

# Hierro sacarato endovenoso para el tratamiento de la anemia ferropénica en adultos intolerantes al hierro oral

## Intravenous sacharate iron for the treatment of ferropenic anemia in adults that cannot tolerate oral iron intake

VIRGINIA ABELLO, MARÍA HELENA SOLANO, CARLOS ALBERTO RAMÍREZ, ALVARO SANABRIA • BOGOTÁ, D.C.

### Resumen

**Antecedentes.** La anemia ferropénica es una de las causas más frecuentes de consulta en los servicios de hematología. El tratamiento estándar son las sales de hierro orales; sin embargo, hay un grupo de pacientes que requieren una terapia alternativa. El hierro sacarato endovenoso ha sido utilizado con éxito desde los años cincuenta en Europa para tratar la anemia asociada con la insuficiencia renal crónica. Este estudio evaluó la eficacia y la seguridad del hierro sacarato en pacientes que no toleraban el hierro oral.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte mixto en 40 pacientes adultos con anemia ferropénica de diferentes etiologías, que presentaban intolerancia gastrointestinal, pobre adherencia al tratamiento oral o anemia severa sintomática, a quienes se les administró hierro sacarato endovenoso, con dosis calculadas para corregir las pérdidas y los depósitos. Se realizó seguimiento durante seis meses con controles clínicos y de laboratorio.

**Resultados.** La dosis promedio de hierro sacarato fue de 1.227 mg. Treinta y cinco pacientes (87.5%) lograron recuperación de la anemia, con una hemoglobina final promedio de 13.3 g/dl y un aumento promedio de 5.44 g/dl ( $p < 0.001$ ); 27 (67.5%) lograron una respuesta completa y ocho (20%) respuesta parcial. Dos pacientes no tuvieron respuesta. Se presentaron efectos adversos menores en cuatro pacientes.

**Interpretación y conclusión.** El complejo hierro sacarato endovenoso es eficaz y seguro en el tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes seleccionados que requieren un tratamiento alternativo al hierro oral. (*Acta Med Colomb* 2004; 29: 322-327)

**Palabras clave.** *Anemia ferropénica, intolerancia, hierro endovenoso, hierro sacarato*

### Abstract

Ferropenic anemia is one of the most frequent causes for consultation in the hematology services. The standard treatment is with oral iron salts; however, there is a group of patients that require an alternate therapy. Intravenous sacharate iron has been successfully used since the decade of the 50's in Europe to treat anemia associated to renal chronic failure. In this study they assessed the efficacy and safety of sacharate iron in patients that did not tolerate oral iron intake.

**Material and methods.** A mixed cohort study was carried out in 40 adult patients with ferropenic anemia originated from different etiologies, with gastrointestinal intolerance, poor compliance with the oral treatment or severe symptomatic anemias, which were treated with intravenous sacharate iron, at calculated doses to correct losses and deposits. Six months follow up with clinical and laboratory controls.

**Results.** The average sacharate iron dose was 1227 mg. 35 patients (87.5%) recovered from the anemia, with final mean hemoglobin of 13.3 g/dl and increase average of 5.44 g/dl ( $p < 0.001$ ). 27

Dra. Virginia Abello: Hematóloga, Servicio de Hematología; Dra. María H. Solano: Hematóloga, Jefe del Servicio de Hematología, Jefe del Departamento Médico; Dr. Carlos A. Ramírez: Hematólogo. Servicio de Hematología; Dr. Alvaro Sanabria: Epidemiólogo Clínico, División de Investigaciones. Hospital San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina, Bogotá, Colombia.  
Correspondencia a la Dra. Virginia Abello MD. Servicio de Hematología, Hospital de San José - Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Cra. 18 N. 10-75, Bogotá, Colombia. Teléfono: 3538000- Ext 245-246. Fax: 57-1-6143241

E-mail: virginia\_abello@etb.net.co  
Recibido: 20/07/04. Aceptado: 31/08/04

(67.5%) had a complete response and 8 (20%) a partial response. Two patients did not respond. 4 patients showed minor adverse events.

