

Xavier Cortés Rizo

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y QUÍMICA ORGÁNICA



**"SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CARBOXIMALTOSA
FÉRRICA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE INFLIXIMAB, EN UNA
SOLA SESIÓN, EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL CON DEFICIENCIA DE HIERRO: UN
ESTUDIO PILOTO"**

**TESIS DOCTORAL CON UN CONJUNTO
DE PUBLICACIONES REALIZADA POR:**

D. Xavier Cortés Rizo

DIRIGIDA POR EL PROFESOR:

D. Ernesto Cortés Castell

San Juan de Alicante, 2015



Xavier Cortés Rizo

Francisco Horga de la Parte, Director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Química Orgánica

AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo "**SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CARBOXIMALTOSA FÉRRICA INMEDIATAMENTE DESPUÉS DE INFLIXIMAB, EN UNA SOLA SESIÓN, EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CON DEFICIENCIA DE HIERRO: UN ESTUDIO PILOTO**"

realizado por D. **Xavier Cortés Rizo**, bajo la dirección del Prof. D. **Ernesto Cortés Castell**

Lo que firmo en Sant Joan d' Alacant a 30 de mayo de 2015

Fdo.: Dr. Francisco Horga de la Parte
Director del Departamento



Xavier Cortés Rizo

Ernesto Cortés Castell, Profesor Secretario del Departamento de Farmacología,
Pediatría y Química Orgánica

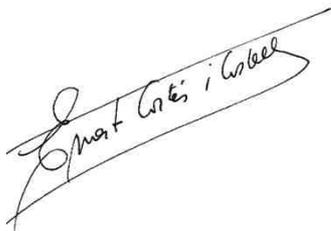
CERTIFICA QUE:

Dº XAVIER CORTÉS RIZO ha realizado el trabajo encaminado a la consecución del
título de Doctor, titulado:

**"SEGURIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DE CARBOXIMALTOSA FÉRRICA INMEDIATAMENTE
DESPUÉS DE INFLIXIMAB, EN UNA SOLA SESIÓN, EN LOS PACIENTES CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL CON DEFICIENCIA DE HIERRO: UN ESTUDIO PILOTO"**

bajo mi dirección.

De lo cual doy fe en San Juan, a 30 de mayo de 2015

A handwritten signature in black ink, written diagonally. The signature appears to be 'Ernesto Cortés Castell'.

Fdo.: Dr. Ernesto Cortés Castell



ÍNDICE

[Abreviaturas:.....	9
RESUMEN	11
0. RESUMEN	13
1. INTRODUCCIÓN	15
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	17
1.1.1. CONCEPTOS BÁSICOS	17
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE EII:.....	18
1.1.3. TRATAMIENTO EN EII	20
1.2. ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	23
1.3. DEFINICIÓN E IMPLICACIONES DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.....	24
1.4. METABOLISMO DEL HIERRO	26
1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA EII.....	30
1.5.1. Anemia por déficit de hierro en pacientes con EII	31
1.5.2. Anemia de trastornos crónicos.....	32
1.6. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL	33
1.6.1. Hierro oral	34
1.6.2. Hierro parenteral.....	36
1.6.3. Eritropoyetina.....	38
1.7. CARBOXIMALTOSA FÉRRICA.....	39
2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA.....	43
2. 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO	45
2.2. OBJETIVOS	47
2.3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	49
2.3.1. PACIENTES	49
2.3.2. METODOLOGÍA.....	50
2.3.2.1. Grupo de control	50
2.3.2.2. Grupo de tratamiento en una única sesión	51
2.3.3. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO	51

2.3.4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD	52
2.3.5. MEDIDAS DE RESULTADO.....	52
2.3.6. EVALUACIÓN DE LOS COSTES.....	53
2.3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	53
2.4. RESULTADOS	55
2.4.1. GRUPO CONTROL	55
2.4.2. GRUPO DE TRATAMIENTO EN UNA ÚNICA SESIÓN	58
2.5. DISCUSIÓN.....	61
2.6. CONCLUSIÓN	65
3. BIBLIOGRAFÍA.....	67
3. BIBLIOGRAFÍA.....	69
4. ANEXOS	79



Abreviaturas:

- ADE: Ancho de distribución eritrocitaria
- ADH: Anemia por déficit de hierro
- AEC: Anemia por trastornos crónicos
- CI: Colitis indeterminada
- CU: Colitis ulcerosa.
- DH: Déficit de hierro
- EA: Eventos adversos
- EC: Enfermedad de Crohn
- ECCO: Organización europea de la enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa
- EII: Enfermedad inflamatoria intestinal
- FCM: Carboximaltosa férrica
- Ferritina-s: Ferritina sérica
- GR: Glóbulos rojos
- Hb: hemoglobina
- IRA: Anemia con hierro restringido
- IV: intravenoso
- IS: Hierro sacarosa
- MCH: Hemoglobina corpuscular media
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- RST: Receptor soluble de la transferrina
- SER: Sistema retículo-endotelial
- TAST: Índice de saturación de transferrina
- TIBC: Capacidad total de fijación de hierro
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- VCM: volumen corpuscular medio
- VSG: Velocidad de sedimentación globular





RESUMEN



0. RESUMEN

Objetivo: Obtener datos preliminares de seguridad y eficacia acerca de la administración intravenosa (IV) de infliximab (IFX) y carboximaltosa de hierro (FCM) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en una única sesión de tratamiento.

Métodos: Estudio piloto, prospectivo, no intervencionista, observacional, de dos fases para evaluar la seguridad y eficacia de la infusión con FCM inmediatamente después de IFX. Los pacientes con EII fueron reclutados de forma consecutiva en la consulta monográfica de EII en dos grupos. Los pacientes del grupo de control (n = 12) recibieron la infusión IV de FCM al día siguiente del IFX. Posteriormente, se reclutaron pacientes al grupo de sesión única (n = 33) donde recibieron el FCM justo después de la infusión IV de IFX, en el mismo día. Todos los pacientes recibieron IFX a dosis de 5 mg/kg. El FCM se administró 1000 mg en pacientes con anemia con restricción de hierro (IRA) o 500mg en pacientes con deficiencia de hierro sin anemia. Evaluación de la seguridad se realizó mediante el registro de eventos adversos (EA) durante e inmediatamente después de la infusión, 30 minutos después, y mediante el seguimiento a los 7 días y 8 semanas. Para la evaluación de la eficacia, los parámetros hematológicos fueron evaluados antes de la infusión de FCM (pre-FCM) y después de 8 semanas. Se evaluó el impacto económico de la administración en una única sesión de FCM e IFX.

Resultados: Cuarenta y cinco pacientes fueron reclutados (35 enfermedad de Crohn, 10 colitis ulcerosa). Veintiuno pacientes recibieron 500 mg FCM y 24 1000 mg de FCM. La administración de FCM inmediatamente después de IFX es eficaz para corregir la deficiencia de hierro o IRA, como se muestra por la elevación en los parámetros hematológicos. No se informó de acontecimientos adversos durante la evaluación de la seguridad al final de la administración de FCM o IFX, 30 minutos, 7 días y 8 semanas después, tanto en el grupo control como en el grupo de sesión única. El coste total por paciente para la administración en una única sesión fue de 354,63 €; para los pacientes

que recibieron IFX y FCM en días separados era 531,94 €, dando un ahorro de costes de 177,31 € por paciente.

Conclusión: La administración en una única sesión de FCM después de IFX es segura y eficaz en pacientes con EII y puede ofrecer una buena relación coste-beneficio y mejorar la adherencia al tratamiento. A nuestro entender, este estudio es el primero en evaluar la administración de FCM e IFX en una sola sesión de tratamiento.



1. INTRODUCCIÓN





1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

1.1.1. CONCEPTOS BÁSICOS

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades benignas, crónicas y recidivantes que se caracterizan por ser procesos inflamatorios crónicos, con una afectación primordialmente, aunque no exclusiva, del intestino. Las causas de la EII sólo se conocen parcialmente, como determinados factores ambientales relacionados con el desarrollo socioeconómico, estilo de vida y el tabaco. La hipótesis fisiopatológica más aceptada en la actualidad, se postula como que resulta consecuencia de una respuesta inmunológica exagerada y sostenida ante antígenos presentes en la luz intestinal (posiblemente bacterias) en individuos genéticamente susceptibles (Khor, 2011). Esta entidad está constituida principalmente por tres enfermedades clínicas:

– **Enfermedad de Crohn (EC):** definida en la actualidad como “un grupo de trastornos multisistémicos con unos rasgos clínicos y anatomopatológicos específicos caracterizados por inflamación focal, asimétrica, transmural y ocasionalmente granulomatosa que afecta primariamente al tracto gastrointestinal” (Lichtenstein, 2009). Puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, siendo el área más frecuente el ileon. Sus síntomas fundamentales suelen ser diarrea y/o dolor abdominal. Su clasificación debe realizarse en orden a la edad al diagnóstico, a su localización (ileocólica, ileal, cólica, perianal y/o de otras localizaciones), a su patrón clínico (inflamatorio, estenosante o fistulizante), y a la gravedad (leve, moderada o grave).

– **Colitis ulcerosa (CU):** afecta de forma difusa y continua con diferente extensión a la mucosa del colon en exclusiva. Su síntoma fundamental es la rectorragia, y puede clasificarse en dependencia de su extensión (proctitis, colitis izquierda y colitis extensa) y de su gravedad: silente, leve, moderada o grave.

– **Colitis indeterminada o no clasificable (CI) (10%):** EII que las características clínicas, anatomopatológicas y endoscópicas no permiten clasificarla de CU ni EC.

Tabla 1: Principales diferencias entre CU y EC:

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Afecta sólo al colon	Puede afectar a cualquier parte del tubo digestivo, desde boca a ano
Afectación rectal constante	Afectación rectal rara
Afectación continua y simétrica	Afectación segmentaria y asimétrica
Afectación sólo mucosa	Afectación transmural y mesentérica
Estenosis y fístulas raras	Estenosis y fístulas frecuentes
Enfermedad perianal rara	Enfermedad perianal frecuente
Abscesos intraabdominales raros	Abscesos intraabdominales posibles
Endoscopia: Pérdida del patrón vascular, edema, friabilidad, sangrado y úlceras	Endoscopia: Úlceras confluyentes, serpiginosas, patrón en “empedrado”
Histología: Abscesos de criptas, distorsión arquitectura, deplección de mucina	Histología: Granulomas*, agregados linfoides, fisuras, alteración criptas
Clínica: Emisión de sangre y moco. Diarrea. Tenesmo y urgencia (síndrome rectal)	Clínica: Diarrea crónica Dolor abdominal y fiebre.
Complicaciones: Megacolon tóxico, perforación, cáncer de colon	Complicaciones: Obstrucción y fístulas Cáncer de colon si afectación cólica
Cirugía: colectomía curativa	Cirugía: recurrencia postquirúrgica

*sólo en un 20%-30% de casos en biopsias endoscópicas

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA DE EII:

La EII está emergiendo como una epidemia mundial. Existe una asociación clara entre el aumento de la incidencia de la EII y los factores ambientales relacionados con

el desarrollo socioeconómico. El estilo de vida en los países desarrollados podría poner en peligro los sistemas naturales de la colonización microbiana del intestino humano, desencadenando una interacción entre patógenos microbianos y el sistema inmunológico que conlleva en pacientes genéticamente predispuestos al desarrollo de la EII (Manichanh, 2012).

Se sabe que la incidencia de la EII varía considerablemente de unas áreas geográficas a otras, de tal manera que la tasa de incidencia de la colitis ulcerosa (CU) oscila entre los 0,5 y los 24,5 casos por 100.000 habitantes y año ($0,5-24,5 \cdot 10^5$ h/a), mientras que la de la enfermedad de Crohn (EC) lo hace entre los 0,3 y los $20 \cdot 10^5$ h/a (Molodecky, 2012).

En relación a su incidencia en España, en los últimos años, parece haberse estabilizado. Las tasas más altas son las notificadas en el norte de España (Navarra y Gijón), por Arin et al. (Arin, 2008) y Saro et al. (Saro, 2009), de 13,6 y 12,5 casos $\times 10^5$ h/a, respectivamente. Estas cifras, muy similares a las descritas en países del norte de Europa, son superiores a las documentadas en el centro y sur de la península, lo que sugiere un cierto gradiente norte-sur para la enfermedad en nuestro país (López Miguel, 1999). En el caso de la EC, la variación geográfica es menor, apreciándose además que su incidencia continúa en ascenso. La tasa más alta es la comunicada recientemente por Fernández-Villaverde et al. (Fernández-Villaverde, 2013), en un trabajo realizado en el área de Vigo, de $10,2 \text{ casos} \times 10^5 \text{ h/a}$.

Por último, es necesario resaltar los datos disponibles de la población pediátrica. La incidencia de la EII en este grupo de edad ha sido tradicionalmente baja, y los datos disponibles son escasos. El registro SPIRIT (Martín-de-Carpi, 2013), describe el cambio de patrón de la enfermedad pediátrica en nuestro país. Los autores recogen, de manera retrospectiva, todos los casos diagnosticados de EII, en pacientes menores de 18 años, en 78 centros españoles entre los años 1996 y 2009, y observan un aumento de casi 3 veces en las cifras de incidencia en los últimos 14 años, en especial de la EC.

En definitiva, con los datos disponibles en España parece que existe un aumento de las tasas de incidencia de ambas enfermedades con respecto a décadas previas, siendo la proporción CU/EC cercana a 1. Destacan tasas similares en algunas zonas a las descritas en los países del norte de Europa y un aumento exponencial en la edad pediátrica. La mortalidad en EII parece no diferir de la población general.

1.1.3. TRATAMIENTO EN EII

Las EII: EC y la CU, suelen presentar un curso crónico, recidivante e incapacitante (Peyrin-Biroulet, 2012). Las causas sólo se conocen parcialmente, por ello sigue siendo una enfermedad no curable ni médica ni quirúrgicamente.

Los distintos tratamientos de que se dispone para el manejo de la EII no biológicos (aminosalicilatos, esteroides, antibióticos, pre/probióticos e inmunomoduladores) han tenido como objetivo el control de los síntomas, mejorar la calidad de vida y evitar complicaciones (Lichtenstein, 2004), pero cada vez más se tiende a exigir a los tratamientos que sean capaces de inducir la curación de las lesiones con la esperanza de modificar la historia natural de la enfermedad (Vermeire, 2007). La llegada de los agentes anti-factor de necrosis tumoral α (anti-TNF- α) (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y golimumab) han cambiado drásticamente la forma de tratar la EII y el curso de la enfermedad (menos cirugías, menos hospitalizaciones, mejor calidad de vida, economizador de esteroides, una mayor remisión clínica y las tasas de curación de la mucosa en CD y UC), como la vida de los pacientes (calidad de vida y productividad en el trabajo) (Feagan, 2008).

Hoy en día el tratamiento de la EII se basa en un doble planteamiento: inducción y mantenimiento de la remisión. Mientras el primero tiene por objetivo reducir la actividad inflamatoria del proceso (y, por tanto, la desaparición de los síntomas y la recuperación de la calidad de vida), el segundo pretende fundamentalmente evitar la recidiva clínica y prevenir el desarrollo de complicaciones.

En la enfermedad de Crohn, la introducción precoz del tratamiento con infliximab y azatioprina como inducción (estrategia top-down) se ha demostrado superior en términos de remisión mantenida libre de esteroides, curación mucosa y menor hospitalizaciones respecto a la estrategia convencional de utilizar los fármacos biológicos como segunda línea tras fracaso de los inmunomoduladores (Lemmann, 2006; Colombel, 2010).

Cada vez se tiende más a la introducción “precoz” de fármacos inmunosupresores y biológicos con el fin de intentar cambiar el curso natural de la enfermedad. El concepto “EC precoz”, se refiere a pacientes con <18 meses de evolución de su enfermedad que nunca se han tratado con agentes biológicos ni

inmunomoduladores y con patrón inflamatorio puro y que por tanto son pacientes que presentan un “daño intestinal” potencialmente reparable mediante tratamiento farmacológico (Pariente, 2011). En estos pacientes la estrategia top-down podría modificar el curso natural de la enfermedad.

Toda esta evidencia ha dado lugar a una utilización creciente y más precoz de agentes biológicos en los pacientes con EII, como lo demuestran estudios epidemiológicos (Gisbert, 2014), constituyendo un pilar básico en el manejo de la EII en la práctica clínica habitual.

1.1.3.1. Infiximab (Remicade®)

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante producido por células de mieloma de ratón formado por la región constante de IgG1 humana y regiones variables de ratón. Este anticuerpo se une tanto al factor de necrosis tumoral (TNF) alfa de membrana como al TNF soluble y bloquea la unión a sus receptores solubles y de membrana. La concentración máxima de infliximab se alcanza a la hora de la administración y su vida media es aproximadamente 9 días.

