se verán así modificados por las condiciones de inflamación aguda propias de esta entidad (25).

La hemoglobinización sólo tendrá lugar en presencia de niveles adecuados de hierro intracelular (26). La escasez de hierro, junto a los niveles aumentados de eritropoyetina sistémica en presencia de anemia ferropénica, llevarán a una situación de eritropoyesis ineficaz y a la producción de hematíes microcíticos e hipocrómicos, de tamaño variable, que terminarán de definir las características principales de la anemia por déficit de hierro (9).

Anemia de trastornos crónicos

Este mecanismo es el segundo más frecuente en la anemia de la EII, coexistiendo a menudo con el déficit de hierro. La anemia de trastornos crónicos es consecuencia de la mala utilización del hierro disponible por los precursores hematopoyéticos, en presencia de una cantidad de hierro total normal o elevada. Esto es así debido a que el hierro acumulado en los depósitos no puede movilizarse hacia los precursores medulares por la interacción de citoquinas como la interleuquina-6 (IL-6), que impide la unión del hierro a su transportador plasmático (transferrina). Además, la IL-6 ha demostrado un papel en el bloqueo de la absorción intestinal del hierro (27-29). Reactantes de fase como la alfa₁ antitripsina y la IL-1 bloquean la incorporación de la transferrina en los precursores eritroides al inhibir la transcripción de sus receptores específicos (TfR) (30). Esto explicará los niveles bajos de la forma soluble de este tipo de receptor (sTfR) en la anemia de trastornos crónicos. Por otro lado, en las células dendríticas y en los macrófagos la captación de hierro no se ve alterada, existiendo de esta manera niveles de hierro adecuados en los depósitos.

De forma adicional, diversas citoquinas proinflamatorias, presentes de manera habitual en la EII, pueden afectar la eritropoyesis. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa) y los interferones tipo I y II bloquean a los CFU-e (*colony forming unit-erithroid*) y BFU-e (*burst forming unit-erithroid*) y acortan la semivida del hematíe (10). El interferón gamma parece ser el factor más potente al actuar sobre el CFU-e, inhibiendo su capacidad diferenciadora y replicativa de forma completa (31). El óxido nítrico, por su parte, no sólo inhibe al progenitor eritroide sino que además bloquea la síntesis del grupo hemo (32).

Los niveles de eritropoyetina en la anemia de trastornos crónicos están "inadecuadamente" bajos para los niveles de hemoglobina sérica (33). Las citoquinas IL-6, TNF alfa e IL-1 influyen de forma negativa sobre la producción renal de eritropoyetina (34). Además, citoquinas como el interferón gamma hacen que la respuesta de los precursores a la eritropoyetina sea de menor intensidad, tal y como se ha demostrado estudios *in vitro* (31).

En la tabla I se muestran las diferencias principales a nivel bioquímico entre la anemia de trastornos crónicos y la ferropénica, las etiologías más comunes de la anemia en los pacientes con EII.

Tabla I. Alteraciones bioquímicas en el diagnóstico diferencial entre anemia ferropénica y por trastorno crónico

	VCM, HCM	Hierro sérico	Capacidad de fijación de transferrina	Ferritina sérica	Depósitos medulares de hierro	sTfR
Déficit de hierro	↓	↓	↑	↓	↓	↑
Trastorno crónico	N ó ↓	↓	↓	N ó ↑	N ó ↑	↓

N: normal; ↓: reducido; ↑: elevado; VCM: volumen corpuscular medio; HCM: hemoglobina corpuscular media; sTfR: receptor soluble de transferrina.

Déficit vitamínicos

Los déficits de vitamina B₁₂ y ácido fólico se presentan como causa de anemia con un perfil macrocítico de los hematíes. Sólo en las afectaciones inflamatorias extensas, en la enteritis de Crohn o en las resecciones de intestino delgado son previsible defectos carenciales vitamínicos o de hierro por componente malabsortivo (5). El ácido fólico se absorbe, como el hierro, en el duodeno y el yeyuno. Las causas más frecuentes de carencia de folato en la EII son la malnutrición y los casos de interacción medicamentosa (metotrexato, sulfasalazina) y sólo excepcionalmente la causa principal será su malabsorción.