**Interpretation and conclusion.** Intravenous iron-sacharate complex is safe and efficient for the treatment of ferropenic anemia in selected patients that require an alternate treatment to oral iron. (*Acta Med Colomb 2004; 29: 322-327*)

**Key-words.** *Ferropenic anemia, intolerance, intravenous iron, sacharate iron.*

### Resumen

La ferropenia es la forma más frecuente de deficiencia nutricional y es la causa más común de anemia (1). Su prevalencia en América Latina es de 20 a 44% (2-4), siendo las mujeres en edad fértil el grupo de población más afectada (4). La terapia estándar para el tratamiento de la anemia ferropénica son las sales de hierro orales por su bajo costo, eficacia y seguridad. Sin embargo, hay un porcentaje importante de pacientes que requiere una forma alternativa de tratamiento. Según Al-Momen y Bayoumeu, el sulfato ferroso no es tolerado en 6% de las pacientes con anemia ferropénica y hasta un 30% presenta síntomas gastrointestinales, lo cual interfiere con la adecuada adherencia al tratamiento (5, 6). Además, el tiempo de respuesta con la terapia oral es de 15 semanas, lo cual la hace poco apropiada para pacientes con anemias severas sintomáticas, que requieren una corrección rápida (5). Las alteraciones de la absorción del hierro por enfermedades gastrointestinales causan una respuesta inadecuada al hierro oral.

Existen tres preparaciones de hierro para uso endovenoso: el hierro dextrán, el hierro gluconato y el complejo hierro sacarato. Estos compuestos han sido utilizados con éxito, en conjunto con la eritropoyetina, para el tratamiento de la anemia asociada con la falla renal crónica, en pacientes en hemodiálisis. Sin embargo, el hierro dextrán produce reacciones adversas hasta en 30% de los pacientes y 1% son reacciones anafilácticas severas que amenazan la vida; se ha relacionado con la aparición del síndrome de artralgia mialgia, lo que limita la administración de la dosis requerida y en pacientes con artritis reumatoidea, empeora los síntomas (7). Algunos estudios han sugerido que una proporción importante del producto no está disponible para la síntesis de hemoglobina (8).

El hierro gluconato también produce reacciones de hipersensibilidad, aunque menos frecuentes y de menor severidad, por lo que tanto éste como el hierro dextrán, requieren una dosis de prueba antes de iniciar su administración (7).

El hierro sacarato es un complejo polinuclear de hierro hidróxido sacarato con un peso molecular de 43.3 Kd, que contiene 30% de sucrosa (300 mg/ml), a un pH de 10.5-11.1 y una osmolaridad de 1250 mOsm/L. Después de su administración endovenosa, se produce un intercambio competitivo rápido de hierro entre el complejo y las proteínas selectivas fijadoras de hierro, principalmente en el hígado, bazo y médula ósea (9). El componente sacarato es eliminado en un 95% en 24 horas por la orina (10).

Ha sido utilizado predominantemente por los nefrólogos europeos desde los años cincuenta, para el tratamiento de

pacientes con anemia ferropénica secundaria a insuficiencia renal crónica, asociado o no con eritropoyetina (8,9,11, 12); en la anemia de pacientes con colitis ulcerativa (13), en prematuros (14, 15), en anemia posoperatoria (16), embarazadas (15,17), insuficiencia cardiaca congestiva (18) y en programas de autotransfusión perioperatoria (19, 20).

El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia y seguridad de la aplicación de hierro sacarato endovenoso para el tratamiento de adultos con anemia ferropénica no asociada a falla renal crónica, en quienes el hierro oral no era una alternativa adecuada, aplicando la dosis total de hierro sacarato calculada para reponer el déficit de hierro y los depósitos.