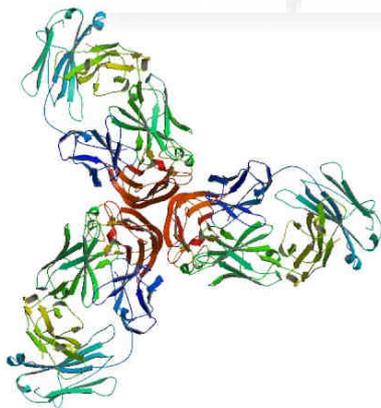


Figura 1. Estructura molecular del Infiximab: anticuerpo monoclonal quimérico, 75% humano y 25% murínico de la clase Ig1. Actúa neutralizando la actividad biológica del TNF α .

El uso de infliximab en la EC se aprobó en Europa en 1999. Desde entonces se han realizado múltiples ensayos clínicos que han ido modificando el tratamiento de este fármaco en la práctica clínica. En la actualidad está aprobado en la EC luminal y fistulizante tanto en adultos como en población pediátrica y para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa.

Su posología se ajusta al peso del paciente, a razón de 5 mg/kg en perfusión intravenosa, durante un período de 2 horas, en las semanas 0, 2 y 6 al inicio y posteriormente continuación con una perfusión cada 8 semanas.

En la actualidad hay documentados más de un 1,8 millones de pacientes con EII que han recibido infliximab, con un rango de seguridad más que aceptable teniendo en cuenta la eficacia del fármaco en el control de enfermedades con una alta carga de morbilidad, como son la EC y la CU (Khanna, 2015).

En los ensayos clínicos, entre los eventos adversos (EA) significativos, el más frecuente fue la infección del tracto respiratorio superior, que se produjo en el 25,3% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 16,5 % de los pacientes tratados con placebo. Las RAs más graves asociadas con el uso de bloqueantes del TNF notificadas con Remicade son reactivación del VHB, insuficiencia cardíaca congestiva, infecciones graves (como septicemia, infecciones oportunistas y tuberculosis), enfermedad del suero (reacciones de hipersensibilidad retardada), reacciones hematológicas, el lupus eritematoso sistémico/síndrome pseudolúpico, enfermedades desmielinizantes, acontecimientos hepato biliares, linfomas, linfoma de células T hepatoesplénico (HSTCL), leucemia, carcinoma de células de Merkel, melanoma, neoplasias pediátricas, sarcoidosis/reacción similar a sarcoidosis, abscesos intestinales o perianales (en la enfermedad de Crohn), y reacciones graves a la perfusión (Ficha técnica Remicade ®, 2014).

En los ensayos clínicos se definió una reacción relacionada con la perfusión como cualquier EA que se produzca durante una perfusión o en la hora después de la perfusión. En los ensayos clínicos en Fase III, el 18% de los pacientes tratados con infliximab en comparación con el 5% de los pacientes tratados con placebo experimentaron una reacción relacionada con la perfusión. En general, una mayor proporción de pacientes que recibieron infliximab en monoterapia experimentaron una reacción relacionada con la perfusión en comparación con los pacientes que recibieron

infliximab con inmunomoduladores concomitantes (17% vs 5% respectivamente). Aproximadamente el 3% de los pacientes interrumpió el tratamiento por reacciones relacionadas con la perfusión y todos los pacientes se recuperaron con o sin necesidad de tratamiento. En la experiencia post comercialización, los casos de reacciones anafilácticas, incluido el edema laríngeo/faríngeo y el broncoespasmo severo, y las crisis convulsivas se han asociado con la administración de Remicade (Ficha técnica Remicade ®, 2014).

Las reacciones de hipersensibilidad tardía han sido poco frecuentes. Los signos y síntomas incluyeron mialgia y/o artralgias con fiebre y/o rash, y algunos pacientes experimentaron prurito, edema facial, de la mano o labial, disfagia, urticaria, dolor de garganta y cefalea.

1.2. ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

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.

La anemia representa la manifestación extraintestinal más frecuente en la EII (Guagnozzi, 2014). Una revisión sistemática de los datos publicados más relevantes entre 2007 y 2012, determinó una prevalencia de la anemia en pacientes con enfermedad de Crohn del 27% (intervalo de confianza del 95%, 19-35) y del 21% (intervalo de confianza del 95%, 15-27) en los pacientes con colitis ulcerosa (Filmann, 2014). Más de la mitad de los pacientes con anemia (57%) resultaron ser deficientes en hierro (Filmann, 2014). Otros estudios reportan una prevalencia de la anemia en pacientes con EII que oscilan entre 6,2 y 73,3% (Kulnigg, 2006). Al diagnóstico alrededor de dos tercios de los pacientes con EII presentan anemia (Bergamaschi, 2010). En los pacientes con EII en edad pediátrica la presencia de anemia es más frecuente (en torno al 70%) que en adultos (30%-40%) (Goodhand, 2012).

Comparada con otras complicaciones extraintestinales, la anemia ha recibido históricamente una escasa atención por parte de los gastroenterólogos (Guagnozzi, 2014; Filmann, 2014). El insuficiente control de dicha complicación ha conllevado a un empeoramiento de su calidad de vida (Wells, 2006) y de la morbilidad asociada a esta entidad (Kulnigg, 2006; Cucino, 2001). Esto puede traducirse en un aumento de los requerimientos transfusionales de los pacientes, de la necesidad de ingreso para su tratamiento, del aumento de su estancia media hospitalaria e incluso se ha establecido como una de las condiciones de comorbilidad más frecuente asociada a la mortalidad en pacientes con EII (Wilson, 2004).

Un éxito de la terapia de la anemia puede mejorar la calidad de vida incluso mejor que la terapia de la actividad de la enfermedad de base (terapia anti-inflamatoria) (Evstatiev, 2011).

1.3. DEFINICIÓN E IMPLICACIONES DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El valor de la hemoglobina varía con la edad, sexo y otros factores como el embarazo, la altitud y fumar (Beutler, 2006). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia se define como la condición patológica alcanzada cuando las cifras de hemoglobina (Hb) en sangre descienden por debajo de 13 g/dl en el varón y 12 g/dl en la mujer adulta y 11 g/dl en mujeres embarazadas (Freire, 1998).

Ferropenia es un déficit del hierro corporal total. Existe anemia ferropénica (ADH) cuando la ferropenia es lo suficientemente intensa y prolongada como para disminuir la eritropoyesis y causar un defecto en la síntesis de hemoglobina produciendo unos eritrocitos más pequeños (microcitosis) y con menor cantidad de Hb (hipocromos) (Rodríguez-Moranta, 2014).

Recientemente, se ha publicado un consenso por la Organización Europea de Crohn y Colitis (Dignass, 2015) acerca del diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia en la EII. En él se define diferentes estados de déficit de hierro en la EII:

- **Déficit de hierro (DH):** el criterio diagnóstico de DH en la EII, depende la existencia de inflamación activa. En pacientes sin actividad de la enfermedad, el valor de ferritina sérica, para definir DH es $<30\mu\text{g/L}$. Si presenta inflamación activa, el valor de ferritina puede elevarse hasta $100\mu\text{g/L}$. Los receptores solubles de transferrina sérica (RST) suelen estar elevados y el cociente entre la concentración del RST y el logaritmo de la ferritina sérica es $< a 2$.

- **Anemia por enfermedad crónica (AEC):** anemia asociada a una enfermedad inflamatoria sistémica crónica y está causada principalmente por mecanismos inflamatorios. Los criterios diagnósticos de AEC son: nivel de ferritina sérica $>100\mu\text{g/L}$ e índice de saturación de transferrina (IST) $<20\%$. Si el valor de la ferritina oscila entre 30 y $100 \mu\text{g/L}$, refleja una combinación de déficit real de hierro y AEC. Los glóbulos rojos son hipocrómicos y los reticulocitos están aumentados de tamaño. El volumen corpuscular medio y la concentración corpuscular media de hemoglobina pueden estar reducidos. Los RST suelen ser normales y el cociente entre la concentración del RST y el logaritmo de la ferritina sérica es $< a 1$.

- **La anemia con restricción de hierro (IRA):** se define como cualquier anemia donde la actividad eritropoyética se reduce debido a la disponibilidad restringida de hierro en la médula ósea, ya sea por deficiencia de hierro verdadera o por déficit funcional de hierro.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de la anemia ferropénica. Hallazgos del laboratorio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

	Sideremia	Transferrina	Saturación transferrina	Ferritina	RST	RST/log ferritina
Anemia de enfermedad crónica	↓	↓/N	↓	$> 30\text{ng/ml}$	N	< 1
Anemia ferropénica	↓	↑	↓	$< 30 \text{ ng/ml}$	↑	> 2
Anemia ferropénica + anemia de enfermedad crónica	↓	↓	↓	$< 100\text{ng/ml}$	N/	> 2

La sintomatología de la IRA 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. Además de desencadenar descompensación de las enfermedades de base del paciente (insuficiencia cardíaca, bronquitis crónica) o un deterioro cognitivo (especialmente en población anciana). La ferropenia, incluso sin anemia, se ha relacionado con un menor rendimiento físico y mental, fatiga, astenia y susceptibilidad incrementada a infecciones (Brutsaert, 2003, Cronin, 2001; Goddard, 2000).

En la EII la anemia ha cobrado un protagonismo muy relevante y ha pasado de la creencia de ser un proceso inherente a la propia enfermedad, a considerarse una entidad con rasgos propios, bien definida y parcialmente dependiente de su proceso de base (Goodnough, 2004), recomendándose para un correcto control de la EII, la evaluación periódica del estado de anemia y/o ferropenia, debido a su alta prevalencia y su importante impacto en la calidad de vida.

La anemia en los pacientes con EII se debe principalmente a la deficiencia de hierro secundaria a la pérdida de sangre por inflamación crónica de la mucosa intestinal, aunque cuando la enfermedad esta activa otros mecanismos más complejos como la disminución de la absorción y la inhibición de la capacidad eritropoyética de forma indirecta por citoquinas inflamatorias (mecanismo implicado en la AEC) son también importantes (Semrin, 2006; de Silva, 2003). En algunos casos, la anemia también puede ser de etiología yatrogénica (sulfasalazina, tiopurinas, metrotrexate), por hemólisis o por síndrome mielodisplásico. Finalmente, en algunos pacientes con EC, la absorción alterada de la vitamina B12 y/o ácido fólico a causa de inflamación del intestino delgado y/o resección amplias del intestino, pueden contribuir a la anemia. Por lo tanto, la anemia en la EII es a menudo multifactorial, compleja y puede ser un desafío incluso para el clínico más experimentado (Gasche, 2004).

1.4. METABOLISMO DEL HIERRO

En los últimos años se han producido importantes avances en el esclarecimiento tanto de los mecanismos de control de la homeostasia del hierro como en la fisiopatología de enfermedades relacionadas con su metabolismo

La mayor fuente de hierro es proporcionada por los macrófagos que reciclan el hierro procedente de los eritrocitos destruidos. Por otro lado, a diario consumimos alrededor de 10 mg de hierro en la dieta. De estos, solo el 10% es absorbido a través de los enterocitos en duodeno y yeyuno proximal. El primer paso de la absorción del hierro en el enterocito, es la reducción del hierro del estado férrico a ferroso. Dentro del enterocito, el mineral tiene 2 posibles destinos: ser almacenado como ferritina y excretado por heces tras decaimiento de los enterocitos senescentes o, cuando el hierro es necesario para la eritropoyesis, puede ser transferido por la ferroportina al plasma. donde la transferrina, responsable de su transporte lo entregará a los eritroblastos.

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 férricos. En estos mecanismos, la hepcidina es el principal regulador del metabolismo del hierro en humanos. Este péptido es producido principalmente por los hepatocitos en respuesta a los niveles de hierro sérico y hepático, anemia, hipoxia, eritropoyetina y ciertas citoquinas proinflamatorias (principalmente IL-6), desempeñando un rol esencial en la regulación de la homeostasis del hierro durante la inflamación (Rodríguez-Moranta, 2014), ver figura siguiente:

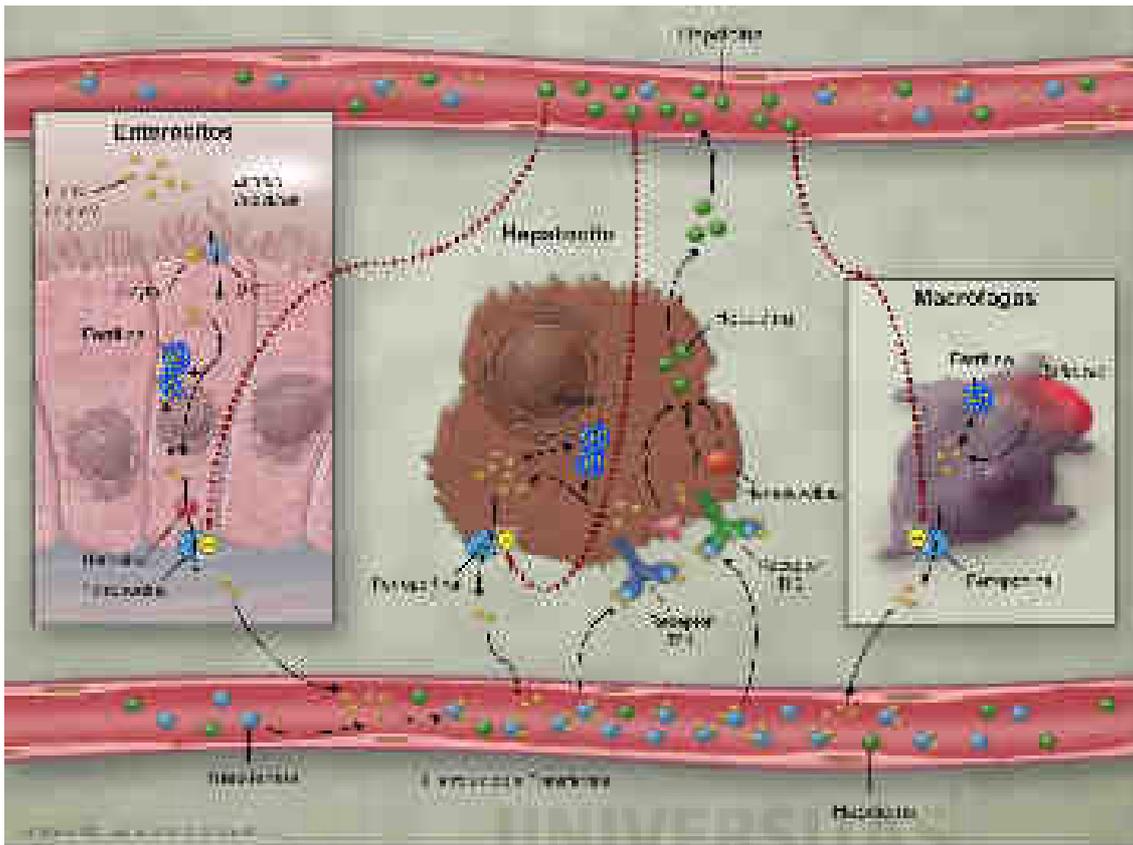


Figura 2: Homeostasis del hierro: El hierro se regula por los niveles sistémicos e intracelulares del mismo. A nivel sistémico, se mantiene el equilibrio a través de la regulación de la captación de hierro del aparato intestinal, el reciclado de hierro de los macrófagos y el intercambio con los depósitos de hierro en el hígado. El principal regulador de estos mecanismos es la hormona hepcidina, que ejerce su función desencadenando la degradación de la proteína de exportación de hierro ferroporfina en los enterocitos, hepatocitos y macrófagos.

La hepcidina fue descrita por primera vez en el año 2000, como un péptido de la familia de las defensinas (proteínas con papel antimicrobiano) (Park, 2001). Una vez sintetizada, la hepcidina es secretada al torrente sanguíneo e interactúa con la ferroporfina en los enterocitos, los hepatocitos y los macrófagos, regulando la tasa de absorción de hierro a plasma. La unión de la hepcidina con la ferroporfina provoca la degradación de ésta (Ruchala, 2014). Esta degradación de la ferroporfina, el transportador más importante para liberar el hierro absorbido por el enterocito al plasma, conlleva a una disminución de la disponibilidad de hierro circulante en plasma. Posteriormente, si se requiere hierro en la médula ósea para la síntesis de hemoglobina,

la ferroportina será expresada nuevamente en la superficie del enterocito y la liberación de hierro a la circulación se reanuda.

En condiciones normales, los glóbulos rojos (GR) al término de su vida, son fagocitados por los macrófagos en el sistema retículo endotelial (SRE) del bazo y de la médula ósea (Huch, 2006). Tras ser fagocitados, el hierro puede ser exportado inmediatamente fuera de los macrófagos, a través de la ferroportina, ligado a la transferrina y reutilizado para la síntesis de GR o permanecer en los depósitos de hierro del SER. La hepcidina regula la liberación de hierro desde los macrófagos, de la misma forma que en el enterocito, mediante la degradación de la ferroportina (Ganz, 2007).