La absorción de vitamina B₁₂ requiere la presencia de dos factores: el primero es la existencia del factor intrínseco producido en el estómago y el segundo es la preservación de una mucosa indemne en el íleon distal. Procesos inflamatorios a este nivel, típicamente la ileítis de Crohn o la resección quirúrgica que implique este segmento intestinal, tendrán como consecuencia un estado carencial de vitamina B₁₂. En estas situaciones son necesarios controles analíticos periódicos y, en caso de déficit vitamínico, suplementos específicos por vía parenteral (35).

Anemia por toxicidad medicamentosa

Con frecuencia se emplean en la EII fármacos para el control de la actividad inflamatoria que presentan efectos secundarios medulares. La sulfasalazina, y en general los 5-ASA, se han relacionado con casos de anemia hemolítica, déficit de folato y aplasia medular (36). Por su parte, la azatioprina y su derivado la 6-mercaptopurina presentan un efecto mielotóxico directo (37-39). Se ha barajado la utilidad de la determinación de forma sistemática de la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en previsión de este fenómeno, obteniendo resultados controvertidos (40). El acúmulo intracelular de metabolitos intermedios, resultado de la baja actividad de esta enzima, se asocia a un aumento de efectos adversos producidos por la medicación. Así, en pacientes con niveles bajos de actividad enzimática de TPMT, lo cual representa hasta el 0,5% de la población (41), estaría contraindicado iniciar el tratamiento. Por otro lado, una actividad normal de TPMT no exime al clínico del control periódico analítico del paciente, debido a que estos enfermos también pueden presentar efectos adversos medulares de forma ocasional. Es importante recordar que un aumento del volumen corpuscular medio del hematíe es comúnmente observado en pacientes que toman estos fármacos, lo cual puede "enmascarar" el perfil microcítico propio de estados de ferropenia subyacentes (5,42).

Anemia hemolítica

Se han publicado varios casos de anemia hemolítica (43,44) relacionados con la EII desde que Lorber y cols.

(45) realizaran una primera observación en 1955. Se estima una prevalencia de Coombs positivos del 1,9% en los enfermos con EII, aunque aparecerán parámetros de hemólisis únicamente en el 1,7% de ellos (46). La aparición de anemia hemolítica es más común en pacientes afectados de colitis ulcerosa que en aquellos con enfermedad de Crohn. Se cree que la reactividad cruzada entre antígenos de la superficie del colonocito y de los hematíes es la causa principal de este fenómeno (47). El curso de la hemólisis parece independiente de la afectación intestinal, pudiendo preceder en el tiempo a la aparición de los síntomas digestivos (43). En su tratamiento se utilizan los esteroides como primera opción, seguido de los inmunosupresores. En caso de fracaso del tratamiento anterior y hemólisis grave se planteará la colectomía con o sin esplenectomía asociada (48).

Circunstancias excepcionales

El déficit de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa, la talasemia, la anemia perniciosa por afectación gástrica de la enfermedad de Crohn (49), la hepatopatía relacionada con la EII, la malabsorción por sobrecrecimiento bacteriano o los síndromes mielodisplásicos son causas infrecuentes de anemia en la EII.

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El control de la anemia en los pacientes con EII y la recuperación de la misma tendrá una repercusión positiva en los índices de calidad de vida (50). Nuestro objetivo deberá ser conseguir cifras de hemoglobina mayores de 13 g/dl en el varón y de 12 g/dl en la mujer. En el ámbito de la EII se define la anemia como "grave" si la cifra de hemoglobina es inferior a 10 g/dl. En esta situación se pueden adoptar actitudes terapéuticas iniciales más "agresivas" como veremos más adelante. Una vez instaurado un régimen de tratamiento definiremos tres tipos de respuesta: *la óptima*, con un aumento de la hemoglobina mayor a 2 g/dl; *la parcial*, con elevación de hemoglobina entre 1 y 1,9 g/dl; y *la ausencia* de respuesta con cifras menores de 1 g/dl (1).

Sólo de un control adecuado de la inflamación ha de partir el resto de iniciativas enfocadas al manejo de la anemia (5). Si la actividad de la enfermedad no se controla de forma adecuada, el tratamiento de esta complicación resultará mucho más difícil (5,51,52).

Para el control de la anemia en la EII se han empleado tres clases de fármacos: el hierro oral, el hierro parenteral y la eritropoyetina (53).