## Material y métodos

### Pacientes

Se escogieron 43 pacientes que fueron evaluados por el servicio de hematología del Hospital de San José, en el periodo de enero de 1998 hasta octubre de 2002, con diagnóstico de anemia ferropénica definida como una hemoglobina inferior a 12g/dL con ferritina menor de 12mg/L y/o saturación de transferrina menor de 16% que requirieran corrección de la anemia, pero que no pudieran ser tratados con hierro oral por intolerancia gastrointestinal definida por la aparición de dolor epigástrico, pirosis y estreñimiento que limitaran la administración de la dosis recomendada, falta de respuesta evaluada por la hemoglobina a las 15 semanas, pobre adherencia al tratamiento referida por el paciente o sus familiares y anemia sintomática que requiriera corrección rápida.

Se excluyeron tres pacientes, dos por incapacidad de seguimiento a seis meses y uno por haber participado en un programa de autotransfusión perioperatoria.

### Tratamiento

La dosis de hierro se calculó según la recomendación del productor, utilizando la fórmula (peso x (hemoglobina ideal - hemoglobina real) x 0.24) + (15mg x kg de peso). La dosis total se dividió en aplicaciones de 200 a 300 mg tres veces por semana. A todos los pacientes se les realizó una prueba de sensibilidad usando una solución de 50 mg en 100 cc de solución salina 0.9% en infusión por un periodo de 45 minutos. Aquellos que no presentaron reacciones adversas, continuaron con una infusión de 150 mg en 500 cc de solución salina 0.9% por un periodo de una hora. Las siguientes infusiones utilizaron una mezcla de 200 a 300 mg de hierro sacarato en 500 cc de solución salina 0.9% por un periodo de una hora. Se utilizó venofer.

(Vifor International, Suiza), que contiene 100 mg de hierro elemental/5 ml.

### Laboratorios y seguimiento

El seguimiento de los pacientes fue de seis meses, durante los cuales se les realizó valoración médica, hemograma, niveles séricos de ferritina, transferrina y saturación de transferrina al inicio y a las 4, 8 y 24 semanas.

### Criterios de respuesta

La respuesta al tratamiento fue medida en el momento en que se alcanzó la mayor concentración de hemoglobina durante el periodo de seguimiento. Se consideró respuesta completa (RC) la normalización de la hemoglobina ( $>12$  g/dL) y el hematocrito ( $>35\%$ ), los índices eritrocitarios (volumen corpuscular medio - VCM ( $>82$  fL) y hemoglobina corpuscular media - HCM ( $>25$ pg)), la ferritina ( $>12$ mg/L) y la saturación de transferrina ( $>16\%$ ); respuesta mayor (RM) la normalización de la hemoglobina y el hematocrito, sin corrección de los índices eritrocitarios, ferritina y saturación de transferrina; respuesta parcial (RP), al aumento de la hemoglobina más de 2 g/dL del valor inicial sin corrección de los demás parámetros de laboratorio, y no respuesta, los que no cumplieron los anteriores criterios.

### Análisis estadístico

Los datos fueron recolectados por los investigadores en un formato presdiseñado. Se calculó el promedio, la desviación estándar y la frecuencia de las diferentes variables, usando el programa Stata 6.0.

Los parámetros de laboratorio iniciales y finales se compararon mediante una prueba ANOVA de medidas repetidas, definiendo como significativas aquellas diferencias con una  $P < 0.05$ .

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la institución.

## Resultados

### Pacientes

Las características iniciales de los pacientes se observan en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de la población del estudio al ingreso.

Variable		
Sexo	Mujeres	4 (85%)
	Hombres	6 (15%)
Edad (años) *	48	(14 - 86)
Hemoglobina (g/dL)	8.2	(5.4 - 11.8)
Volumen corpuscular medio (pg)	63.7	(50 - 79.4)
Ancho de distribución eritrocitario (%)	19.1	(12 - 31.2)
Ferritina (mg/dL)	8.2	(0.5 - 84.5)
Saturación de transferina (%)	7.14	(0.5 - 25)
*promedio (rango)		

Las causas más frecuentes de anemia ferropénica se muestran en la Tabla 2 y las indicaciones del uso del hierro intravenoso se observan en la Tabla 3.