En conclusión, más allá de los mecanismos celulares que lo producen, un incremento de la hepcidina circulante por encima de lo normal, al aumentar la degradación de la ferroportina y reducir su expresión en la membrana celular, disminuye la capacidad de movilización del hierro de sus depósitos hepáticos, así como la recirculación del hierro presente en los glóbulos rojos senescentes, incorporados en los macrófagos. Asimismo, por sus efectos sobre el epitelio intestinal, reduce la capacidad absorbente del hierro dietario. La consecuencia de esto es una acumulación del hierro celular (en los depósitos) y una reducción del hierro circulante con la consecuente disminución de la capacidad eritropoyética, con la aparición final de la anemia. Ver Figura 3.

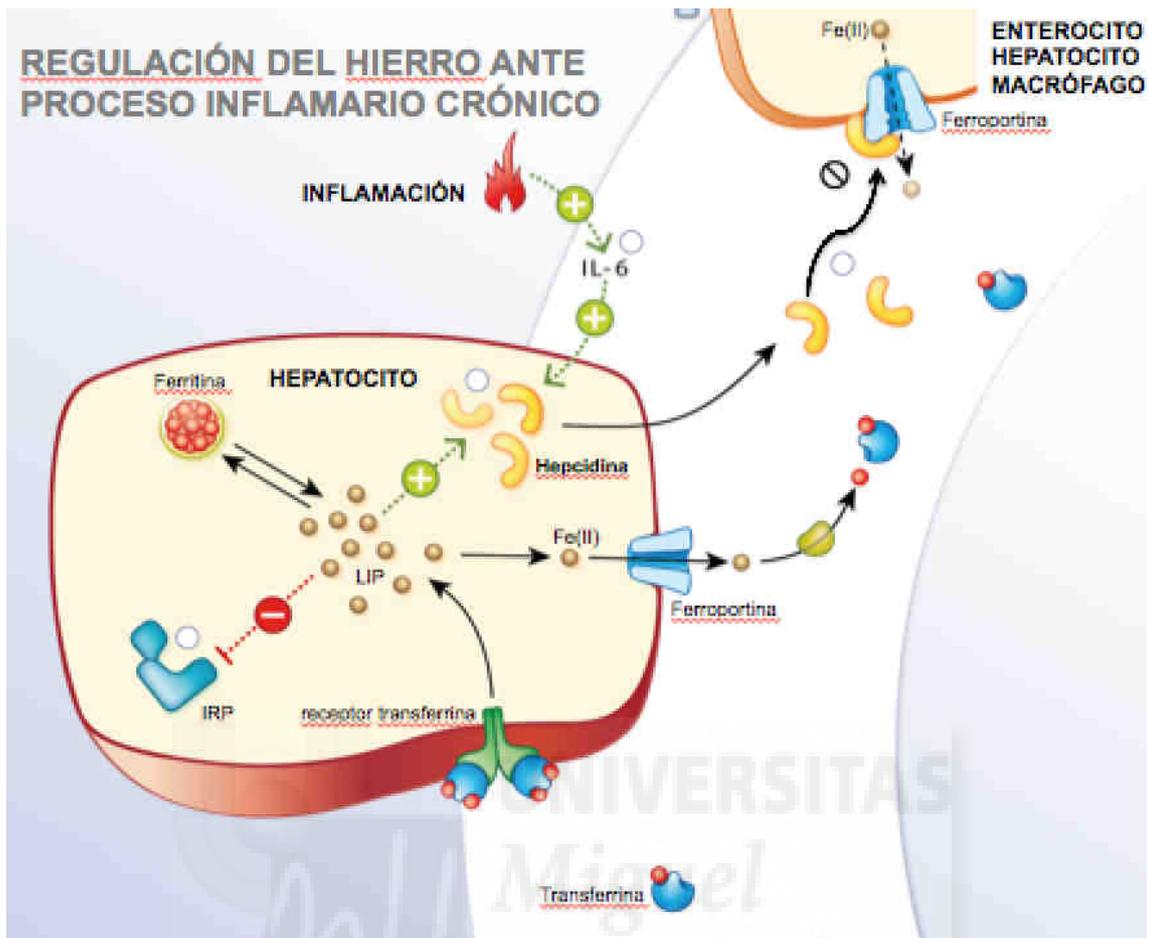


Figura 3. Regulación del metabolismo de hierro ante procesos inflamatorios. Papel de la hepcidina. El hierro se regula principalmente en los hepatocitos a través de la interacción entre proteínas citoplasmáticas (como la hepcidina), las proteínas reguladoras del hierro (IRP) y estructuras ARN específicas. La IL-6 (citoquina proinflamatoria) estimula la síntesis de la hepcidina, secretada a la circulación, inhibe la liberación de hierro en los hepatocitos, macrófagos y enterocitos.

1.5. FISIOPATOLOGÍA DE LA ANEMIA EN LA EII

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) (Freire, 1998)

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 AEC (Means, 1992). 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, derivados tiopurínicos (azatioprina o mercaptopurina) o metotrexate y la anemia hemolítica.

Aunque se puede considerar que la anemia en los pacientes con EII presenta, en la mayoría de los casos, un carácter multifactorial (Reinisch, 2013) a continuación se analiza por separado los principales mecanismos implicados:

1.5.1. Anemia por déficit de hierro en pacientes con EII

La DH es la causa más frecuente de anemia en la EII y oscila entre el 36% y el 90%, con una prevalencia media de 45% (De la Morena, 2008).

El DH en la EII es debido principalmente a las pérdidas hemorrágicas mantenidas y en la mayoría de los casos desapercibidas, secundarias a la inflamación y disrupción permanente de la mucosa intestinal. Otra causa menor para el desarrollo de ferropenia es la alteración de la absorción del hierro (Bartels, 1978). Una vez superado el umbral de absorción de hierro, si estas pérdidas de sangre persisten, se producirá un déficit de hierro absoluto, y posteriormente, el sistema hematopoyético se verá "sobrepasado", 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 (Frewin, 1997).

El patrón oro para el diagnóstico de ferropenia se establece mediante la determinación del hierro en la médula ósea. La presencia <10% de normoblastos teñidos mediante el azul de Prusia es diagnóstico de ferropenia (Rimon, 2002). Se trata de una prueba invasiva, hecho que limita su utilidad en la práctica clínica.

La escasez de hierro, conlleva una situación de eritropoyesis ineficaz y a la producción de hematíes microcíticos e hipocrómicos (Rogler, 2015), indicadores sensibles de ferropenia en ausencia de enfermedad crónica o coexistencia de un déficit de B12 o folatos.

Un nivel bajo de saturación de transferrina (IST), sideremia y ferritina también se asocia a la ADH. El dato más específico de ADH es la ferritina. La concentración de ferritina es proporcional a los niveles de hierro corporal y se considera el mejor test no invasivo para detectar ferropenia. Unos niveles $<30\mu\text{g/L}$ se consideran patognomónicos de ferropenia (Dignass, 2015). Sin embargo, su sensibilidad es baja, debido a que la síntesis de ferritina puede verse aumentada por el efecto de algunas citoquinas, como la IL-1, actuando como un reactante de fase aguda. Así, en presencia de inflamación, el punto de corte de ferritina en sangre para definir ferropenia podría ser de hasta $100\mu\text{g/L}$ (Dignass, 2015). En estas circunstancias se ha sugerido calcular el cociente entre la concentración del RST y el logaritmo de la ferritina sérica, cuya sensibilidad para la detección de ADH es del 88% (Rimon, 2002). Un resultado < 1 sugiere AEC sin ferropenia, mientras que una proporción > 2 indica ferropenia con o sin AEC (Rodríguez-Moranta, 2014).

1.5.2. Anemia de trastornos crónicos

Se trata de una situación en la que los precursores hematopoyéticos no pueden utilizar el hierro disponible. Esto es así porque el hierro de los depósitos no puede movilizarse hacia los precursores medulares debido a la interacción de determinadas citoquinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e IFN- γ) que impiden la unión del hierro a su transportador plasmático (transferrina) principalmente al estimular una sobreexpresión de la hepcidina. Ello conduce a un secuestro del hierro en el enterocito, hepatocito y macrófago y una disminución de la absorción intestinal de hierro. Se produce, por lo tanto, una anemia ferropénica funcional, ya que las reservas de hierro no están disponibles para la eritropoyesis.

También, mediado por las citoquinas proinflamatorias, se puede presentar una disminución de la producción de eritropoyetina (EPO) en las células peritubulares renales. La EPO tiene un efecto antiapoptótico sobre los progenitores eritroides, de

modo que bajo su estímulo estos proliferan y se diferencian. En situaciones “inflamatorias”, disminuye la EPO y además estas citocinas impiden su efecto, por lo que se produce un efecto proapoptótico (De la Morena, 2008).

Otro mecanismo implicado en la AEC, es el acortamiento de la vida media de los hematíes por un aumento de la actividad eritrofagocitaria.

Los hallazgos analíticos característicos de la AEC son: anemia normocítica normocrómica, con reticulocitos normales o bajos. Valor de la ferritina normal ó elevada, hierro sérico disminuida o transferrina normal, TSAT normal o levemente disminuido y RST normal o disminuido y el cociente entre la concentración del RST y el logaritmo de la ferritina sérica es $< a 1$.

1.6. TRATAMIENTO DE LA ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

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 (Wells, 2006). Esta complicación debe considerarse como un fenómeno extraintestinal con entidad propia. Es importante destacar que en nuestros esfuerzos para un correcto manejo de la anemia, es imprescindible un control adecuado de la inflamación (Ruchala, 2014), aunque el control de la anemia en los pacientes con EII, independientemente del control de la actividad inflamatoria, tendrá una repercusión positiva en los índices de calidad de vida (Koutroubakis, 2006; Wells, 2006; Evstatiev, 2011).

Siempre que tengamos a un paciente con EII con ADH se recomienda dar suplementos de hierro con el objetivo de normalizar las cifras de hemoglobina y de los depósitos de hierro. Nuestro objetivo deberá ser conseguir cifras de hemoglobina mayores de 13 g/dl en el varón y de 12 g/dl en la mujer y la normalización de los depósitos de hierro (Dignass, 2015).

En el ámbito de la EII se define la anemia como "grave" si la cifra de hemoglobina es inferior a 10 g/dl (Gasche, 2000). 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 (Gasche, 2000).

Para el control de la anemia en la EII se han empleado tres clases de fármacos (excluyendo la transfusión sanguínea): el hierro oral, el hierro parenteral y la eritropoyetina (Oldenburg, 2000).

1.6.1. 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 (Kulnigg, 2006). Las sales de hierro (fumarato, sulfato o gluconato) son las formulaciones que aportan una mayor cantidad de hierro absorbible por la mucosa intestinal (Rockey, 2006). Puesto que la capacidad de absorción intestinal es limitada y puede incluso estar comprometida por el estatus inflamatorio, se recomienda dar dosis máxima diaria, 100 m/día. Dosis superiores no aporta ninguna ventaja y repercutirá en una mayor toxicidad (Rimon, 2005; Zlotkin, 2001; Makrides, 2003).

La respuesta al hierro enteral se ha definido habitualmente como lenta (requiere varios meses de tratamiento continuado), variable, mal tolerada por los pacientes con EII e incluso se ha vinculado como factor de riesgo en la reagudización de la EII, alteración de la microbiota intestinal y fenómenos de carcinogénesis (Seril, 2006; Oldenburg, 2000, de Silva, 2005; Erichsen, 2005).

Schröder y cols. (Schroder, 2005) 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.

Silva y cols. (de Silva, 2005) estudiaron la tolerancia al hierro oral entre pacientes con EII y sin ella, encontrando una incidencia de efectos adversos similar. 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 CU (6%) pero no en pacientes con EC.

Por consiguiente, aquellos pacientes con ferropenia o anemia leve, con EII en fase inactiva y con buena tolerancia al hierro oral se podría iniciar el tratamiento por esta vía. (Dignass, 2015)

Todas las limitaciones expuestas del hierro oral respecto al iv, en pacientes con EII, han contribuido a que en el último consenso europeo de manejo de la anemia en pacientes con EII, se determine que el hierro intravenoso debería ser utilizado como primera opción (dado que es más efectivo, más rápido y mejor tolerado que el hierro por vía oral) para el tratamiento de la anemia asociada en EII, tanto ante anemias leves como en graves (Dignass, 2015), recomendándose como alternativa el hierro oral en pacientes con ferropenia o anemia leve, EII en fase inactiva y con buena tolerancia al hierro oral. Ver algoritmo de la figura siguiente:

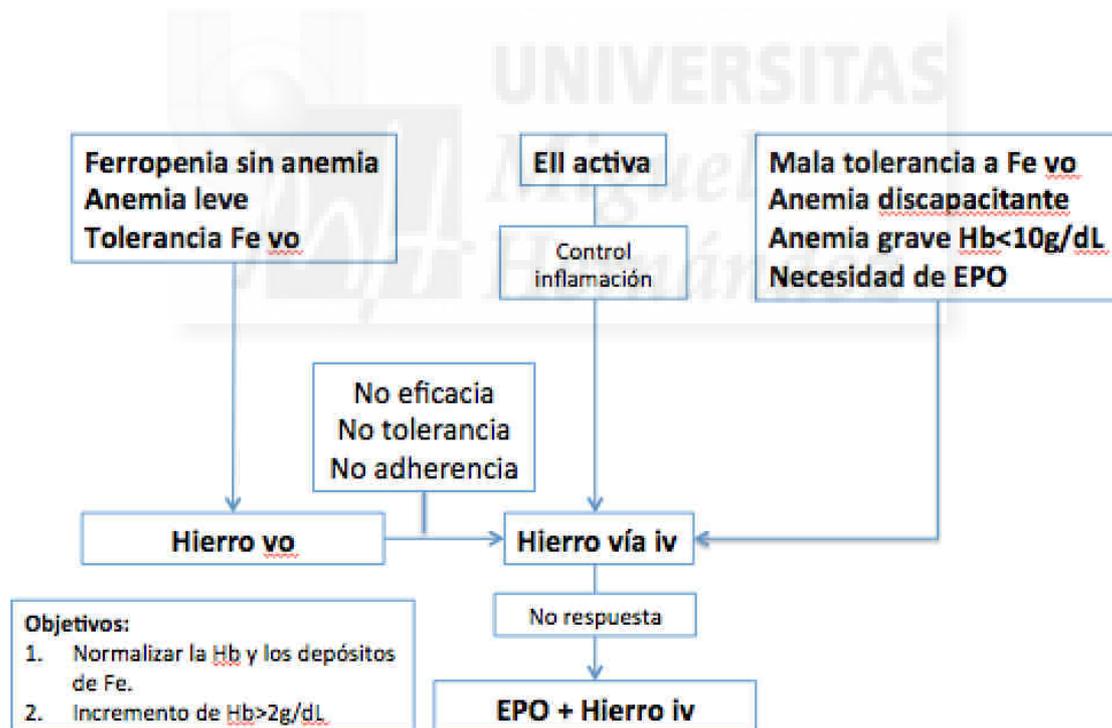


Figura 4. Manejo de anemia con restricción de hierro en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Modificado de Dignass, 2015).

Vo: vía oral, iv: vía intravenosa, Fe: hierro; EPO: Eritropoyetina humana recombinante.

1.6.2. Hierro parenteral

Las formulaciones iniciales de hierro iv producían de forma relativamente frecuente reacciones anafilácticas, secundarias a la aparición de hierro libre en sangre. Sin embargo, en los últimos años se han desarrollado nuevas moléculas más seguras que han permitido establecer el uso de hierro iv como un pilar importante en el manejo de la anemia y ferropenia en la EII (Oldenburg, 2000; Keating, 2015).

La administración de hierro en su forma parenteral evita muchos de los problemas asociados a la ingesta del mismo por vía oral, eludiendo 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.

La utilización clásica del hierro iv como primera opción, en pacientes con EII, se consideraba ante EII clínicamente activa, intolerancia documentada al hierro oral, cifras de Hb < 10g/dL o que requieran tratamiento con agentes estimuladores de la eritropoyesis.

En España, en la actualidad se disponen de distintas formulaciones de hierro intravenoso, siendo las más empleados, el hierro sacarosa y la carboximaltosa de hierro (detallado en el punto 1.7).

El hierro sacarosa (Venofer®), aprobado su uso desde el año 2000 por la FDA, se ha extendido ampliamente hasta ser el hierro parenteral más empleado. Ha demostrado ser eficaz y bien tolerado en pacientes con EII (Schroder, 2005). Tras millones de tratamientos, presenta una tasa de efectos adversos graves muy raro (menos de 1/1.000.000 de tratamientos) y un coste reducido. En contra, la dosis máxima a administrar en cada infusión es de sólo 200 mg, por lo que los pacientes requieren múltiples sesiones infusionales hospitalarias (un mínimo de 5 a 10 sesiones infusionales repartidas en un periodo de 3 semanas) hasta normalizar sus niveles de hierro y Hb (Gomollón, 2014). Además los pacientes con déficit de hierro o anemia asociados a la EII recidivan de manera frecuente y rápida, por lo que al final el paciente requerirá de múltiples sesiones infusionales hospitalarias a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Entre los efectos adversos de la ferropatía por vía intravenosa se pueden destacar: alteraciones tensionales, sabor metálico, cefaleas, bradicardia, dolor torácico, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, dolor abdominal, prurito, artralgias y mialgias. Para minimizar los posibles efectos adversos es conveniente no superar la dosis máxima recomendada y respetar los límites de velocidad de infusión.