Hierro oral

Los suplementos de hierro oral han sido clásicamente los fármacos de primera elección en el tratamiento de la

anemia ferropénica en enfermos con EII (5). Las sales de hierro (fumarato, sulfato o gluconato) son las formulaciones que aportan una mayor cantidad de hierro absorbible por la mucosa intestinal (54). Sus presentaciones comerciales aportan mayores cantidades de hierro que la capacidad umbral máxima de absorción del mismo, por lo que un aumento de la dosis administrada por vía oral no repercutirá en una mayor asimilación (55-57).

La respuesta al hierro enteral se ha definido habitualmente como lenta y variable. Schröder y cols. (13) encontraron respuestas más lentas en la recuperación de los depósitos de ferritina en pacientes que recibían hierro oral que en aquellos tratados con hierro parenteral. Sin embargo, en el mismo estudio, la velocidad de recuperación de la hemoglobina en pacientes que respondieron de forma adecuada a hierro oral no fue menor que en los enfermos tratados con hierro intravenoso. Por consiguiente, debido al distinto perfil coste-beneficio de ambos tratamientos, se hace imprescindible definir las características que han de reunir los pacientes candidatos a recibir uno u otro. En el caso de que la respuesta al hierro oral sea parcial o ausente, o este no sea bien tolerado, el hierro parenteral es una alternativa razonable por su eficacia en estas situaciones (4,51,58).

Una de las diferencias más relevantes entre estas dos vías de administración viene dada por la distinta tolerancia ante ambas. La incorporación del hierro sacarosa, con un perfil de mayor seguridad respecto a formulaciones previas parenterales, le ha permitido destacar por una mejor tolerancia frente a las presentaciones por vía oral (13).

Silva y cols. (59) estudiaron la tolerancia al hierro oral entre pacientes con EII y sin ella, no encontrando una mayor incidencia de efectos adversos entre pacientes de ambos grupos. En este estudio se analizaron también los parámetros de actividad inflamatoria en pacientes con EII que tomaban hierro oral, obteniendo como resultado un empeoramiento de la actividad clínica en el subgrupo de pacientes con colitis ulcerosa (6%) pero no en pacientes con enfermedad de Crohn. Los autores destacan que en ningún caso se encontró un aumento de actividad en cuanto a los índices endoscópicos, histológicos, serológicos, o en la producción mucosa de metabolitos reactivos de oxígeno, ni un descenso en los niveles de antioxidantes séricos. La reagudización sintomática reflejada en pacientes con colitis ulcerosa en este artículo no parece ser exclusiva de esta entidad, ya que el mismo autor describió en un estudio retrospectivo la reagudización de pacientes con enfermedad de Crohn en tratamiento con hierro oral (60).

El papel del hierro oral como oxidante de la mucosa intestinal y su posible vinculación en la reagudización de la EII han sido analizados por Erichsen y cols. (61-63). Los autores demostraron que, tras una semana de suplementar con sales de hierro a 10 pacientes con enfermedad de Crohn y a 10 controles sanos, se producía un descenso más acusado en los niveles de antioxidantes séricos (glutathione y cisteína reducida) en los primeros. A su vez, se

registró un aumento de los índices de actividad inflamatoria respecto a los basales. Este hecho sugiere un cierto efecto prooxidante del hierro a nivel local y sistémico, aunque el aumento de actividad inflamatoria secundaria a su administración sigue siendo un aspecto controvertido. De hecho, estudios con un número mayor de pacientes y con periodos de observación más prolongados no encuentran una asociación significativa (59,60).

Hierro parenteral

La administración de hierro en su forma parenteral evita muchos de los problemas asociados a la ingesta del mismo vía oral. Así, elude el paso limitante de la absorción intestinal, lo que permite disponer de forma rápida del 100% del hierro administrado a nivel medular. En segundo lugar, no produce efectos adversos de índole gastrointestinal, comunes a las formulaciones por vía oral y que en gran medida son el origen de la intolerancia a las sales ferrosas (59,60). Por otro lado, las reacciones adversas encontradas clásicamente al administrar las fórmulas parenterales se han evitado al introducir nuevos transportadores más estables y eficaces, como el hierro sacarosa, que permiten la reposición completa de los depósitos en pocas infusiones (53).

Existen unas indicaciones establecidas para el empleo de este tipo intravenoso de suplementos de hierro (64): pacientes con anemia grave (hemoglobina < 10 g/dl), aquellos que presenten pérdidas excesivas para la escasa velocidad de reposición de la ferroterapia por vía oral (65), situaciones de malabsorción y pacientes con ferropenia e intolerancia o falta de respuesta al hierro por vía oral. A propósito de esta última indicación, Bodemar y cols. (51) demostraron que hasta el 91% de los pacientes con EII e intolerancia previa al hierro oral respondían de forma *satisfactoria* a la infusión de hierro sacarosa. Los pacientes con anemia y EII podrán reunir frecuentemente más de uno de los criterios anteriores.