### Respuesta al tratamiento

Veintisiete pacientes (67.5%) lograron una respuesta completa, ocho (20%) respuesta mayor, tres (7.5%) una respuesta parcial y dos pacientes no tuvieron respuesta, uno por hipotiroidismo no controlado, hemorroides internas con sangrado permanente que no cedieron con manejo médico y alto riesgo quirúrgico y otro, una mujer joven con anemia ferropénica de causa no establecida. En total 35 pacientes (87.5%) lograron recuperación de la anemia (Hb  $> 12$  g/dL), con una hemoglobina final promedio de  $13.3 \pm 1.3$  g/dL y un aumento en promedio de  $5.04 \pm 1.9$  g/dL ( $p < 0.001$ ) (Figura 1). Todos los parámetros medidos mejoraron en forma estadísticamente significativa con respecto a los iniciales ( $p < 0.001$ ), excepto el ancho de distribución eritrocitaria que sólo disminuyó en promedio 0.5% ( $p = 0.57$ ) (Tabla 4)

Tabla 2. Causas de anemia ferropénica.

Causa	Número	(%)
<b>Gastrointestinal alto</b>	<b>14</b>	<b>35</b>
Gastritis crónica y aguda	6	
Hernia hiatal	3	
Pólipos gástricos	1	
Erosiones esofágicas	1	
Angiodisplasia duodenal	1	
Antecedente de gastrectomía	2	
<b>Hemorragia uterina anormal</b>	<b>13</b>	<b>32</b>
Miomatosis uterina	8	
Hiperplasia endometrial	3	
Enfermedad de Von Willebrand	1	
Anticoagulación con warfarina	1	
<b>Gastrointestinal bajo</b>	<b>8</b>	<b>20</b>
Enfermedad diverticular	5	
Hemorroides	3	
<b>Hemorragia uterina anormal y gastrointestinal</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
<b>Otras causas</b>	<b>3</b>	<b>7.5</b>
<b>TOTAL</b>	<b>40</b>	<b>100</b>

Tabla 3. Indicaciones para aplicación de hierro parenteral.

Indicaciones	Número	(%)
Intolerancia gastrointestinal	15	37.5
Anemia severa sintomática	12	30
Mala respuesta al hierro oral	7	17.50
Mala adherencia al tratamiento	4	10
Síndrome de Plummer-Vinson	1	2.5
Prequirúrgico	1	2,90

Tabla 4. Respuesta a la administración de hierro sacarato endovenoso.

Parámetro	Inicial	Final	Diferencia	Valor de p
Hemoglobina (g/dL)	8.79	13.3	5.04	<0.001
Hematocrito (%)	27.4	40.6	13.2	<0.001
Volumen corpuscular medio (fL)	63.7	79.9	16.2	<0.001
Hemoglobina corpuscular media (pg)	19.3	26.7	7.3	<0.001
Ancho de distribución eritrocitario (%)	19.1	18.6	0.5	0.57
Ferritina (mg/dL)	8.27	84.7	76.5	0.013
Transferrina (mg/dL)	360.6	299.7	-60.9	0.007
TIBC (mg/L)	432.8	355.2	77.5	0.006
Saturación de transferrina (%)	6.24	35.3	29.1	0.002

Veinte pacientes (50%) lograron su mejor respuesta en las primeras cuatro semanas, 11 (27.5%) entre las cuatro y ocho semanas y dos (5%) a los seis meses con una sola dosis. Cinco (12.5%) requirieron una dosis adicional para lograr su mejor respuesta.

Después de haber logrado una respuesta completa, diez pacientes requirieron dosis adicionales por reaparición de la anemia debido a sangrados no resueltos.

Ninguno de los pacientes con anemia severa sintomática, requirió transfusión con glóbulos rojos.