Para el cálculo de la dosis de hierro total iv a administrar para la reposición completa de los depósitos, se ha realizado tradicionalmente mediante la fórmula de Ganzoni (Ganzoni, 1970):

$$\text{Déficit de hierro total (mg)} = [\text{peso (kg)} \times (\text{objetivo de Hb} - \text{Hb actual g/dl}) \times 0,24] + 500$$

En la actualidad, para el cálculo de la dosis de hierro recomendada en EII se utiliza una fórmula simplificada, avalada por el mayor ensayo controlado disponible (Auerbach, 2010) que tiene en cuenta el peso y la hemoglobina. Ver tabla siguiente:

Tabla 3. Recomendaciones de la cantidad de hierro a suministrar según concentración de hemoglobina peso y sexo.

Hemoglobina (g/dL)	Peso <70 kg	Peso >70kg
10-12 (mujeres)	1000 mg	1500 mg
10-13 (hombres)		
7-10	1500 mg	2000 mg

No debe superarse una dosis de hierro acumulativa de 500 mg en los pacientes con un peso corporal <35 kg. Para pacientes con un valor de Hb ≥ 14 g/dl, deberá administrarse una dosis inicial de 500 mg de hierro y deberán controlarse los parámetros férricos antes de repetir la administración. Un incremento de Hb ≥ 2 g/dL a las 4 semanas se considera una respuesta aceptable al tratamiento (Guagnozzi, 2014).

Para evitar la recidiva post-tratamiento y normalización de la ADH, se ha demostrado eficaz la prevención de la misma, recomendándose monitorización del valor de la Hb, ferritina, TSAT y PCR, como mínimo cada 3 meses durante el primer año

posterior a la corrección de la anemia y cada 6-12 meses a partir del primer año, para evitar las recidivas del DH. Tras un tratamiento eficaz de la ADH con hierro iv, debe iniciarse de nuevo tratamiento con hierro iv en el caso de que el valor de la ferritina baje por debajo de 100µg/L o presente anemia, con el fin de mantener valores normales de Hb y de ferritina (Evstatiev, 2013).

1.6.3. Eritropoyetina

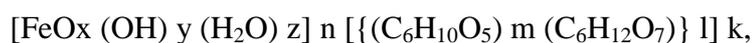
La eritropoyetina recombinante humana (rHuEPO) se ha empleado con éxito junto al hierro intravenoso en la anemia asociada a la insuficiencia renal crónica (Eschbach, 1987). En la AEC se ha demostrado que dosis suprafisiológicas de eritropoyetina pueden superar el umbral de sensibilidad teórico del eritroblasto (inhibido por las citoquinas proinflamatorias) y permitir la eritropoyesis sin presentar efectos adversos significativos (Means, 1991; Dohil, 1998).

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 (Gasche, 1997). 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.

En la actualidad, la rHuEPO se utiliza en pacientes con EII, ante la falta de respuesta de hierro iv, a dosis correctamente administradas y en situaciones de insuficiencia renal crónica. La dosis de rHuEPO a utilizar son 200 U/kg dos veces a la semana o 150 U/kg tres veces a la semana (Guagnozzi, 2014).

1.7. CARBOXIMALTOSA FÉRRICA

La carboximaltosa férrica, es un producto de reemplazo de hierro, un hidrato de carbono complejo de hierro con el nombre químico de hierro polinuclear (III) de hidróxido de 4 (R) - (poli- (1 → 4) -O- α -D-glucopiranosil) -oxi- 2 (R), 3 (S), 5 (R), 6-tetrahidroxi-hexanoato. Tiene un peso molecular relativo de aproximadamente 150.000 Da que corresponde a la siguiente fórmula empírica:



en la que: $n \approx 103$, $m \approx 8$, $l \approx 11$ y $k \approx 4$ (l representa la media de ramificación grado del ligando).

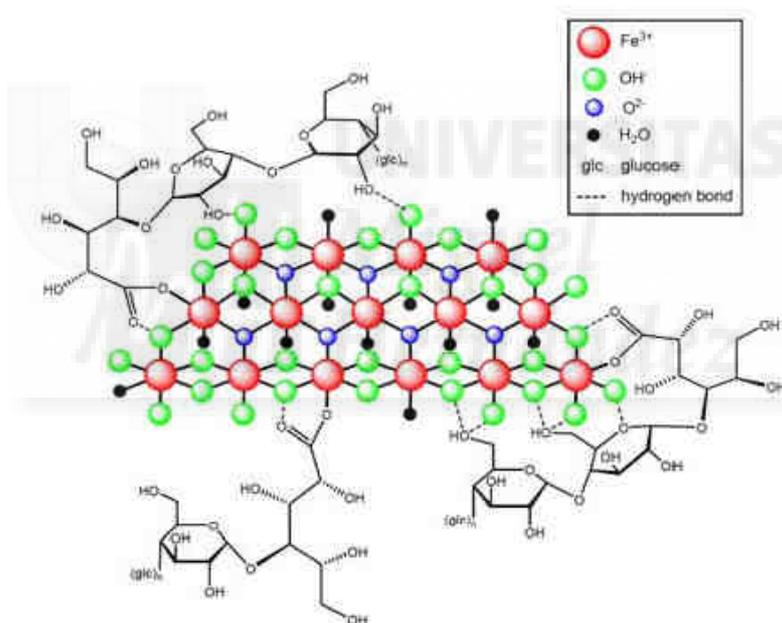


Figura 5. Estructura de la carboximaltosa Fe (III).

La carboximaltosa férrica es un suplemento de hierro aprobado por la FDA para el tratamiento de la ADH. Se presenta como inyectables en disolución acuosa a pH 5,0-7,0, en forma coloidal isotónica para inyección intravenosa con el nombre comercial *Injectafer* (Ficha técnica Ferinject®, 2013) en viales de 15 ml (50 mg/ml de hierro como carboximaltosa férrico) de un solo uso.

Su farmacodinámica ha sido ensayada mediante tomografía por emisión de positrones (PET), demostrando que la captación celular de ^{59}Fe y ^{52}Fe de Injectafer varió del 61% al 99%. En pacientes con deficiencia de hierro, la captación celular de hierro radiomarcado varió del 91% al 99% a los 24 días después de su inyección. Y en pacientes con anemia renal su captación celular osciló entre el 61% al 84% después de 24 días de ser suministrado.

Del mismo modo, su farmacocinética mostró que después de la administración de una dosis única de 100 a 1000 mg de hierro en pacientes con DH, los niveles máximos de hierro pasaron a 37 mg/ml y a 333 mg / ml, respectivamente, en un tiempo de 15 minutos a 1,21 horas después de la dosis. El volumen de distribución se estimó en 3L. El hierro inyectado o infundido se elimina rápidamente del plasma, acumulándose a nivel celular, oscilando la vida media de 7 a 12 horas. Su eliminación renal es insignificante (Geisser, 2010; Lyseng-Williamson, 2009; Kulnigg, 2008; Barish, 2012; Bregman, 2014).

El hierro carboximaltosa es una nueva preparación isoosmolar que puede administrarse a dosis de hasta 1.000 mg en cada infusión durante 15 minutos lo que reduce significativamente el número de sesiones, el tiempo de administración/ocupación de butacas en Hospital de Día, el tiempo de dedicación del personal de enfermería, el número de punciones venosas y visitas al centro sanitario así como una corrección de la anemia/ferropenia más rápida y mejora la adhesión al tratamiento.

Dos ensayos multicéntricos aleatorizados compararon la eficacia de carboximaltosa férrico iv frente a hierro sacarosa iv (Evstatiev, 2011) o sulfato ferroso por vía oral (Kulnigg, 2008) en pacientes con EII y anemia por deficiencia de hierro. Otro estudio aleatorizado multicéntrico (Evstatiev, 2013) comparó la eficacia de carboximaltosa férrica versus placebo para la prevención de la recurrencia de la anemia en pacientes con EII sin anemia y seguidos durante 8 meses. Comparado con el hierro sacarosa, la carboximaltosa férrica ha demostrado ser superior en el incremento de la hemoglobina o su normalización así como en alcanzar niveles normalizados de TSAT y ferritina sérica. Los pacientes tratados con carboximaltosa férrica respondieron más rápido, presentaron una mejor tolerancia y mayor calidad de vida que los pacientes tratado con hierro oral. Además la carboximaltosa férrica también demostró que era eficaz en la prevención de recurrencia de la anemia en pacientes con EII. Con respecto a

los EAs, en el grupo carboximaltosa férrico presentaron más EAs en piel y tejido subcutáneo (erupción cutánea, dermatitis, prurito) y más casos de hipofosfatemia, pero un menor número de reacciones en el punto de punción, respecto al grupo de hierro sacarosa.

Otros estudios no intervencionistas, multicéntricos realizados en Suecia (Befrits, 2013) y Alemania (Stein, 2011), en pacientes con EII y anemia, la carboximaltosa férrica fue eficaz en más de un 65% de los pacientes en la normalización de los niveles de Hb.

En relación a la seguridad de la carboximaltosa férrica, el número de pacientes documentados, tratados a nivel mundial con carboximaltosa férrica en el año 2014, superaba los 1.700.000 pacientes/años (Keating, 2014), sin incidencias graves mostradas. Aunque no existen ensayos adecuados y bien controlados de carboximaltosa férrica en mujeres embarazadas y niños, datos publicados recientemente, han reportado su seguridad y eficacia en este tipo de pacientes (Laass, 2014; Froessler, 2014).

En general, la carboximaltosa férrica, es bien tolerada tanto en pacientes con DH como en pacientes con ADH y con tasas de EA significativos muy raros (Bailie, 2010).

Los EA recogidos durante los ensayos clínicos pivotaes, en casi 7000 pacientes, que recibieron carboximaltosa férrica, así como los estudios con carboximaltosa férrica posterior a la comercialización, evidencian que los EA más frecuentes son las náuseas (que se produce en el 3,1% de los pacientes), seguida por cefalea, mareos e hipertensión (Keating, 2014). Todos ellos catalogados como EA leves a moderados. Las reacciones locales en el lugar de la punción inyección también han sido clasificadas como frecuentes, al igual que la hipofosfatemia transitoria.

Los EA más graves son las reacciones anafilactoides con una frecuencia de raras (1/10.000 a <1/1.000). También son EA raros pero significativos por sus implicaciones (>1/10.000) el síncope, flebitis, broncoespasmo y angioedema. (Ficha técnica Ferinject®, 2013)





2. RESUMEN DE LA PUBLICACIÓN PRESENTADA



2. 1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Los pacientes con EII deben ser evaluados con regularidad para detectar la presencia de anemia debido a su alta prevalencia y su impacto en la calidad de vida. La CU y la EC frecuentemente presentan anemia. La anemia se ha identificado como una comorbilidad que contribuye a un aumento en la tasa de hospitalización, muerte y gastos médicos en los pacientes con EII (Bergamaschi, 2010). La prevalencia de anemia en pacientes con EC y CU se ha estimado en alrededor de un 27% y 21%, respectivamente. Cabe destacar que el 57% de los pacientes anémicos tenían DH (Filmann, 2014).

La causa más común de anemia en la EII es la deficiencia de hierro, aunque otros mecanismos pueden estar involucrados, como los altos niveles de hepcidina debido a la inflamación, la deficiencia de vitamina B12, eventos adversos (EA), reacciones de hipersensibilidad y síndromes mielodisplásicos. La deficiencia de hierro generalmente se trata con suplementos de hierro por vía oral, pero muchos pacientes con EII o no los toleran o no responden. Por el contrario, un gran número de estudios han mostrado una respuesta positiva a la infusión de hierro IV en pacientes con EII (Gasché, 2001; Kulnigg, 2008). En 2009, un nuevo fármaco de hierro parenteral se registró, carboximaltosa de hierro (FCM) (Ferinject; Vifor Pharma, Suiza). El FCM permite administrar 1.000 mg de hierro en una única infusión, en comparación con los 200 mg que se puede administrar con el hierro sacarosa (IS). La posibilidad de la administración en una infusión única de 1000 mg de hierro en lugar de 200 mg en cada infusión con IS tiene implicaciones positivas tanto para el paciente como para el hospital, permitiendo una reducción del número de punciones venosas y visitas al hospital, y potencialmente aumentar el cumplimiento del paciente (Biggar, 2013).

Recientemente, se ha publicado un consenso europeo por la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) acerca del diagnóstico y tratamiento de la deficiencia de hierro y la anemia en la EII. La anemia con restricción de hierro (IRA) se

define como cualquier anemia donde la actividad eritropoyética se reduce debido a la disponibilidad restringida de hierro en la médula ósea, ya sea por deficiencia de hierro verdadera o por déficit funcional de hierro. Se recomienda el hierro intravenoso como tratamiento de primera línea en pacientes con EII con actividad inflamatoria activa, intolerancia previa a hierro por vía oral, niveles de hemoglobina por debajo de 10 g/dl, y en pacientes que necesitan agentes estimuladores de la eritropoyesis (Dignass, 2015).

Infliximab (IFX) y carboximaltosa de hierro (FCM) tienen un papel importante en el manejo de la EII. A pesar de su uso frecuente en el tratamiento de pacientes con EII, no existen estudios de la administración conjunta en una única sesión de ambos fármacos. Por lo general, se requieren dos o más visitas al hospital para la administración de ambos tratamientos, con el perjuicio que ello conlleva (en pacientes que habitualmente están en edad laboral), tanto para el hospital, por un mayor consumo de recursos, como para el paciente y familiares, por un mayor número de visitas hospitalarias, pérdida de horas laborales o escolares, gastos en desplazamientos, punciones, etc. Todo ello generará un mayor nivel de estrés para el paciente y grandes dificultades para llevar una vida social y laboral “normal”.

Con el fin de mejorar la calidad de vida tanto laboral como social del paciente, optimizar los recursos de salud y disminuir el coste de administración de medicamentos, diseñamos un estudio para poder determinar si la administración conjunta de IFX y FCM en la misma sesión en nuestra Unidad de Hospital de Día, en pacientes con EII es segura y efectiva.

2.2. OBJETIVOS

El objetivo de este estudio piloto fue obtener datos preliminares de seguridad en la administración de IFX (Remicade, MSD, Suiza) y FCM en una única sesión en los pacientes con EII, en contraste con la práctica clínica habitual de dos o más visitas al hospital para administrar ambos tratamientos. Los pacientes fueron tratados con IFX para el manejo de su enfermedad inflamatoria y con FCM para el control de la anemia con hierro restringido o deficiencia de hierro.





2.3. MATERIALES Y MÉTODOS

Hemos llevado a cabo un estudio piloto en dos fases, no intervencionista, observacional y prospectivo para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento con hierro IV FCM inmediatamente después de la administración IV de IFX en pacientes adultos con diagnóstico de EII al menos 6 meses antes de la inclusión, controlados en la Unidad monográfica de EII, del Hospital. El estudio se realizó en el Hospital de Sagunto, España, de acuerdo con la Declaración de Helsinki y buenas directrices de práctica clínica y después de la aprobación del protocolo y sus modificaciones por el Comité de Ética local.

2.3.1. PACIENTES

Los criterios de inclusión fueron: pacientes con EII ≥ 18 años, en tratamiento activo con IFX o programado para comenzar la terapia IFX y que tenían IRA (definida como niveles de Hb de <13 g/dl en varones y <12 g/dl en mujeres) o evidencia de DH (definida como la ferritina sérica <100 g/L y / o TSAT $<20\%$) (Dignass, 2015). Otros criterios de inclusión fueron los niveles normales de vitamina B12 y ácido fólico. No habían recibido tratamiento con hierro durante al menos las 8 semanas previas a la inclusión y en pacientes con déficit de hierro, tenían documentada una mala tolerancia o falta de respuesta al tratamiento con hierro oral.

Los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva en consultas externas de la Unidad monográfica de EII y firmaron el consentimiento informado.

Para todos los pacientes con EII, la información clínica se registró, incluyendo el tipo de EII (EC y CU), patrón de la enfermedad, la edad, la extensión y la evolución de la enfermedad, su tratamiento actual y el uso previo terapias biológicas o hierro IV. La duración del estudio piloto fue de 12 meses.