Por su importancia histórica describiremos brevemente los tres tipos distintos de hierro parenteral, aunque sólo el último deberá ser empleado por su alta seguridad y eficacia (66):

—*Hierro dextrano*: es la formulación más antigua. Consiste en una solución coloide de alto peso molecular de hidróxido de hierro con un polímero dextrano. La ventaja fundamental respecto a los demás es que la reposición de las pérdidas se puede realizar en una única dosis, teniendo además la opción de administrarse de forma intramuscular. Esta última no se aconseja, debido a lo errático de su absorción por esta vía y el dolor y tatuaje local que produce. La frecuencia de efectos adversos, incluyendo reacciones mortales, son su inconveniente más importante (67).

—*Gluconato férrico*: la asimilación de esta formulación de hierro es más eficaz, al producirse directamente su liberación a las proteínas plasmáticas (apoferritina,

apotasferrina) y no requerir de pasos intermedios. La tasa de reacciones adversas, aunque menor que la del hierro dextrano, alcanza el 35% y la tasa de reacciones graves el 0,04% (68).

—*Hierro sacarosa*: aprobado desde el año 2000 por la FDA, su uso se ha extendido ampliamente hasta ser el hierro parenteral más empleado. Su peso molecular entre 34.000 y 60.000 Daltons y su alta solubilidad en agua le confieren una rápida difusión tisular y una alta biodisponibilidad, con una semivida en plasma de 6 horas. Se conjuga con proteínas plasmáticas en 1-2 minutos y es detectado en hígado y médula ósea en menos de 5 minutos. Este perfil le confiere una alta eficacia en la donación de hierro directamente sobre el eritroblasto, sin intermediarios, y una seguridad elevada sin reacciones cruzadas, a diferencia de otros tipos de formulaciones parenterales (69). La velocidad de infusión no ha de superar los 20 mg/min, siendo su administración exclusivamente por vía intravenosa. La tasa global de efectos adversos es algo menor que con la formulación de gluconato y no se han comunicado reacciones mortales (64). La dosis de hierro generalmente aconsejada en el adulto es de 200 mg intravenosos dos veces por semana, hasta alcanzar el total calculado según el déficit de hierro estimado. Este cálculo se realiza mediante la siguiente fórmula (70):

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = [\text{Peso (kg)} \times (\text{Hemoglobina objetivo} - \text{Hemoglobina actual (g/dl)})] + 500$$

(déficit estimado a reponer en los depósitos)

El objetivo es alcanzar cifras de hemoglobina en torno a 13 g/dl en el varón o 12 g/dl en la mujer y una ferritina mayor de 50 ng/dl (14,71).

Entre los efectos adversos que podemos encontrar tras la infusión de hierro por vía parenteral destacan: alteraciones de la tensión arterial, sabor metálico, bradicardia, dolor torácico, cefalea, dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, fiebre, prurito, artralgias y mialgias. Estos síntomas aparecerán de forma muy ocasional tras las infusiones de hierro sacarosa. Para minimizar los posibles efectos adversos es conveniente no superar la dosis máxima recomendada y respetar los límites de velocidad de infusión.

En un intento por definir los parámetros bioquímicos que pudieran predecir una adecuada respuesta al hierro parenteral, Gasche y cols. (72) realizaron un estudio prospectivo en 103 pacientes con EII y anemia grave (cifras medias de hemoglobina en torno a 8,8 g/dl). A los pacientes se les administró una media de 1.200 mg intravenosos de hierro sacarosa en seis dosis, apreciando una respuesta *satisfactoria* (con un aumento medio de hemoglobina de 3,2 g/dl) en el 65% de los pacientes y *parcial* (con un incremento de hemoglobina de 1,2 g/dl) en el 35% restante. Analizando las características analíticas basales de los respondedores al tratamiento se observó que en pacientes con cifras de eritropoyetina mayores de 166 U/l, de sTfR > 75 nmol/l y de transferrina > 3,83 g/l, la probabilidad de respuesta *completa* a la ferroterapia por vía intravenosa alcanzaba el 80%.