**Toxicidad**

Se administraron 45 dosis en total, y la dosis promedio de hierro fue 1227 ± 169mg (rango 800-2000 mg). La prueba de sensibilidad fue negativa en todos los pacientes. De 270 aplicaciones, se presentaron efectos adversos menores en cuatro de ellas (1.48%): dos pacientes presentaron flebitis en el sitio de la aplicación, una paciente presentó

mareo y escalofríos, y una paciente presentó hipotensión que cedió rápidamente con la administración de líquidos endovenosos. Esta última recibió de manera profiláctica antihistamínicos. Una vez se suspendió su uso, ningún paciente presentó episodios de hipotensión.

**Discusión**

La anemia ferropénica es la causa más frecuente de anemia en la población adulta. El tratamiento estándar es la corrección de la causa del sangrado y la administración de hierro oral. Sin embargo, en algunas ocasiones, no es posible lograr la corrección de la anemia debido a factores del paciente como adherencia e intolerancia.

Desde la década de los ochenta se sugirió la utilidad del hierro parenteral para el tratamiento de la anemia ferropénica (21). Sin embargo, los efectos adversos sistémicos y locales de la aplicación de hierro dextrán intramuscular o intravenoso, que era la única preparación disponible, limi-

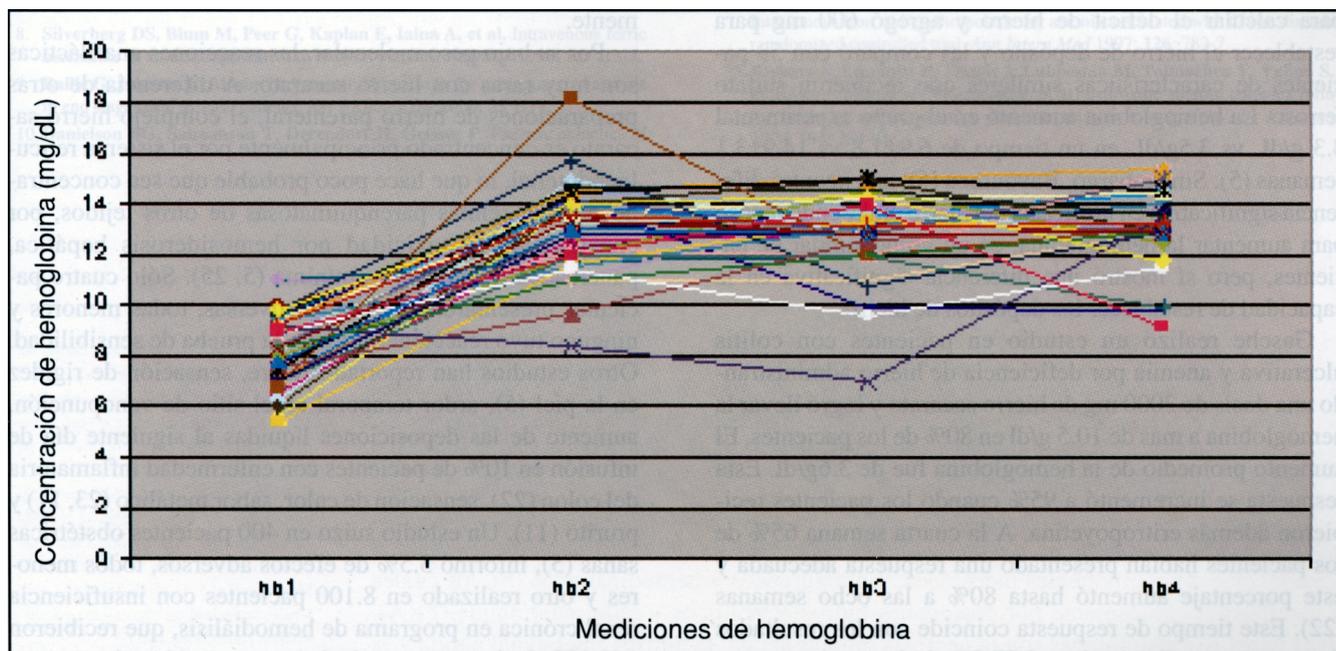


Figura 1. Comportamiento de la hemoglobina después del tratamiento con hierro sacarato.