Los pacientes tratados con hierro oral o IV, con transfusiones de sangre o agentes estimulantes de la eritropoyesis en las 8 semanas previas a la inclusión fueron excluidos. Otros criterios de exclusión fueron el abuso crónico de alcohol; enfermedad hepática crónica o aumento de las transaminasas más de 3 veces por encima del límite normal; presencia de hipertensión portal con varices esofágicas; hipersensibilidad a IFX o FCM conocida; historia de sobrecarga de hierro adquirida; síndrome mielodisplásico; embarazo o lactancia; presentar infección activa; hemorragia activa clínicamente significativa; tumor maligno o insuficiencia renal crónica; cirugía en los 3 meses previos al estudio, con una pérdida de sangre relevante (disminución de Hb > 2 g/dl); infección por virus de la inmunodeficiencia humana, hepatitis B o hepatitis C; enfermedad cardiovascular significativa.

2.3.2. METODOLOGÍA

La dosis administrada FCM durante el estudio se determinó mediante los siguientes criterios: pacientes con EII con IRA recibieron 1.000 mg FCM y los pacientes con EII con DH sin anemia recibieron sólo 500 mg de FCM, en una única infusión de 15 minutos de duración. La dosis más alta administrada a los pacientes, de 1000 mg FCM se justifica por ser la dosis única máxima que se podía administrar en una sola sesión de acuerdo con la ficha técnica de prescripción para FCM (©Vifor LTD). La dosis de administración IFX fue de 5 mg/kg para todos los pacientes incluidos en el estudio.

2.3.2.1. Grupo de control

En la primera fase del estudio, se incluyeron los pacientes del grupo de control, que recibieron IFX y FCM en días diferentes. La seguridad de IFX y FCM, así como la eficacia de FCM, fueron evaluadas. El reclutamiento para la primera fase del estudio se llevó a cabo durante los primeros 3 meses.

2.3.2.2. Grupo de tratamiento en una única sesión

En la segunda fase, los pacientes recibieron la administración de IFX y FCM durante una única sesión (grupo de tratamiento de una única sesión). Primero recibieron la infusión IFX (según ficha técnica), seguido de un lavado de 50 ml de suero fisiológico y después se administró FCM usando el mismo acceso venoso durante un tiempo de infusión máxima de 15 minutos. El reclutamiento de esta segunda fase del estudio se llevó a cabo durante 9 meses.

2.3.3. DATOS CLÍNICOS Y DE LABORATORIO

Además de los datos demográficos y las características clínicas de la enfermedad, se registraron la dosis de IFX y FCM administrada. Dado que los pacientes recibían IFX cada 8 semanas, cada paciente recibió una única dosis tanto de IFX como de FCM durante las 8 semanas del estudio. Los parámetros analíticos relevantes se registraron en ambos grupos de tratamiento antes del primer tratamiento FCM (pre-FCM), y en la visita final de seguimiento a las 8 semanas (post-FCM).

Parámetros hematológicos registrados fueron: Hb, hematocrito, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (MCH), ancho de distribución eritrocitaria (ADE), el análisis de leucocitos, velocidad de sedimentación globular (VSG), la ferritina sérica (ferritina-s), saturación de transferrina (TSAT), la capacidad total de fijación del hierro (TIBC) y el hierro sérico.

Para examinar los posibles efectos no hematopoyéticos del FCM, la proteína C reactiva (PCR), así como otros parámetros bioquímicos séricos de rutina fueron determinados antes de la primera infusión FCM y durante el seguimiento a las 8 semanas.

Además, la actividad de la EII se midió de acuerdo con el índice de actividad Truelove y Witts modificado en la CU (Truelove, 1955) y el índice de Harvey-Bradshaw en pacientes con EC (Harvey, 1980), antes de la infusión de FCM y IFX y en la visita de seguimiento final a las 8 semanas.

2.3.4. EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

Con el fin de identificar cualquier acontecimiento adverso (AE) relacionado con la infusión del fármaco, se realizaron una combinación de preguntas, examen físico y registro de signos vitales (tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura) así como la determinación de diferentes parámetros de laboratorio. Durante y al finalizar la infusión de IFX y FCM, 30 minutos después y a las 8 semanas tras la infusión, en la visita de seguimiento (post-FCM), se realizó a los pacientes una completa anamnesis, examen físico y medición de los signos vitales, en busca de posibles AE. Además, los pacientes fueron interrogados a los 7 días tras la infusión de FCM mediante una llamada telefónica. Todas las evaluaciones de AE se realizaron siguiendo un cuestionario estructurado que incluía todas las posibles reacciones adversas reflejadas en ficha técnica del IFX y FCM: náuseas, dolor de cabeza, mareos, fiebre, urticaria, reacciones infusionales, trastornos del sistema nervioso, arritmia cardiaca o isquemia cardiaca, alteraciones de la tensión arterial, reacciones cutáneas, trastornos gastrointestinales, infecciones, reacciones de hipersensibilidad o anafilaxia. Además, los pacientes se les hicieron preguntas abiertas acerca de su bienestar general con el fin de notificación de cualquier otro EA.

Parámetros de laboratorio, incluyendo recuento de glóbulos blancos, niveles de transaminasas hepáticas, niveles de fosfato y la función renal se estudiaron pre-FCM y a las 8 semanas de seguimiento (post-FCM).

La evaluación de la seguridad relacionada con el procedimiento se realizó mediante la monitorización continua por parte del personal de enfermería encargada de la infusión y del gastroenterólogo responsable. AEs incluyendo posibles efectos adversos locales y sistémicos se evaluaron por separado en función a si se presentaron durante la infusión, a los 30 minutos, 7 días y 8 semanas después de la infusión. Con el fin de evaluar la causalidad de los AE relacionados con IFX y FCM, se utilizó la escala de probabilidad de Naranjo (Naranjo, 1981).

2.3.5. MEDIDAS DE RESULTADO

Los resultados de eficacia relacionadas con el tratamiento FCM se ha definido de manera diferente para los pacientes con IRA que para aquellos con DH. Para los

pacientes del IRA, el FCM se definió como eficaz cuando se alcanzó un incremento de Hb ≥ 2 g/dl y / o normalización de la Hb (Hb > 12 g/dl en mujeres, Hb > 13 g/dl en hombres) al finalizar el seguimiento del estudio a las 8 semanas. Se definió eficacia en los pacientes con DH cuando se alcanzaba la normalización de TSAT (TSAT > 20%), o un aumento de la ferritina-s > 100 mg/L a las 8 semanas.

2.3.6. EVALUACIÓN DE LOS COSTES

Para 2 sesiones de tratamiento IV en el Hospital de día, en días separados, el coste total del tratamiento IV (IFX, FCM) fue de 531,94 € por paciente. El coste total del tratamiento IV (IFX, FCM) tras la administración en el mismo día cuando los tratamientos se administran en una única sesión fue de 354,63 € por paciente. Los datos de costes fueron extraídos del Índice General de Precios del 2014 en el SIE (Sistema de Información Económica) Catálogo de Hospital de Día del Hospital de Sagunto (Conselleria de Sanitat de la Comunitat Valenciana, España, 2014).

2.3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas con distribución normal, se describen como media \pm desviación estándar (DE) y las comparaciones entre la administración anterior y posterior a la FCM en los dos grupos se realizaron mediante una prueba T para muestras pareadas. Para las variables no paramétricas, los valores se expresaron como mediana con el rango intercuartil (RIC), y se determinó la prueba de Mann-Whitney y la prueba de Wilcoxon. Se utilizó el análisis del Chi-cuadrado para comparar las frecuencias. Para la correlación, se utilizó la correlación de Spearman. Un valor de la $p \leq 0,05$ se consideró significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el programa IBM SPSS Statistics 22.0.



2.4. RESULTADOS

Cuarenta y cinco pacientes (35 con enfermedad de Crohn y 10 con colitis ulcerosa) fueron incluidos de forma consecutiva.

No se notificaron acontecimientos adversos en ninguno de los grupos (control o de una única sesión) al final de la administración IV (tanto IFX y FCM), independientemente de si la administración IV de ambos fármacos se produjo en días separados o en una única sesión. Por otra parte, no se reportaron EA a los 30 minutos después de la finalización de la infusión, a los 7 días después o en la evaluación de la seguridad al final del seguimiento a las 8 semanas en la consulta externa de la Unidad de EII. No hubo reacciones anafilácticas o reacciones en el área de la punción de la infusión relacionadas con el tratamiento ni cambios clínicamente significativos en los parámetros de laboratorio.

2.4.1. GRUPO CONTROL

Doce pacientes consecutivos (edad media $45,8 \pm 15,2$ años; 4 mujeres), 8 pacientes con EC y 4 pacientes con CU, fueron incluidos. Todos los pacientes recibieron una dosis de IFX de 5 mg/kg. Cuatro pacientes recibieron una infusión de 500 mg FCM y 8 pacientes recibieron 1000 mg (Tabla 1). El tiempo medio de la administración IV (IFX y FCM) cuando se administraron IFX y FCM en días separados fue de 3,5 horas.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con EII en el grupo control y el grupo de tratamiento de una sola sesión

	Grupo control (n=12)	Grupo tratamiento sesión única (n=33)
Sexo (V/M)	8/4	16/17
Edad (años, media±DE)	45.8±15.2	40.1±12.8
Peso (kg, media±DE)	65.5±10.2	65.7±12.9
Enf. Crohn/Colitis Ulcerosa	8/4	27/6
Déficit de hierro/ Anemia con restricción de hierro	8/4	13/20
Dosis de Carboximaltosa de hierro (500mg/1000mg)	8/4	13/20
Dosis de Infliximab	5 mg/kg	5 mg/kg
Número de visitas al Hospital de Día para tratamiento IV (IFX, FCM)	2	1
Pacientes con Infliximab (naïve/no naïve)	2/10	8/25
Años de diagnóstico de EII (mediana±DE)	7.8±9.2	12.5±10.5
EII Activa (Si/No) pre-FCM	11/1	28/5
EII Activa (Si/No) post-FCM	9/3	20/13
Mediana PCR (pre-FCM/post-FCM)	10.1/14.6	18.4/8.6
Eficacia tratamiento ** (Si/No)	8/4	26/7
Reacciones adversas terapia	Ninguna	Ninguna

(*)Según lo definido por el índice de Truelove y Witts modificado (Truelove, 1955) y el índice de Harvey-Bradshaw (Harvey, 1980).

(**) Se definió eficacia del tratamiento en pacientes con anemia con restricción de hierro cuando se alcanzó un incremento de Hb ≥ 2 g/dl o su normalización (Hb > 12 g/dl en mujeres, Hb > 13 g/dl en hombres), y para pacientes con déficit de hierro sin anemia, cuando se normalizó el TSAT (TSAT > 20%) y / o ferritina-s > 100 mg/L, a las 8 semanas de la infusión de carboximaltosa de hierro.

En el grupo control, a la semana 8, la media de los niveles de hemoglobina se incrementaron de 11.8 ± 1.6 a 12.6 ± 1.6 g/dl ($p < 0.001$) (Fig. 1), el hematocrito promedió un ascenso de $36,7 \pm 5,5$ a $38,7 \pm 4,4\%$ ($p < 0.005$). La media de ferritina-s aumentó de $141,0 \pm 195,2$ a $438,0 \pm 311,8$ g/L ($p < 0,001$) (Fig. 1), y la TSAT de $11,8 \pm 8,7$ a $38,2 \pm 13,4\%$ ($p < 0,001$) (Fig. 1) . Los principales parámetros hematológicos (media \pm DE) antes y después de la infusión FCM se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Principales parámetros hematológicos pre y post-infusión de carboximaltosa de hierro

	Grupo control (n=12)			Grupo tratamiento sesión única (n=33)		
	Pre-FCM	Post-FCM (después 8 semanas)	p valor	Pre-FCM	Post-FCM (después 8 semanas)	p valor
Hb (g/dl)	11.8(1.9)	12.6(1.6)	<0.001	11.7(2.2)	13.3(3.5)	0.006
HCT (%)	36.7(5.5)	38.7(4.4)	0.001	36.0(6.4)	38.6(4.9)	0.003
ferritina (μ g/l)	141.0(195.2)	438.0(311.8)	<0.001	63(103.6)	274.9(324.8)	<0.001
TSAT (%)	11.8(8.7)	38.2(13.4)	<0.001	11.4(4.1)	35.2(21.1)	<0.001
VCM	79.3(11.0)	86.6(11.9)	0.005	85.8(10.9)	90.7(9.8)	<0.001
MCH	26.2(4.2)	32.4(19.8)	0.099	28.0(4.1)	30.0(3.5)	<0.001
ADE	17.2(3.0)	16.5(2.9)	0.326	16.2(3.1)	17.2(4.0)	0.212

Valores expresados como medias (desviación estándar). P-valor fue calculado usando el test de Wilcoxon.

En la semana 8, el tratamiento fue eficaz en un 67% de los pacientes (8/12) en el grupo de control, mostrando una normalización de la Hb o un incremento de la Hb ≥ 2

g/dl, o alcanzando en pacientes con DH sin anemia, una normalización del TSAT normalización y / o de la ferritina-s (Tabla 1).

Los costes asociados con la infusión IV en el Hospital de Día, de IFX y FCM en días diferentes para los 12 pacientes incluidos en el estudio fueron de 6.383 €. Por lo tanto, el coste medio por paciente fue de 531,94 €.

2.4.2. GRUPO DE TRATAMIENTO EN UNA ÚNICA SESIÓN

Treinta y tres pacientes consecutivos (edad media $40,1 \pm 12,8$ años; 17 mujeres), veintisiete pacientes con EC y 6 pacientes con CU fueron incluidos en el grupo de tratamiento en una única sesión. Todos los pacientes recibieron una dosis IFX de 5 mg/kg. Trece pacientes recibieron una infusión de FCM de 500 mg y 20 pacientes recibieron 1000 mg (Tabla 1). El tiempo medio de administración de IFX seguido de FCM fue de 2,5 horas. A las 8 semanas, los niveles medios de Hb se incrementaron de $11,7 \pm 2,2$ a $13,3 \pm 3,5$ g/dl ($p < 0,006$) (Fig. 1). Además, hubo un aumento significativo del hematocrito (de $36,0 \pm 6,4$ a $38,6 \pm 4,9\%$, $p < 0,003$), de la media de la ferritina-s (de $63,0 \pm 103,6$ a $274,9 \pm 324,8$ mg / L, $p < 0,001$) y del TSAT (de $11,4 \pm 4,1$ a $35,2 \pm 21,1\%$, $p < 0,001$) (Fig. 1). En la semana 8, la eficacia del tratamiento se alcanzó en un 79% de pacientes (26/33), con niveles normalizados de hemoglobina o incremento de Hb ≥ 2 g/dl, o normalización de TSAT normalización o / y de la ferritina-s (Tabla 1). Los principales parámetros hematológicos (media \pm DE) antes y después de la infusión FCM se muestran en la Tabla 2.

Los costes asociados con la infusión IV en el Hospital de Día de IFX seguido de FCM en la misma sesión, en los 33 pacientes incluidos en el estudio fue de 11.702 €, con un coste medio de administración por paciente de 354,63 €.

Como era de esperar, los dos grupos del estudio (grupo control y grupo de tratamiento en sesión única) mostraron aumentos similares en Hb, ferritina-s y TSAT a las 8 semanas del tratamiento, y no hubo diferencias estadísticamente significativas para cualquiera de estos parámetros de eficacia (Fig. 1).