Eritropoyetina

La eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se ha empleado con éxito junto al hierro intravenoso en la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (73). En la anemia de trastornos crónicos se ha demostrado que dosis suprafisiológicas de eritropoyetina pueden superar el umbral de sensibilidad teórico del eritroblasto (inhibido por las citoquinas proinflamatorias) y permitir la eritropoyesis sin presentar efectos adversos significativos (74,75). Por motivos de coste-beneficio la rHuEPO debe reservarse para pacientes sin una adecuada respuesta al hierro parenteral, lo que sucede en aproximadamente un tercio de los pacientes con anemia y EII (2).

La adición de eritropoyetina al tratamiento con hierro intravenoso se analizó en un estudio prospectivo en 39 pacientes con EII e intolerancia o falta de respuesta al hierro oral (76). Los enfermos se aleatorizaron a dos grupos, recibiendo el primero de ellos hierro sacarosa i.v. más placebo y el segundo hierro sacarosa i.v. más rHuEPO (a dosis de 150 UI/kg s.c.) durante 16 semanas. Se apreció un aumento mayor y más rápido de hemoglobina en el grupo tratado con rHuEPO. En 5 pacientes no respondedores a hierro i.v. aislado sí se obtuvo respuesta al añadirles rHuEPO. Por otra parte, el único paciente en el grupo de rHuEPO que no obtuvo una respuesta *completa* respondió finalmente al aumentar la dosis a 300 UI/kg.

De este estudio y de experiencias similares (58,77-80) se concluye que la rHuEPO constituye una alternativa razonable en los casos de anemia de trastornos crónicos asociada a EII que no responden a ferroterapia de forma aislada (81).

CONCLUSIONES

La anemia en la EII es una complicación frecuente que requiere de la actuación eficaz del clínico debido al importante impacto que supone sobre la calidad de vida de los pacientes. Esta complicación debe considerarse como un fenómeno extraintestinal con entidad propia. Debido al frecuente carácter multifactorial de la anemia diferenciaremos, previo a la instauración de un régimen terapéutico y desde un punto de vista práctico, si el paciente presenta una anemia por déficit de hierro o nos encontramos ante una anemia de trastornos crónicos. Es importante destacar que nuestros esfuerzos para corregir la anemia han de partir de un correcto control de la inflamación, sin el cual no es posible un abordaje adecuado de este proceso. En la figura 1 se representa un esquema de la terapia más adecuada en el tratamiento de la anemia en la EII. El objetivo final será conseguir que el aumento de los niveles de hemoglobina se vea reflejado en una mejoría de la calidad de vida de nuestros pacientes.