taban su utilización. En contraste con el hierro dextrán, el complejo hierro sacarato es una preparación bien tolerada, utilizada con éxito en anemia asociada a insuficiencia renal crónica (8, 9, 11, 12), enfermedad inflamatoria del colon (13), prematuros (14, 15), anemia postoperatoria (16), embarazadas (15, 17), insuficiencia cardiaca congestiva (18) y en programas de autotransfusión perioperatoria (19, 20). No obstante, la experiencia en el uso de este medicamento proviene en su mayoría de especialidades distintas a la hematología.

Este estudio evaluó el uso del hierro sacarato en pacientes adultos con anemia ferropénica de diferentes etiologías, a quienes se aplicó la dosis completa de hierro intravenoso según una fórmula que tiene en cuenta el déficit y los depósitos de hierro.

Los resultados indican que el complejo hierro sacarato es eficaz y seguro para el tratamiento de la anemia ferropénica, con un porcentaje de corrección de la anemia de 87.5% y de corrección de la ferropenia en 67.5%.

Algunos autores han demostrado la efectividad del hierro sacarato en diferentes grupos de pacientes en comparación con el hierro oral. Un estudio francés que comparó hierro sacarato con hierro fumarato oral en pacientes con anemia postoperatoria por cirugía de columna, usando dosis diferenciales de hierro sacarato según el grado de anemia, demostró un aumento de la hemoglobina de  $3.6 \text{ g/dl} \pm 0.8$  en el grupo experimental con una respuesta 45% superior al control, aumento inferior al obtenido en nuestro estudio debido a que el cálculo de la dosis no tuvo en cuenta el hierro de depósito (15).

Al-Monen reportó los resultados de un estudio en el cual trató con hierro sacarato a 52 mujeres embarazadas con diagnóstico de anemia ferropénica usando la misma fórmula para calcular el déficit de hierro y agregó 600 mg para restablecer el hierro de depósito y las comparó con 59 pacientes de características similares que recibieron sulfato ferroso. La hemoglobina aumentó en el grupo experimental  $4.3 \text{ g/dL}$  vs  $3.5 \text{ g/dL}$  en un tiempo de  $6.9 \pm 1.8$  vs  $14.9 \pm 3.1$  semanas (5). Sin embargo, Bayoumeu (6), no encontró diferencia significativa en la eficacia del hierro oral y endovenoso para aumentar la hemoglobina, en un grupo similar de pacientes, pero sí mostró una diferencia significativa en la capacidad de restablecer los depósitos de hierro.

Gasche realizó un estudio en pacientes con colitis ulcerativa y anemia por deficiencia de hierro administrando una dosis de 2000 mg de hierro sacarato y logró llevar la hemoglobina a más de  $10.5 \text{ g/dl}$  en 80% de los pacientes. El aumento promedio de la hemoglobina fue de  $3.6 \text{ g/dl}$ . Esta respuesta se incrementó a 95% cuando los pacientes recibieron además eritropoyetina. A la cuarta semana 65% de los pacientes habían presentado una respuesta adecuada y este porcentaje aumentó hasta 80% a las ocho semanas (22). Este tiempo de respuesta coincide con los resultados de nuestro estudio en el cual 77.5% de los pacientes respondieron en las primeras ocho semanas.

Algunos autores han sugerido que la adición de eritropoyetina al hierro parenteral podría disminuir el tiempo de tratamiento y aumentar los niveles de hemoglobina en mayor proporción (23). Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes con enfermedad de Crohn, el grupo en que se adicionó eritropoyetina no logró una respuesta significativamente mayor que el grupo que recibió sólo hierro sacarato (24). En este estudio ningún paciente recibió eritropoyetina pese a lo cual se obtuvo una adecuada respuesta clínica y paraclínica.