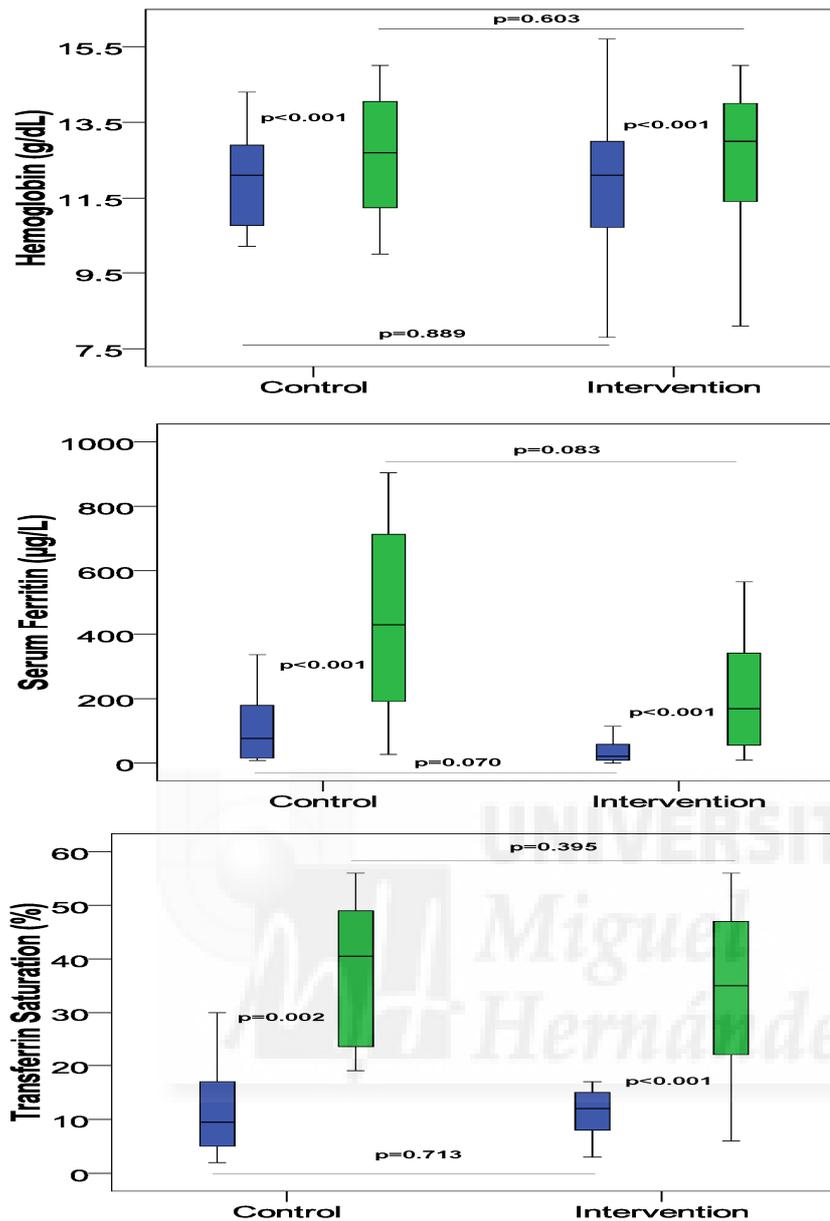


Figura 1. Resultados de la hemoglobina (Hemoglobin), ferritina sérica (serum Ferritin) y la saturación de transferrina (Transferrin Saturation) en el grupo control (control) y en el grupo de administración secuencial en una única sesión (Intervention) en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pre y post tratamiento con FCM (carboximaltosa férrica). El color azul: pre-FCM y color verde: post-FCM.



2.5. DISCUSIÓN

La DH es la principal causa de la anemia en la EII y responde bien a la terapia con hierro sustitutivo. Los suplementos de hierro se deben considerar en cualquier paciente que presenta DH con o sin anemia. La terapia con hierro intravenoso es más eficaz, tiene una respuesta más rápida y es mejor tolerada por los pacientes, mostrando una tasa de interrupción menor debido a eventos adversos que la suplementación con hierro oral, en pacientes con EII (Lee, 2012; Avni, 2013).

El FCM es una preparación de hierro IV que se puede administrar en dosis únicas de hasta 1.000 mg de hierro en 15 minutos. La eficacia y la tolerabilidad de FCM se han demostrado en varias indicaciones, incluyendo la DH o anemia asociada con EII (Befrits, 2013). Esta nueva formulación de hierro IV reduce el riesgo tanto de reacciones adversas secundarias a radicales de hierro libres, así como la inmunogenicidad. La duración del tratamiento de infusión es de sólo 15 minutos para una dosis de 1000 mg en comparación con el tiempo de administración más larga de otras formulaciones IV tales como hierro sacarosa (IS), gluconato férrico o hierro dextrano de bajo peso molecular. Evstatiev et al determinaron en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico, que el régimen de dosificación basados en el FCM presenta una mayor eficacia y cumplimiento, así como un buen perfil de seguridad, en comparación con el régimen de dosis de IS calculado mediante la fórmula de Ganzoni (Evstatiev, 2011).

Además, la administración de FCM presenta varias ventajas desde una perspectiva económica. Calvet et al realizaron un análisis de minimización de costes para comparar el impacto del coste del FCM e IS en pacientes con deficiencia de hierro grave tratada de la Unidad de Hospital de Día para pacientes ambulatorios. Los resultados del estudio mostraron que los costes hospitalarios directos estimados para la infusión de hierro por paciente y año fue de 304 € para IS y de 274 € para el FCM, con una diferencia de 30 € a favor de la FCM. Agregando los costes directos no hospitalarios esta diferencia aumenta a 67 € (Calvet, 2012).

Basándose en estos datos, se consideró la realización de un estudio acerca de la administración secuencial de IFX y FCM en el mismo día, en una misma sesión de infusión. Los resultados de este estudio piloto demuestran por primera vez que IFX seguido por FCM se puede administrar con éxito mostrando una buena tolerancia y buen perfil de seguridad global. No fue descrito ningún evento adverso después de las 8 semanas de seguimiento y no se reportaron ningún eventos adversos relacionado con la perfusión ni con reacciones anafilácticas.

Este estudio también demuestra que en los pacientes con EII con anemia por deficiencia de hierro o hierro restringido (IRA), el FCM administrado inmediatamente después de IFX en una única sesión, es capaz de corregir tanto la deficiencia de hierro funcional, como la déficit de hierro que ocurre en la mayoría de los pacientes, como se refleja por el incremento de la Hb, hematocrito, ferritina-s y TSAT. Marcadores recomendados por las directrices de la ECCO para definir una resolución de la anemia y la normalización de las reservas de hierro (Dignass, 2015). Asimismo, hemos obtenido una eficacia similar en nuestro estudio, en comparación con estudios anteriores con FCM en EII (Evstatiev, 2011), a pesar de que la actividad inflamatoria de nuestra cohorte de pacientes fue alta y se mantuvo elevada durante todo el estudio; determinado por los niveles de PCR y por los índices de actividad de EII, medidos antes y después de la infusión con FCM (Tabla 1).

La administración de FCM inmediatamente después del tratamiento con IFX en una única sesión puede tener beneficios adicionales, incluyendo una mayor comodidad para el paciente debido a un menor número de visitas al Hospital de Día ambulatorio y con ello una disminución de la pérdida de horas de trabajo, menor tiempo de espera de los pacientes y gastos de desplazamiento, una mejor optimización de los recursos sanitarios ambulatorios y una reducción de la lista de espera, junto con la disminución de los costes de atención de pacientes con EII para el hospital. En la práctica clínica actual la administración de IFX y FCM está programada para sesiones separadas en días diferentes. Esta estrategia de administración tiene varias desventajas: el paciente debe llegar al Hospital de Día ambulatorio dos veces (en días diferentes), con una mayor carga de los recursos hospitalarios y con una menor comodidad del paciente; con un mayor número de visitas al hospital que pueden conllevar a un mayor nivel de estrés para el paciente; Por lo tanto, es una estrategia más problemática y costosa para el paciente. Para mejorar la comodidad del paciente, optimizar los recursos de salud y

disminuir el coste de administración de medicamentos, programamos nuestros pacientes con EII a recibir IFX y FCM en la misma sesión en nuestra Unidad de Hospital de Día.

Los datos sobre la administración de IFX y de hierro IV a los pacientes con EII en una sola sesión es escasa. Katsanos et al. evaluó la seguridad de la infusión de IS IV [Venofer] inmediatamente después del tratamiento con IFX en 37 pacientes con EII. IS fue programado en el mismo día (dosis de 200-400 mg), inmediatamente después de la infusión con IFX. La administración de ambos fármacos reflejó un aumento significativo de la EPO y de los receptores de transferrina solubles (sTfR) en comparación con los niveles previos a la infusión conjunta. Veintitrés de los 29 pacientes (79%) con EC en tratamiento con IFX tenían un valor de la Hb \geq 12 g/dl después de recibir IV IS durante el estudio. AEs considerados como probablemente relacionadas con la administración de IV IS se registraron en 2 pacientes (2,3% de los pacientes, el 0,7% de las infusiones). Un paciente tuvo náuseas y erupciones en la piel y el otro paciente desarrolló urticaria. Un paciente fue hospitalizado con diagnóstico de infección del tracto respiratorio inferior (Katsanos, 2007).

Siguiendo los criterios de seguridad de prescripción del FCM [7] se administró la dosis única máxima de FCM (1000 mg) para los pacientes con EII con anemia y 500 mg para pacientes con EII con deficiencia de hierro, después de la administración de IFX.

Nuestro estudio ha determinado que la administración en una única sesión se relaciona con un considerable ahorro de costes. Para un paciente tratado en la misma sesión con IFX seguido de FCM, el coste fue de 354,63 €, mientras que el coste de IFX y FCM administrado en días diferentes era de 531,94 €. Por lo tanto, el ahorro de costes por paciente fue de 177,31 € y que implica un ahorro sustancial al hospital.

Aunque es un estudio prospectivo, las conclusiones están limitadas dado el pequeño tamaño de la muestra y que únicamente fueron evaluados los costes directos de la administración de los tratamientos en el Hospital de Día. Para poder tener una visión más global, tendrían que haberse determinado también los costes directos de los fármacos y los indirectos para el paciente, (Keating, 2015) como el número de desplazamientos o las horas de trabajo perdidas.



2.6. CONCLUSIÓN

La administración IV secuencial de FCM después del tratamiento con IFX en una única sesión es seguro, bien tolerado y eficaz en pacientes con EII, con una reducción de costes tanto para el hospital como para el pacientes. En comparación con la práctica clínica habitual con la infusión de IFX y de hierro en días separados, este régimen de una única sesión podría ofrecer una buena relación coste-beneficio y al mismo tiempo, mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de los pacientes.

Según nuestro conocimiento, este estudio piloto es el primero que evalúa la eficacia y seguridad de la administración de IFX seguido de FCM en una misma sesión de tratamiento. Con el fin de confirmar nuestros resultados, se necesitan estudios prospectivos, controlados con un tamaño muestral mayor.





3. BIBLIOGRAFÍA



3. BIBLIOGRAFÍA

- Arin Letamendia A, Borda Celaya F, Burusco Paternain MJ, Prieto Martínez C, Martínez Echeverría A, Elizalde Apestegui I, et al. High incidence rates of inflammatory bowel disease in Navarra (Spain). Results of a prospective, population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 2008; 31(3):111-6.
- Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2010; 2010:338-47.
- Avni T, Bieber A, Steinmetz T, Leibovici L, Gafer-Gvili A. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease—systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e75540.
- Bailie GR, Mason NA, Valaoras TG. Safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Hemodial Int* 2010; 14(1):47-54.
- Barish CF1, Koch T, Butcher A, Morris D, Bregman DB. Safety and Efficacy of Intravenous Ferric Carboxymaltose (750 mg) in the Treatment of Iron Deficiency Anemia: Two Randomized, Controlled Trials. *Anemia*. 2012; 2012:172104.
- Bartels U, Pedersen NS, Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1978; 13 (6): 649-56.
- Befrits R, Wikman O, Blomquist L, et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carb- oxymaltose and quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48(9):1027–32.
- Bergamaschi G, Di Sabatino A, Albertini R, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010; 95(2):199-205.

- Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what is the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood*. 2006 Mar 1;107(5):1747-50.
- Biggar P, Hahn KM. [Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice]. *MMW Fortschr Med*. 2013; 155 Suppl 1:18–24.
- Bregman DB, Goodnough LT. Experience with intravenous ferric carboxymaltose in patients with iron deficiency anemia. *Ther Adv Hematol*. 2014; 5(2):48-60.
- Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, Viola T, Hughes G, Haas JD. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron- depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:441-8.
- Calvet X, Ruíz MÀ, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One*. 2012; 7:e45604.
- Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002; 15 (2):99-409.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 15;362(15):1383-95.
- Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana, Spain. 2014 Price General Index from S.I.E. (Sistema de Información Económica) Catálogo de Hospital de Día of the Hospital de Sagunto.
- Cronin CC, Shanahan F. Anemia in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96 (8): 2296-8.
- Cucino C, Sonnenberg A. Cause of death in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7 (3): 250-5.
- de la Morena F1, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2008; 100(5):285-93.
- de Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:316-20.

- 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.

- Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, Birgegård G, Danese S, Gisbert JP et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9(3):211-22.

- 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.

- 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.

- Eschbach JW, Egrie JC, Downing MR, Browne JK, Adamson JW. Correction of the anemia of endstage 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.

- Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, Chohey I, Felder M, Gudehus M et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013; 11(3):269-77.

- Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B et al. FERGICor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2011; 141(3):846-53.

- Fernández-Villaverde A, Hernández V, Martínez-Ares D, Sanromán L, Pineda JR, Castro ML, et al. Incidencia de enfermedad inflamatoria en el área de Vigo y fenotipo al diagnóstico. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36(3):204.

- Ficha técnica Ferinject®, 2013. Disponible en: <http://www.drugs.com/international/ferric-carboxymaltose.html>

- Ficha técnica Remicade, 2014. Disponible en: http://www.msd.es/static/section/images/ft_remicade_100mg_tcm2353-290621.pdf

- Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20(5):936-45.
- Freire WB. Iron-deficiency anemia: PAHO/WHO strategies to fight it. *Salud Publica Mex* 1998; 40 (2): 199-205.
- Frewin R, Henson A, Provan D. ABC of clinical haematology. Iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314 (7077): 360-3.
- Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 25;14:115.
- Ganz T. Molecular control of iron transport. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(2):394-400.
- Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr* 1970; 100:301-3.
- Gasche C, Dejaco C, Waldhoer T, Tillinger W, Reinisch W, Ueger G , et al. Intravenous iron and erythropoietin for anemia associated with Crohn disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126 (10): 782-7.
- Gasche C. Anemia in IBD: The overlooked villain. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6 (2): 142-50.
- Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53:1190-7.
- Geisser P, Banké-Bochita J. Pharmacokinetics, safety and tolerability of intravenous ferric carboxymaltose: a dose-escalation study in volunteers with mild iron-deficiency anaemia. *Arzneimittelforschung*. 2010; 60(6a):362-72.
- Gillian M. Keating GM. Ferric Carboxymaltose: A Review of Its Use in Iron Deficiency. *Drugs* 2015; 75:101-27.
- Gisbert JP, Arredondo M, Chaparro M et al. Evolution of the first-line biologic treatment and cost derived from biologic therapy from year 2000: Results of the

Biologic Therapies Unit (BTU) at Hospital Universitario de La Princesa. *J Crohns Colitis* 2014; 8(Sup 1): S271.

- Goddard A , McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *British Society of Gastroenterology. Gut* 2000; 46 (Supl. 3-4): IV1-IV5.

- Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011; 60:1309-16.

- Gomollón F. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: Tratado de terapéutica. Editorial Nature Publishing Group Iberoamérica, S.L. 2014.

- Goodhand JR, Kamperidis N, Rao A, Laskaratos F, McDermott A, Wahed M et al. Prevalence and management of anemia in children, adolescents, and adults with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18(3):513-9.

- Goodnough LT, Nissenson AR. Anemia and its clinical consequences in patients with chronic diseases. *Am J Med* 2004; 116 (Supl. 7A): 1S-2S.

- Guagnozzi D, Lucendo AJ. Anemia in inflammatory bowel disease: a neglected issue with relevant effects. *World J Gastroenterol* 2014; 7; 20(13): 3542-51.

- Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315:514.

- Huch R, Schaefer R. Iron Deficiency and Iron Deficiency Anaemia. New York: Thieme Medical Publishers; 2006.

- Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, Van Hauwaert V, Henckaerts L, Schnitzler F et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis* 2007; 1:97–105.

- Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015; 75(1):101-27.

- Khanna R, Zou G, D'Haens G, Feagan BG, Sandborn WJ, Vandervoort MK et al. A retrospective analysis: the development of patient reported outcome measures for the assessment of Crohn's disease activity. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 41(1):77-86.

- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 15;474(7351):307-17.
- Koutroubakis IE, Karmiris K, Kouroumalis EA. Treatment of anaemia in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23 (8): 1273-4; author reply 4-5.
- Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (11-12): 1507-23.
- Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, et al. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECTÒ) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1182-92.
- Laass MW, Straub S, Chainey S, Virgin G, Cushway T. Effectiveness and safety of ferric carboxymaltose treatment in children and adolescents with inflammatory bowel disease and other gastrointestinal diseases. *BMC Gastroenterol* 2014; 17;14:184.
- Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2012; 6:267-275.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry . *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(5):621-30.
- López Miguel C, Sicilia B, Sierra E, López Zaborras J, Arribas F, Gomollón F. Incidence of inflammatory bowel disease in Aragon: outcome of a prospective population-based study. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22(7):323-8.
- Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009; 69(6):739-56.
- 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.
- Manichanh C, Borrueal N, Casellas F, Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(10):599-608.

- Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, Jiménez S, Martínez-Gómez MJ, Medina E; SPIRIT-IBD Working Group of Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Increasing incidence of pediatric inflammatory bowel disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT Registry. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19(1):73-80.
- Means RT Jr, Krantz SB. Progress in understanding the pathogenesis of the anemia of chronic disease. *Blood* 1992; 80 (7): 1639-47.
- Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterol* 2012;142(1):46-54.
- Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45.
- Oldenburg B, van Berge Henegouwen GP, Rennick D, Van Asbeck BS, Koningsberger JC. Iron supplementation affects the production of pro-inflammatory cytokines in IL-10 deficient mice. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(6):505-10.
- Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 16;276(11):7806-10.
- Peyrin-Biroulet L, Cieza A, Sandborn WJ, Coenen M, Chowers Y, Hibi T et al. Development of the first disability index for inflammatory bowel disease based on the international classification of functioning, disability and health. *Gut* 2012 ; 61(2):241-7.
- Reinisch W1, Chowers Y, Danese S, Dignass A, Gomollón F, Nielsen OH et al. The management of iron deficiency in inflammatory bowel disease--an online tool developed by the RAND/UCLA appropriateness method. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38(9):1109-18.
- Rimon E, Levy S, Sapir A, Gelzer G, Peled R, Ergas D, et al. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002; 162:445-9.

- 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.
- Rockey DC. Treatment of iron deficiency. *Gastroenterology* 2006; 130 (4): 1367-8.
- Rodríguez-Moranta F, Rodríguez-Alonso L, Guardiola J. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de la anemia crónica secundaria a causas digestivas. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 37(10):573-582.
- Rogler G, Vavricka S. Anemia in inflammatory bowel disease: an under-estimated problem? *Front Med (Lausanne)* 2015; 19;1:58.
- Ruchala P, Nemeth E. The pathophysiology and pharmacology of hepcidin. *Trends Pharmacol Sci* 2014; 35(3):155-61.
- Saro Gismera C, de la Coba C, Lacort Fernández M, González Bernal A, Álvarez Álvarez A, Pérez-Pariente JM, et al. ¿Aumenta la Incidencia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica? Estudio epidemiológico prospectivo (1992-2006), en el Área V de Gijón. Asturias. *Gut* 2007; 56(Suppl 3):129.
- 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.
- 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; 12:1101-6.
- Seril DN, Liao J, West AB, Yang GY. High-iron diet: foe or feat in ulcerative colitis and ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40(5):391-7.
- Stein J, Dignass A, Weber-Mangal S, et al. Improvement in hematological status and symptoms in IBD patients using ferric carboxymaltose (FerinjectÒ): a German multicenter non-inter-ventional study. *J Crohns Colitis* 2011; 5(1):S77-S8.

- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; ii:1041–1048.
- 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.
- Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease--evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25(1):3-12.
- 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.
- 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.
- Zlotkin S, Arthur P, Antwi KY, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108 (3): 613-6.





4. ANEXOS



RESEARCH ARTICLE

Safety of Ferric Carboxymaltose Immediately after Infliximab Administration, in a Single Session, in Inflammatory Bowel Disease Patients with Iron Deficiency: A Pilot Study

Xavier Cortes^{1,2*}, Joaquín Borrás-Blasco³, Jose Ramón Molés¹, Maia Boscá⁴, Ernesto Cortés⁵

1 IBD Unit, Gastroenterology Section, Internal Medicine Hospital of Sagunto, Sagunto, Spain, **2** University of Cardenal Herrera-CEU, Castellón, Spain, **3** Pharmacy Service, Hospital of Sagunto, Sagunto, Spain, **4** IBD Unit, Gastroenterology Department of the University Clinic Hospital of Valencia, Valencia, Spain, **5** Pharmacology, Paediatrics and Organic Chemistry Department, Miguel Hernández University, San Juan of Alicante, Spain

* xacori@gmail.com



CrossMark
click for updates

Abstract

Aim

To obtain preliminary safety and efficacy data on intravenous (IV) administration of infliximab (IFX) and ferric carboxymaltose (FCM) to inflammatory bowel disease (IBD) patients in a single treatment session.

Methods

A two-phase non-interventional, observational, prospective pilot study was performed to evaluate safety and efficacy of FCM given immediately after IFX. IBD patients were recruited consecutively in the outpatient clinic in two groups. Control group patients (n = 12) received FCM on a separate day from IFX. Subsequently, single-session group patients (n = 33) received FCM after IFX on the same day. All patients received 5mg/kg IFX and 1000mg FCM for iron-restricted anemia (IRA) or 500mg FCM for iron deficiency without anemia. Safety assessment was performed by recording adverse events (AEs) during and immediately after infusion, 30 minutes afterwards, and via follow-up at 7 days and 8 weeks. For efficacy assessment, hematological parameters were assessed prior to FCM infusion (pre-FCM) and after 8 weeks. Economic impact of FCM given immediately after IFX was assessed.

Results

All 45 patients (35 Crohn's disease, 10 ulcerative colitis) received IFX 5mg/kg. 21 patients received 500mg FCM and 24 received 1000mg. FCM administration immediately after IFX corrected iron deficiency or IRA as shown by increases in hematological parameters. No AEs were reported during the safety evaluation at the end of FCM or IFX administration,

OPEN ACCESS

Citation: Cortes X, Borrás-Blasco J, Molés JR, Boscá M, Cortés E (2015) Safety of Ferric Carboxymaltose Immediately after Infliximab Administration, in a Single Session, in Inflammatory Bowel Disease Patients with Iron Deficiency: A Pilot Study. PLoS ONE 10(5): e0128156. doi:10.1371/journal.pone.0128156

Academic Editor: James R. Connor, The Pennsylvania State University Hershey Medical Center, UNITED STATES

Received: February 3, 2015

Accepted: April 22, 2015

Published: May 26, 2015

Copyright: © 2015 Cortes et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All relevant data are within the paper.

Funding: The authors received no specific funding for this work.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

30 minutes, 7 days and 8 weeks afterwards, in either control or single-session groups. Total cost per patient for single-session administration was 354.63€; for patients receiving IFX and FCM on separate days, it was 531.94€, giving a 177.31€ per-patient cost saving.

Conclusion

Single-session administration of FCM after IFX was safe and effective in IBD patients and can offer a good cost-benefit ratio and improve treatment adherence. To our knowledge, this study is the first to evaluate FCM and IFX administration in a single treatment session.

Introduction

Inflammatory bowel disease (IBD) patients should be regularly assessed for the presence of anemia due to its high prevalence, its impact on quality of life, and comorbidity. Ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD) are frequently accompanied by anemia. Anemia has been identified as a co-morbid condition that contributes to death in patients with IBD and it also increases the rate of hospitalization and medical costs for these patients [1]. The overall prevalence of anemia in patients with CD and UC has been estimated to be around 27% and 21%, respectively. Notably, 57% of the anemic patients were iron deficient [2].

The most common cause of anemia in IBD is iron deficiency, although other mechanisms might be relevant in some cases, such as high hepcidin levels due to inflammation, deficiency in vitamin B12, adverse events (AEs), hypersensitivity reactions and myelodysplastic syndromes. Iron deficiency is usually treated with oral iron supplementation, but many patients with IBD cannot tolerate oral iron preparations. Conversely, a large number of studies have shown a positive response to iron infusion in patients with IBD [3,4]. In 2009, a new parenteral iron drug was registered, ferric carboxymaltose (FCM) (Ferinject; Vifor Pharma, Switzerland). Using FCM, it is possible to administer 1000 mg iron during a single infusion, compared to only 200 mg which can be administered with iron sucrose (IS). The possibility of administering a single infusion of 1000 mg iron instead of 200 mg iron in each infusion with IS has positive implications for both the patient and the hospital, e.g. by reducing the number of venous punctures and hospital visits required, and potentially increasing patient compliance [5].

Recently, a European Consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anemia in IBD of the European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) was published. Iron-restricted anemia (IRA) is defined as any anemia where the erythropoietic activity is reduced due to the restricted availability of iron in the bone marrow, either by true iron deficiency or functional iron deficit. Intravenous iron should be recommended as first line treatment in patients with clinically active IBD, with previous intolerance to oral iron, with hemoglobin below 10 g/dl, and in patients who need erythropoiesis stimulating agents [6].

Infliximab (IFX) and ferric carboxymaltose (FCM) are of high value in IBD. Despite their frequent use in the treatment of IBD patients, there is a lack of evidence of their safety when administered in a single infusion session. Usually, two or more hospital visits are required to administer both treatments. The objective of this pilot study was to obtain preliminary safety data on administration of IFX (Remicade, MSD, Switzerland) and FCM in a single session in patients with IBD, in contrast to the usual clinical schedule of two or more hospital visits to administer both treatments. Patients were being treated with IFX for the combined management of the underlying disease and FCM for iron-restricted anemia or iron deficiency.

Materials and Methods

We conducted a two-phase non-interventional, observational, and prospective pilot study to test the safety and efficacy of iron treatment using intravenous (IV) FCM immediately after IV IFX administration in adult patients diagnosed with IBD for at least 6 months being treated in an IBD gastroenterology (GI) outpatient clinic setting (day care hospital). The study was conducted at the Hospital of Sagunto, Spain in accordance with the Declaration of Helsinki and Good Clinical Practice guidelines and after approval of the protocol and its amendments by the local Ethics Committee.

Eligible IBD patients were 18 years or older being treated with IFX or scheduled to start IFX therapy, who had IRA (defined as Hb levels of < 13 g/dL in males, and < 12 g/dL in females) or evidence of iron deficiency (defined as serum ferritin < 100 μ g/L and/or TSAT $< 20\%$) [6]. Further inclusion criteria were normal levels of vitamin B12 and folic acid. They had not received oral iron treatment agents for at least 8 weeks and had a documented poor tolerance or unresponsiveness to supplementation with oral iron. Patients were recruited consecutively in the GI outpatient clinic and gave signed informed consent.

For all IBD patients, clinical information was recorded, including type of IBD (CD or UC), disease pattern, extension and evolution of the disease, their current IBD treatment and previous use of anti-tumor necrosis factor- α agents or IV iron. The duration of the pilot study was 12 months.

Patients treated with IV or oral iron or blood transfusions in the 8 weeks prior to screening or who had a history of erythropoietin treatment were excluded. Further exclusion criteria were chronic alcohol abuse; chronic liver disease or increase in transaminases more than 3 times above the normal upper range limit; presence of portal hypertension with esophageal varices; known hypersensitivity to IFX or FCM; history of acquired iron overload; myelodysplastic syndrome; pregnancy or lactation; known active infection; clinically significant overt bleeding; active malignancy or chronic renal failure; surgery with relevant blood loss (Hb decrease > 2 g/dL) in the 3 months prior to the study; known human immunodeficiency virus; hepatitis B or hepatitis C virus infection; significant cardiovascular disease.

The FCM dose administered during the study was determined by the following criteria: IBD patients with IRA received 1000 mg FCM and IBD patients with iron deficiency only received 500mg FCM, at a maximal infusion time of 15 minutes. The higher dose of 1000mg FCM was consistent with the maximum single dose that could be administered in a single session according to the prescribing information for FCM [7]. The IFX administration dose was 5 mg/kg for all patients included in the study.

Control group

In the first phase of the study, the control group was recruited, consisting of patients that received IFX and FCM on different days. The safety of IFX and FCM, as well as the efficacy of FCM, were assessed. Recruitment for the first phase of the study took place over 3 months.

Single-session treatment group

In the second phase, patients received administration of IFX and FCM during a single session (single-session treatment group). They first received the IFX infusion, followed by a wash-out with 50 ml of normal saline and afterwards FCM was administered using the same venous access over a maximal infusion time of 15 minutes. Recruitment to the second phase of the study took place over 9 months.

Laboratory and clinical data

In addition to demographic data and clinical disease characteristics, the IFX and FCM doses administered were recorded. Since the standard cycle for IFX treatment was 8 weeks, each patient received only one dose of both IFX and FCM during the 8-week study. In addition, relevant parameters were recorded for both treatment groups prior to the first FCM treatment (pre-FCM), and in the follow-up visit at 8 weeks (post-FCM).

Hematological parameters recorded were: hemoglobin (Hb), hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), mean corpuscular Hb volume (MCH), red blood cell distribution width (RDW), leukocyte analysis, erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum ferritin (s-ferritin), transferrin saturation (TSAT), total iron-binding capacity (TIBC) and serum iron.

To examine possible non-hematopoietic effects of FCM, C-reactive protein (CRP), as well as routine serum biochemical parameters before the first FCM infusion and during follow-up at 8 weeks were also determined.

In addition, IBD activity was measured according to the modified Truelove and Witts clinical classification of UC [8] and Harvey-Bradshaw Index for CD patients [9], prior to FCM and IFX infusion and at the 8-week follow-up visit.

Safety evaluation

In order to identify any AEs associated with the drug infusion, a combination of the patient's response to questioning, physical examination, records of vital signs (BP, pulse, temperature) and laboratory parameters were evaluated. At the time of the indication of IV iron infusion (pre-FCM), a systematic medical history was taken. Pre-FCM, immediately after the infusion of both IFX and FCM, 30 minutes afterwards, and at the 8-week follow-up visit (post-FCM), patients were subject to questioning, physical examination and methodical measurement of vital signs. In addition, patients were questioned during a follow-up telephone call 7 days after the FCM infusion. All AE evaluations were performed following a structured questionnaire which included IFX and FCM adverse drug reactions cited in the respective prescribing information for both products: nausea, headache, dizziness, fever, urticaria, infusion-site reactions, nervous system disorders, cardiac arrhythmia or myocardial ischemia, hypertensive or hypotensive events, skin reactions, gastrointestinal disorders, infections, hypersensitivity or anaphylaxis. Furthermore, patients were asked open questions about their general wellbeing in order to solicit the reporting of any other AEs.

Laboratory parameters including white blood count, liver transaminase levels, phosphate levels and renal function were studied pre-FCM treatment and at the 8-week follow up (post-FCM).

The assessment of procedure-related safety was performed by continuous monitoring by the gastroenterologist in charge of the infusion. AEs including potential local and systemic adverse effects were evaluated separately considering those during infusion, those reported 30 minutes after the end of infusion and monitoring 7 days and 8 weeks after infusion. In order to assess the causality of any AEs related to IFX and FCM, the Naranjo ADR probability scale was applied [10].

Outcome measures

Efficacy outcomes related to FCM treatment in the two groups were defined differently for patients with IRA than for those with iron deficiency. For IRA patients, efficacy outcomes were defined as an Hb increase of at least 2 g/dL (≥ 2 g/dL) and/or normalization of Hb (to Hb >12 g/dL in females, Hb >13 g/dL in males) over the 8-week study period. Efficacy outcomes for

patients with iron deficiency were TSAT normalization (TSAT >20%), or an increase in s-ferritin to >100 µg/L over the 8-week study period.

Cost evaluation

For 2 sessions at the GI outpatient clinic (day care hospital) on separate days, the total cost of IV treatment (IFX, FCM) was 531.94€ per patient. The total cost of IV treatment (IFX, FCM) administration on the same day for both drugs given in one session was 354.63€ per patient. Administration cost data was taken from the 2014 General Price Index in the S.I.E. (Sistema de Información Económica) Catalogo de Hospital de Día of the Hospital de Sagunto (Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana, Spain) [11].

Statistical analysis

Normally-distributed continuous variables were described as mean ± standard deviation (SD) and comparisons between pre- and post-FCM administration in the two groups were performed using a paired sample T-test. For variables which were not normally distributed, values were expressed as median with the interquartile range (IQR), and the Mann–Whitney test and Wilcoxon Signed Rank test were performed. Chi square analysis was used when comparing frequencies. For correlation, the Spearman Rank correlation was used. A p-value of 0.05 (two-tailed) was considered to be significant. Statistical analysis was conducted using the SPSS 19.0 working package (SPSS Inc., Chicago, IL).

Results

45 consecutive patients (35 with Crohn's Disease and 10 with Ulcerative Colitis) were included.

No AEs were reported in either group (control or single-session) at the end of the IV administration (both IFX and FCM), irrespective of whether the IV administration of both drugs occurred on separate days or in a single session. Furthermore, no AEs were reported 30 minutes after completion of the infusion, 7 days afterwards or at the 8-week follow-up safety evaluation in the GI outpatient clinic. There were no treatment-related anaphylactic reactions, no infusion site reactions and no clinically-significant changes in laboratory parameters.

Control group

Twelve consecutive patients (mean age 45.8±15.2 years; 4 women), 8 patients with CD and 4 patients with UC, were included. All patients received an IFX dose of 5 mg/kg. Four patients received an infusion of 500 mg FCM and 8 patients received 1000 mg (Table 1). The cumulative IV administration time (IFX plus FCM) was on average 3.5 hours, when IFX and FCM were administered on separate days.

After eight weeks in the control group, the mean hemoglobin levels increased from 11.8±1.6 to 12.6±1.6 g/dL ($p<0.001$) (Fig 1), the mean hematocrit increased from 36.7±5.5 to 38.7±4.4% ($p<0.005$). The mean s-ferritin increased from 141.0±195.2 to 438.0±311.8 µg/L ($p<0.001$) (Fig 1), and the TSAT from 11.8±8.7 to 38.2±13.4% ($p<0.001$) (Fig 1). Major hematologic parameters (mean±SD) pre- and post-FCM infusion are shown in Table 2.