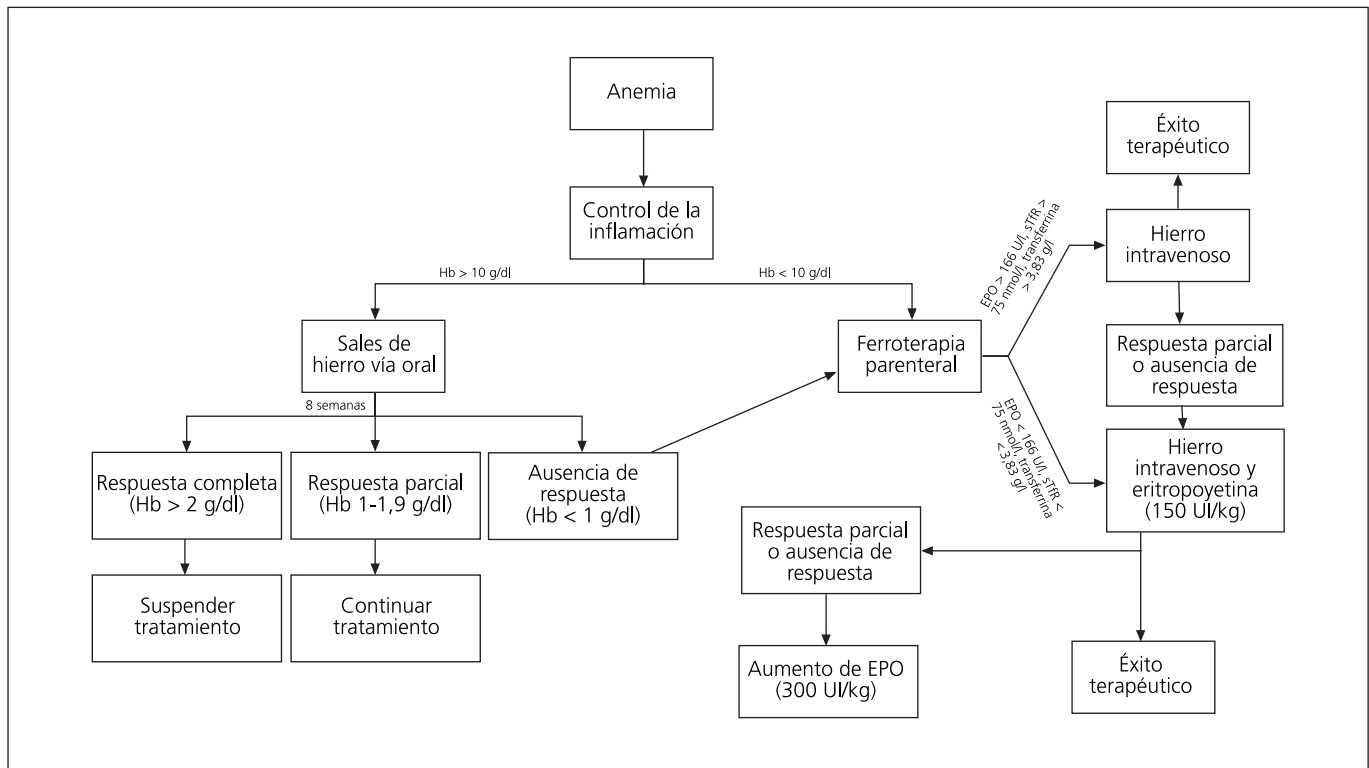


Fig. 1. Tratamiento de la anemia en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (Hb: hemoglobina; EPO: eritropoyetina; sTfR: receptor soluble de transferrina).

AGRADECIMIENTOS

CIBEREHD está financiado por el Instituto de Salud Carlos III.

BIBLIOGRAFÍA

- Gasche C. Anemia in IBD: The overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (2): 142-50; discussion 51.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53 (8): 1190-7.
- 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 (1): 47-52.
- 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 (2): 123-30.
- Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (11-12): 1507-23.
- Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (3): 250-5.
- Freire WB. Iron-deficiency anemia: PAHO/WHO strategies to fight it. *Salud Publica Mex* 1998; 40 (2): 199-205.
- Goodnough LT, Nissenson AR. Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. *Am J Med* 2004; 116 (Supl. 7A): 1S-2S.
- Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical haematology. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314 (7077): 360-3.
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80 (7): 1639-47.
- Wilson A, Reyes E, Ofman J. Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature. *Am J Med* 2004; 116 (Supl. 7A): 44S-9S.
- Grimm G, Stockenhuber F, Schneeweiss B, Madl C, Zeitlhofer J, Schneider B. Improvement of brain function in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1990; 38 (3): 480-6.
- Schroder O, Mickisch O, Seidler U, de Weerth A, Dignass AU, Herfarth 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 (11): 2503-9.
- Verdon F, Burnand B, Stubi CL, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: Double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003; 326 (7399): 1124.
- Vijverman A, Piront P, Belaiche J, Louis E. Evolution of the prevalence and characteristics of anemia in inflammatory bowel diseases between 1993 and 2003. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69 (1): 1-4.
- Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2296-8.
- Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13 (6): 649-56.
- Goddard AF, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 (Supl. 3-4): IV1-IV5.
- Thomson AB, Brust R, Ali MA, Mant MJ, Valberg LS. Iron deficiency in inflammatory bowel disease. Diagnostic efficacy of serum ferritin. *Am J Dig Dis* 1978; 23 (8): 705-9.
- Hentze MW, Kuhn LC. Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93 (16): 8175-82.
- Ponka P. Cellular iron metabolism. *Kidney Int Suppl* 1999; 69: S2-11.
- Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992; 119 (4): 385-90.

23. Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48 (7): 1066-76.
24. Guagnozzi D, Severi C, Ialongo P, Viscido A, Patrizi F, Testino G, et al. Ferritin as a simple indicator of iron deficiency in anemic IBD patients. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (2): 150-1.
25. Tsiolakidou G, Koutroubakis IE. Stimulating erythropoiesis in inflammatory bowel disease associated anemia. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (36): 4798-806.
26. Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15 (2): 399-409.
27. Ganz T. Hpcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102 (3): 783-8.
28. Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, Garuti C, Rump A, Corradini E, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007; 132 (1): 294-300.
29. Semrin G, Fishman DS, Bousvaros A, Zholudev A, Saunders AC, Correia CE, et al. Impaired intestinal iron absorption in Crohn's disease correlates with disease activity and markers of inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (12): 1101-6.
30. Graziadei I, Gaggl S, Kaserbacher R, Braunsteiner H, Vogel W. The acute-phase protein alpha 1-antitrypsin inhibits growth and proliferation of human early erythroid progenitor cells (burst-forming units-erythroid) and of human erythroleukemic cells (K562) in vitro by interfering with transferrin iron uptake. *Blood* 1994; 83 (1): 260-8.
31. Wang CQ, Udupa KB, Lipschitz DA. Interferon-gamma exerts its negative regulatory effect primarily on the earliest stages of murine erythroid progenitor cell development. *J Cell Physiol* 1995; 162 (1): 134-8.
32. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Cho HJ, Keefer LK, Nathan CF, et al. Nitric oxide suppression of human hematopoiesis in vitro. Contribution to inhibitory action of interferon-gamma and tumor necrosis factor-alpha. *J Clin Invest* 1995; 96 (2): 1085-92.
33. Gasche C, Reinisch W, Lochs H, Parsaei B, Bakos S, Wyatt J, et al. Anemia in Crohn's disease. Importance of inadequate erythropoietin production and iron deficiency. *Dig Dis Sci* 1994; 39 (9): 1930-4.
34. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992; 79 (8): 1987-94.
35. Hvas AM, Nexø E. Diagnosis and treatment of vitamin B12 deficiency—an update. *Haematologica* 2006; 91 (11): 1506-12.
36. Taffet SL, Das KM. Sulfasalazine. Adverse effects and desensitization. *Dig Dis Sci* 1983; 28 (9): 833-42.
37. Tidd DM, Paterson AR. A biochemical mechanism for the delayed cytotoxic reaction of 6-mercaptopurine. *Cancer Res* 1974; 34 (4): 738-46.
38. Anstey A, Lennard L, Mayou SC, Kirby JD. Pancytopenia related to azathioprine—an enzyme deficiency caused by a common genetic polymorphism: A review. *J R Soc Med* 1992; 85 (12): 752-6.
39. Gisbert JP, Luna M, Mate J, González-Guijarro L, Cara C, Pajares JM. Thiopurine methyltransferase activity and myelosuppression in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Med Clin (Barc)* 2003; 121 (1): 1-5.
40. Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Monitoring of thiopurine methyltransferase and thiopurine metabolites to optimize azathioprine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (9): 568-83.
41. Gisbert JP, Gomollón F, Cara C, Luna M, González-Lama Y, Pajares JM, et al. Thiopurine methyltransferase activity in Spain: A study of 14,545 patients. *Dig Dis Sci* 2007; 52 (5): 1262-9.
42. Decaux G, Prosperit F, Horsmans Y, Desager JP. Relationship between red cell mean corpuscular volume and 6-thioguanine nucleotides in patients treated with azathioprine. *J Lab Clin Med* 2000; 135 (3): 256-62.
43. 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 (5): 283-4.
44. Buelta-González C, Fernández-Salazar L, Martín-Merino M, Aller de la Fuente R, Cuello García R. Ulcerative colitis and autoimmune hemolytic anemia. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 (2): 110.
45. Lorber M, Schwartz LI, Wasserman LR. Association of antibody-coated red blood cells with ulcerative colitis; report of four cases. *Am J Med* 1955; 19 (6): 887-94.
46. 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 (10): 1872-4.
47. 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 (4): 753-6.
48. Ng JP, Soliman A, Kumar B, Lam DC. Auto-immune haemolytic anaemia and Crohn's disease: A case report and review of the literature. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16 (4): 417-9.
49. Kraus J, Schneider R. Pernicious anemia caused by Crohn's disease of the stomach. *Am J Gastroenterol* 1979; 71 (2): 202-5.
50. Koutroubakis IE, Karmiris K, Kouroumalis EA. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (8): 1273-4; author reply 4-5.
51. Bodemar G, Kechagias S, Almer S, Danielson BG. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with iron sucrose. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39 (5): 454-8.
52. Doménech E, Manosa M, Masnou H, Navarro M, García-Planella E, Bernal I, et al. Infliximab for the treatment of chronic anemia in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (2): 496.
53. Oldenburg B, Koningsberger JC, Van Berge Henegouwen GP, Van Asbeck BS, Marx JJ. Iron and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15 (4): 429-38.
54. Rockey DC. Treatment of iron deficiency. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1367-8.
55. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med* 2005; 118 (10): 1142-7.
56. Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108 (3): 613-6.
57. Makrides M, Crowther CA, Gibson RA, Gibson RS, Skeaff CM. Efficacy and tolerability of low-dose iron supplements during pregnancy: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78 (1): 145-53.
58. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fueger GF, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999; 60 (3): 262-7.
59. de Silva AD, Tsironi E, Feakins RM, Rampton DS. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: A prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (11-12): 1097-105.
60. de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: Usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9 (5): 316-20.
61. Erichsen K, Hausken T, Ulvik RJ, Svoldal A, Berstad A, Berge RK. Ferrous fumarate deteriorated plasma antioxidant status in patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38 (5): 543-8.
62. Erichsen K, Ulvik RJ, Grimstad T, Berstad A, Berge RK, Hausken T. Effects of ferrous sulphate and non-ionic iron-polymaltose complex on markers of oxidative tissue damage in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22 (9): 831-8.
63. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, Johansen J, Ostborg J, Berstad A, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40 (9): 1058-65.
64. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol* 2004; 76 (1): 74-8.
65. Allen LH. Iron supplements: Scientific issues concerning efficacy and implications for research and programs. *J Nutr* 2002; 132 (Supl. 4): 813S-9S.
66. Schroder O, Schrott M, Blumenstein 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 (8): 663-7.
67. Ifudu O. Parenteral iron: Pharmacology and clinical use. *Nephron* 1998; 80 (3): 249-56.
68. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, Folkert V, Lynn R, Nissenson AR, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: Adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int* 2002; 61 (5): 1830-9.