Una de las ventajas de la aplicación de hierro parenteral es la rapidez de la respuesta en comparación con el hierro oral ( $6.9$  vs  $14.9$  semanas) (5), lo que permite evitar la transfusión de glóbulos rojos en pacientes que por la severidad y/o la sintomatología marcada requieren una corrección rápida de la anemia. Doce de los 40 pacientes ingresaron al estudio con una hemoglobina promedio de  $6.7 \text{ g/dl}$  o con una anemia tan sintomática, que de no haber recibido hierro endovenoso, hubieran sido transfundidos. Todos, excepto uno, lograron una hemoglobina mayor de  $12 \text{ gr/dl}$  en menos de cuatro semanas y ninguno requirió transfusión de glóbulos rojos.

El comportamiento de los parámetros de laboratorio durante el tiempo de la observación mostró que 38 pacientes tuvieron un aumento significativo de la hemoglobina (promedio  $4.7 \text{ g/dl}$ ) en las primeras cuatro semanas de tratamiento, el cual se mantuvo estable durante los seis meses de seguimiento. El último parámetro de laboratorio en corregirse fue el ancho de distribución eritrocitario que alcanzó una diferencia significativa al sexto mes de tratamiento sin que se normalizara completamente. La ferritina y la saturación de transferrina tuvieron su mayor aumento en las primeras ocho semanas para después disminuir lentamente.

Por su bajo peso molecular, las reacciones anafilácticas son muy raras con hierro sacarato. A diferencia de otras preparaciones de hierro parenteral, el complejo hierro sacarato es concentrado principalmente por el sistema reticuloendotelial, lo que hace poco probable que sea concentrado por las células parenquimatosas de otros tejidos, por consiguiente la toxicidad por hemosiderosis hepática, pancreática o cardiaca es mínima (5, 25). Sólo cuatro pacientes presentaron reacciones adversas, todas menores y ninguno tuvo reacciones durante la prueba de sensibilidad. Otros estudios han reportado fiebre, sensación de rigidez en la piel (5), ardor temporal en el sitio de venopunción, aumento de las deposiciones líquidas al siguiente día de infusión en 10% de pacientes con enfermedad inflamatoria del colon (22), sensación de calor, sabor metálico (23, 11) y prurito (11). Un estudio suizo en 400 pacientes obstétricas sanas (5), informó 3.5% de efectos adversos, todos menores y otro realizado en 8.100 pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, que recibieron 160.000 dosis, no reportó ninguna reacción adversa que amenazara la vida (9). Aún en pacientes con hipersensibili-

dad al hierro dextrán, el hierro sacarato no ha producido reacciones adversas que amenacen la vida (11), lo cual pone en duda la utilidad de la prueba de sensibilidad antes de iniciar la aplicación de hierro sacarato.

Los resultados de este estudio sugieren que el complejo hierro sacarato intravenoso es una opción efectiva y segura para tratar casos seleccionados de pacientes con anemia ferropénica de cualquier etiología con intolerancia, mala respuesta al hierro oral o que requieren un aumento rápido de la hemoglobina.

### Agradecimientos

A Nubia Pedroza y María Helena Jiménez, por su ayuda en la recolección de la información y al Dr. Marco Grajales, MD por su asesoría en el desarrollo del protocolo.