69. Fishbane S, Kowalski EA. The comparative safety of intravenous iron dextran, iron saccharate, and sodium ferric gluconate. *Semin Dial* 2000; 13 (6): 381-4.
70. Gordeuk VR, Brittenham GM, Bravo J, Hughes MA, Keating LJ. Prevention of iron deficiency with carbonyl iron in female blood donors. *Transfusion* 1990; 30 (3): 239-45.
71. Mei Z, Cogswell ME, Parvanta I, Lynch S, Beard JL, Stoltzfus RJ, et al. Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: An analysis of nine randomized controlled trials. *J Nutr* 2005; 135 (8): 1974-80.
72. Gasche C, Waldhoer T, Feichtenschlager T, Male C, Mayer A, Mittermaier C, et al. Prediction of response to iron sucrose in inflammatory bowel disease-associated anemia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2382-7.
73. Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of end-stage renal disease with recombinant human erythropoietin. Results of a combined phase I and II clinical trial. *N Engl J Med* 1987; 316 (2): 73-8.
74. Means RT Jr, Krantz SB. Inhibition of human erythroid colony-forming units by gamma interferon can be corrected by recombinant human erythropoietin. *Blood* 1991; 78 (10): 2564-7.
75. Dohil R, Hassall E, Wadsworth LD, Israel DM. Recombinant human erythropoietin for treatment of anemia of chronic disease in children with Crohn's disease. *J Pediatr* 1998; 132 (1): 155-9.
76. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fueger GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 (10): 782-7.
77. Demirturk L, Hulagu S, Yaylaci M, Altin M, Ozel M. Serum erythropoietin levels in patients with severe anemia secondary to inflammatory bowel disease and the use of recombinant human erythropoietin in patients with anemia refractory to treatment. *Dis Colon Rectum* 1995; 38 (8): 896-7.
78. Koutroubakis IE, Karmiris K, Makreas S, Xidakis C, Niniraki M, Kouroumalis EA. Effectiveness of darbepoetin-alfa in combination with intravenous iron sucrose in patients with inflammatory bowel disease and refractory anaemia: A pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006; 18 (4): 421-5.
79. Schreiber S, Howaldt S, Schnoor M, Nikolaus S, Bauditz J, Gasche C, et al. Recombinant erythropoietin for the treatment of anemia in inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334 (10): 619-23.
80. Horina JH, Petritsch W, Schmid CR, Reicht G, Wenzl H, Silly H, et al. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease with recombinant human erythropoietin: Results in three patients. *Gastroenterology* 1993; 104 (6): 1828-31.
81. Sandborn W. Erythropoietin for inflammatory bowel disease anemia. *Gastroenterology* 1997; 112 (2): 660-1.