### Referencias

1. Lee R. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G, eds. *Wintrobe's Clinical Hematology*. 10 edición. Baltimore, EUA: Lippincott Williams & Wilkins; 1999, p. 979-1010.
2. Botero J, Castaño A, Montoya MN, Hurtado M, Ocampo N, Agudelo GM, et al. Anemia por deficiencia de hierro y su asociación con parásitos intestinales, en escolares y adolescentes matriculados en instituciones oficiales y privados en Medellín: 1997-1998. *Acta Med Colomb* 2002; **27**: 7-14.
3. Reynoso-Gomez E, Salinas-Rojas V, Lazo-Lagnera N. Seguridad y eficacia de infusión de dosis total de hierro endovenoso en el tratamiento de anemia por deficiencia de hierro en pacientes adultos no gestantes. *Rev Invest Clin* 2002; **54**:12-20.
4. Bermejo B, Rovira J, Olona M. Análisis de costo-efectividad de screening con ferritina en examen periódico de mujeres en edad fértil. *Med Clin (Barcelona)* 1996; **106**: 445-50.
5. Al-Momen AR, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashopji T, et al. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; **69**: 121-34.
6. Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Lepagneur H, Monier-Basbasino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002; **186**: 518-22.
7. Curtis J, Masson N, Bailie G. Intravenous Iron Products. *ANNA J* 1999; **26**: 522-4.
8. Silverberg DS, Blum M, Peer G, Kaplan E, Iaina A, et al. Intravenous ferric saccharate as an iron supplement in dialysis patients. *Nephron* 1996; **72**: 413-7.
9. Bailie G, Johnson C, Mason N. Parenteral iron use in the management of anemia in end stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 2000; **35**:1-12.
10. Danielson BG, Salmonson T, Derendorf H, Geisser P. Pharmacokinetics of Iron-Hydroxide Sucrose Complex after a single intravenous dose in healthy volunteers. *Fortschr Arzneimittelforsch* 1996; **46**: 615-21.
11. Van Wyck DB, Cavallo G, Spinowitz BS, Adhikasla R, Gagnon S, Charytan C, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American Clinical Trial. *Am J Kidney Dis* 2000; **36**: 88-97.
12. Silverberg DS, Iaina A, Peer G, Kaplan E, Levi BA, Frank N, et al. Intravenous iron supplementation for the treatment of the anemia of moderate to severe chronic renal failure patients not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; **27**: 234-8.
13. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fuegos GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 782-7.
14. Picaud JC, Putet G, Salle BL, Claris O. Supplémentation en fer chez les enfants prématures traités par érythropoïétin. *Arch Pediatr* 1999; **6**: 657-64.
15. Meyer MP, Haworth C, Commerford A. A comparison of oral and intravenous iron supplementation in preterm infants receiving recombinant erythropoietin. *J Pediatr* 1996; **129**: 258-63.
16. Berniere J, Dehullu P, Gall O, et al. Le fer entraveineus dans le traitement des anémies postopératoires dans la chirurgie du rachis de l'enfant et de l'adolescent. *Revue de chirurgie orthopédique* 1998; **84**: 319-22.
17. Krafft A, Breyman C, Huch R, Huch A. Intravenous iron sucrose in two pregnant women with inflammatory bowel disease and severe iron deficiency anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; **79**: 720-22.
18. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, Keren G, Sheps D, Leibovitch E, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalization. *J Am Coll Cardiol* 2000; **35**: 1737-44.
19. Mittermaier C, Kurz M, Roskopf K, Moeckes P, Marschlp, Gangl A, et al. Autologous blood donation for surgery in inflammatory bowel disease - a report of six cases. *Z. Gastroenterol* 1999; **37**: 1169-73.
20. Gesemann M, Mielsch I, Gentner PR, Weigand H, Scheiermann N. Intravenous vs. Oral iron supplementation during autologous blood donation. *Beitr Infusionsther Transfusionsmed* 1996; **33**: 180-3.
21. Hamstra RD, Block MH, Schock et al. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA* 1980; **243**: 1726.
22. Gasche C, Dejaco C, Reinisch W, Tillinger W, Waldhoer T, Fuegos FG, et al. Sequential treatment of anemia in ulcerative colitis with intravenous iron and erythropoietin. *Digestion* 1999; **60**: 262-7.
23. Breyman C, Visca E, Huch R y Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 662-7.
24. Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Fuegos GF, et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Chron disease, a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; **126**: 782-7.
25. Beshara S, Lundquist H, Slnidin J, Lubbesink M, Tolmacheu V, Valind S, et al. Kinetic analysis of <sup>52</sup>Fe-labeled iron(III) hydroxide-sucrose complex following bolus administration using positron emission tomography. *Br J Haematol* 1999; **104**: 288-95.