At week 8, treatment success was 67% with 8 out of 12 patients in the control group showing either normalization of Hb or Hb increase ≥ 2 g/dL, or normalization TSAT or/and s-ferritin (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical characteristics of IBD patients in the control group and the single-session treatment group.

	Control group (n = 12)	Single-session treatment group (n = 33)
Sex (M/F)	8/4	16/17
Age (years, mean±SD)	45.8±15.2	40.1±12.8
Weight (kg, mean±SD)	65.5±10.2	65.7±12.9
Crohn's disease/ulcerative colitis	8/4	27/6
Iron deficiency/ iron-restricted anemia	8/4	13/20
Ferric carboxymaltose dose (500mg/1000mg)	8/4	13/20
Infliximab dose	5 mg/kg	5 mg/kg
Number of visits to GI outpatient clinic for IV treatment administration (IFX, FCM)	2	1
Infliximab patient (naïve/pretreated)	2/10	8/25
Years of IBD diagnosis (mean±SD)	7.8±9.2	12.5±10.5
Active IBD* (Y/N) pre-FCM	11/1	28/5
Active IBD* (Y/N) post-FCM	9/3	20/13
Mean CRP (pre-FCM/post-FCM)	10.1/14.6	18.4/8.6
Treatment successful** (Y/N)	8/4	26/7
Adverse Drug Reactions	None	None

(*) As defined by the modified Truelove and Witts index [8] and Harvey-Bradshaw Index [9]

(**) Successful treatment was defined for iron-restricted anemia as Hb increase ≥2 g/dL or Hb normalization (Hb >12 g/dL in female, Hb >13 g/dL in male patients), and for iron deficiency as TSAT normalization (TSAT >20%) and/or s-ferritin >100 µg/L, over the 8-week study period.

doi:10.1371/journal.pone.0128156.t001

Total costs associated with the IV infusion of IFX and FCM on a different day for the 12 patients included in the study were 6,383€. Mean administration cost per patient was therefore 531.94€.

Single-session treatment group

Thirty-three consecutive patients (mean age 40.1±12.8 years; 17 women) comprising 27 CD patients and 6 UC patients were included in the single-session treatment group. All patients received an IFX dose of 5 mg/kg. Thirteen patients received an infusion of 500mg FCM and 20 patients received 1000 mg (Table 1). The mean administration time for IFX followed by FCM was 2.5 hours. After 8 weeks, the mean Hb levels increased from 11.7±2.2 to 13.3±3.5 g/dL (p<0.006) (Fig 1). Furthermore, there were significant increases in mean hematocrit (from 36.0±6.4 to 38.6±4.9%, p<0.003), mean s-ferritin (from 63.0±103.6 to 274.9±324.8 µg/L, p<0.001) and TSAT (from 11.4±4.1 to 35.2±21.1%, p<0.001) (Fig 1). At week 8, treatment success was 79% with 26 out of 33 patients having either normalized Hb levels or Hb increase ≥2 g/dL, or normalization TSAT or/and s-ferritin (Table 1). Major hematologic parameters (mean±SD) pre- and post-FCM infusion are shown in Table 2.

Total costs associated with the IV infusion of IFX followed by FCM in the same session for the 33 patients included in the study were 11,702€, giving a mean cost of administration per patient of 354.63€.

As expected, both study groups showed similar gains in Hb, s-ferritin and TSAT over the 8-week study period, and there were no statistically significant differences between control and single-session treatment groups for any of these efficacy parameters (Fig 1).

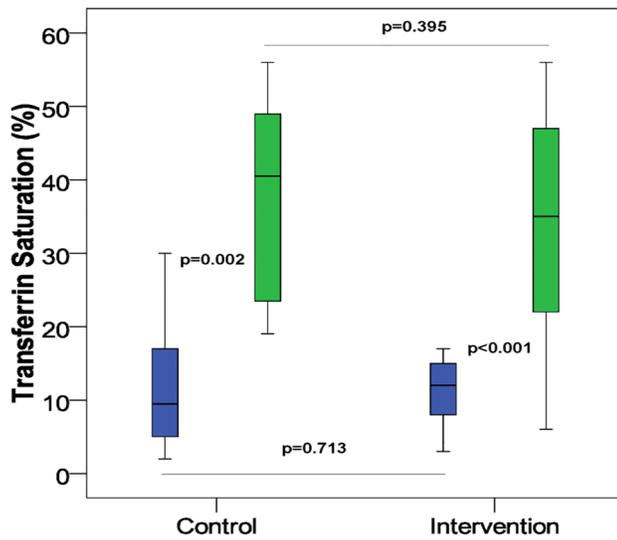
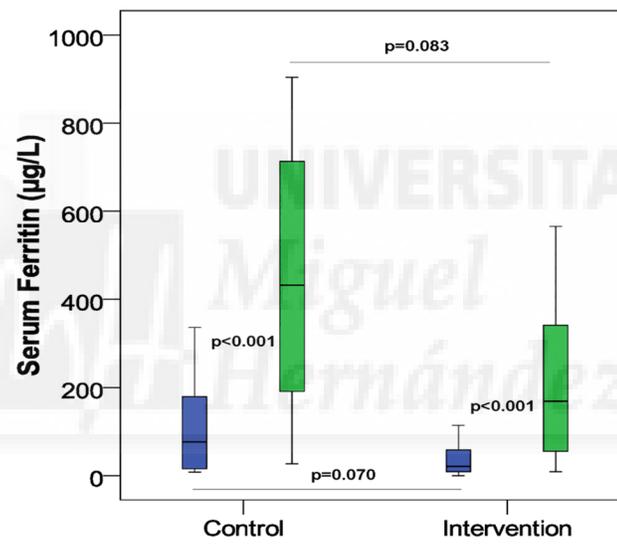
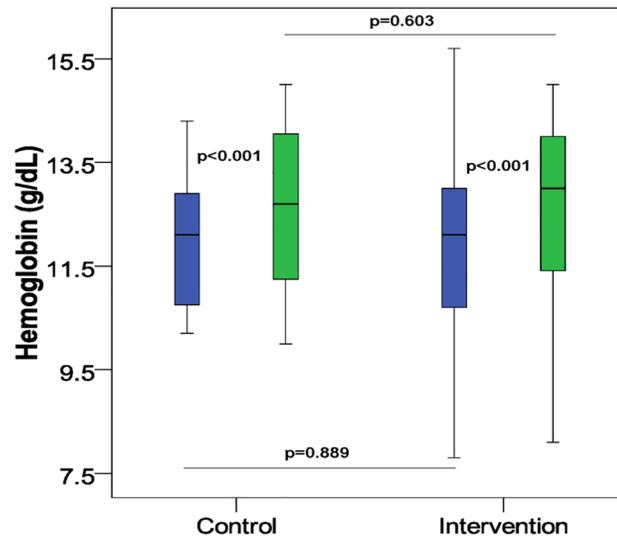


Fig 1. Hemoglobin, serum ferritin and transferrin saturation levels of the control group (control) and the single-session group (intervention) in IBD patients pre- and post-FCM (ferric carboxymaltose) treatment. Blue color: pre-FCM and green color: post-FCM. The horizontal line represents the median, the box-plot represents the interval of the interquartile range (Quartile 1-Quartile 3).

doi:10.1371/journal.pone.0128156.g001

Discussion

Iron deficiency is the main cause of anemia in IBD and responds well to iron-replacement therapy. Iron supplementation should be considered in every patient suffering from iron deficiency with or without anemia. Intravenous iron therapy is more effective, has a faster and higher response rate, and it is better tolerated by patients, showing a lower discontinuation rate in IBD patients due to adverse events than oral iron supplementation [12,13].

FCM is an IV iron preparation that can be administered at single doses of up to 1000 mg iron within 15 minutes. The efficacy and tolerability of FCM has been shown in various indications, including iron deficiency or in anemia associated with IBD [14]. This new IV iron formulation reduces both the risk of free iron reactions as well as that of immunogenicity. Infusion treatment duration is only 15 minutes for a 1000mg dose compared with longer administration time of other IV formulations such as iron sucrose (IS), ferric gluconate, or low molecular weight iron dextrans. Evstatiev *et al* showed in a randomized, controlled, open-label, multicenter study that the simpler FCM-based dosing regimen showed better efficacy and compliance, as well as a good safety profile, compared to the Ganzoni-calculated iron sucrose dose regimen [15].

Furthermore, FCM administration presents advantages from an economic perspective. Calvet *et al* performed a cost-minimization analysis to compare the cost impact of FCM and IS in patients with severe iron deficiency treated at a GI outpatient clinic. The results of the study showed that the estimated direct hospital costs for iron infusion per patient per year was 304€ for IS and 274€ for FCM, a difference of 30€ in favor of FCM. Adding non-hospital direct costs increased the difference to 67€ [16].

The abovementioned study showed that IFX followed by FCM could be successfully administered on a different day with a good tolerance and overall safety. Based on the data, we considered studying the sequential administration of IFX and FCM on the same day, in the same infusion session. The results of this pilot study demonstrate for the first time that IFX followed by FCM can be successfully administered showing good tolerance and overall safety profile. No adverse drug event was seen after 8 weeks of follow-up and no infusion-related adverse events or anaphylactic reactions were reported.

Table 2. Major hematologic parameters pre- and post-ferric carboxymaltose infusion.

	Control group (n = 12)			Single-session treatment group (n = 33)		
	Pre-FCM	Post-FCM (after 8 weeks)	p value	Pre-FCM	Post-FCM (after 8 weeks)	p value
Hb (g/dl)	11.8(1.9)	12.6(1.6)	<0.001	11.7(2.2)	13.3(3.5)	0.006
HCT (%)	36.7(5.5)	38.7(4.4)	0.001	36.0(6.4)	38.6(4.9)	0.003
s-ferritin (µg/l)	141.0(195.2)	438(311.8)	<0.001	63(103.6)	274.9(324.8)	<0.001
TSAT (%)	11.8(8.7)	38.2(13.4)	<0.001	11.4(4.1)	35.2(21.1)	<0.001
MCV	79.3(11.0)	86.6(11.9)	0.005	85.8(10.9)	90.7(9.8)	<0.001
MCH	26.2(4.2)	32.4(19.8)	0.099	28.0(4.1)	30.0(3.5)	<0.001
RDW	17.2(3.0)	16.5(2.9)	0.326	16.2(3.1)	17.2(4.0)	0.212

Values are expressed as mean (standard deviation). P-values were calculated using the Wilcoxon Signed Rank test.

doi:10.1371/journal.pone.0128156.t002

This study also demonstrated that in patients with IBD and either iron-restricted anemia or iron deficiency, FCM administered immediately after IFX in a single session was able to correct both functional iron deficiency as well as true iron deficiency in the majority of patients, as reflected by increases in Hb, hematocrit, s-ferritin and TSAT, markers which are recommended by the ECCO guidelines to show resolution of anemia and normalization of iron stores [6]. Furthermore, we saw similar efficacy in our study when compared to previous studies [15], even though patients' inflammatory activity was high and remained elevated, as determined by high CRP levels and IBD activity index measured pre- and post-FCM (Table 1).

Administration of FCM immediately after IFX treatment in a single session may have additional benefits, including more convenience for the patient due to fewer visits to the outpatient clinic and consequently a decrease in lost working hours, reducing patient waiting time and travel costs, better optimization of outpatient resources and a reduced waiting list, together with decreased IBD patient care costs for the hospital. In current clinical practice the administration of IFX and FCM is scheduled for separate sessions on different days. This administration strategy has several disadvantages: the patient must come to the GI outpatient clinic twice (on different days) placing a higher burden on hospital resources and resulting in lower patient comfort; more frequent hospital visits can lead to increased stress for the patient; therefore, it is a more troublesome and expensive strategy for the patient. In order to improve patient comfort, optimize health resources and decrease drug administration cost, we scheduled our IBD patients to receive IFX and FCM in the same session at our GI outpatient clinic.

Data on the administration of IFX and IV iron to IBD patients in a single session is scarce. Katsanos *et al.* assessed the safety of IV IS [Venofer] given immediately after IFX treatment in 37 IBD patients. IS was scheduled on the same day (dose 200–400 mg), immediately after IFX infusion. Administration of both drugs over the course of the whole 12-week treatment cycle resulted in significant increases in EPO and soluble transferrin receptors (sTFR) compared to baseline pre-IFX levels. Twenty-three out of 29 patients (79%) with CD receiving systemic IFX therapy (5mg/kg at 8-week intervals) had Hb \geq 12 g/dL after receiving IV IS during the study. AEs considered possibly or probably related to IV IS administration were recorded in 2 female patients (2.3% of patients, 0.7% of infusions) both in IFX episodic therapy. One patient had nausea and skin rash and the other patient developed diffuse urticaria. A further patient was hospitalized with a diagnosis of a lower respiratory tract infection or delayed hypersensitivity to episodic IFX [17].

Following the safety criteria in the FCM prescribing information [7] we administered the maximum single dose of FCM (1000mg) recommended for IBD patients with anemia, and 500 mg for IBD patients with iron deficiency, after IFX administration.

Our study showed that administration in a single session resulted in considerable cost savings. For a patient treated in the same session with IFX followed by FCM, the cost was 354.63€, whereas the cost of IFX and FCM administered on different days was 531.94€. Therefore, the cost savings per patient was 177.31€ and it implies substantial hospital savings.

Although it was prospective, only limited conclusions can be drawn from the study since it had a small sample size and only direct hospital administration drug costs were taken into account. For a more comprehensive overview, indirect costs and costs for the patient, such as travel or lost work hours would also need to be taken into consideration [18].

Conclusion

Sequential IV administration of FCM following IFX treatment in one day in a single session was safe, well tolerated and effective in IBD patients, reducing costs for both the hospital and patients. In comparison to the common clinical practice of infusing IFX and iron on separate

days, this single-session regimen could offer a good cost-benefit ratio and at the same time improve treatment adherence and patients' quality of life.

To our knowledge this pilot study is the first to evaluate the efficacy and safety of administration of IFX followed by FCM in the same treatment session. In order to confirm our results, further controlled prospective studies with a larger patient population are needed.

Acknowledgments

To SFL Regulatory Affairs & Scientific Communication GmbH and Frances Watts, Applied Linguistics, Polytechnic University of Valencia, for their language review. We thank to Antonio Palazon-Bru PhD, for their statistical analysis.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: XC JBB. Performed the experiments: XC JRM. Analyzed the data: XC JBB EC. Wrote the paper: XC JBB MB.

References

1. Bergamaschi G, Di Sabatino SA, Albertini A, Ardizzone S, Biancheri P, Bonetti E et al. Prevalence and pathogenesis of anemia in inflammatory bowel disease. Influence of anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Haematologica* 2010; 95:199–205. doi: [10.3324/haematol.2009.009985](https://doi.org/10.3324/haematol.2009.009985) PMID: [19815838](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19815838/)
2. Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, Ardizzone S, Bager P, Bergamaschi G et al. Prevalence of Anemia in Inflammatory Bowel Diseases in European Countries: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis* 2014; 20:936–945. doi: [10.1097/O1.MIB.0000442728.74340.fd](https://doi.org/10.1097/O1.MIB.0000442728.74340.fd) PMID: [24572205](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24572205/)
3. Gasché 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; 96:2382–2387. PMID: [11513178](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11513178/)
4. Kulnigg S, Stoinov S, Simanenkov V, Dudar LV, Karnafel W, Garcia LC, Sambuelli AM, D'Haens G, Gasche C. A novel intravenous iron formulation for treatment of anemia in inflammatory bowel disease: the ferric carboxymaltose (FERINJECT) randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103(5):1182–92. doi: [10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x](https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01744.x) PMID: [18371137](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18371137/)
5. Biggar P, Hahn KM. [Importance of the different i.v. iron generations for everyday medical practice]. *MMW Fortschr Med*. 2013; 155 Suppl 1:18–24. PMID: [23678667](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23678667/)
6. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015; 9:211–222. doi: [10.1093/ecco-jcc/jju009](https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jju009) PMID: [25518052](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25518052/)
7. Vifor Ltd. Ferinject: summary of product characteristics.
8. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; ii:1041–1048.
9. Harvey RF, Bradshaw JM. A simple index of Crohn's-disease activity. *Lancet* 1980; 315:514.
10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239–45. PMID: [7249508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7249508/)
11. 2014 Price General Index from S.I.E. (Sistema de Información Económica) Catálogo de Hospital de Día of the Hospital de Sagunto. Conselleria Sanitat Comunitat Valenciana, Spain.
12. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, van Zanten SV. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and metaanalysis. *J Crohns Colitis* 2012; 6:267–275. doi: [10.1016/j.crohns.2011.09.010](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2011.09.010) PMID: [22405161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22405161/)
13. Avni T, Bieber A, Steinmetz T, Leibovici L, Gafter-Gvili A. Treatment of anemia in inflammatory bowel disease—systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8:e75540. doi: [10.1371/journal.pone.0075540](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075540) PMID: [24312441](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24312441/)
14. Befrits R, Wikman O, Blomquist L, Hjortswang H, Hammarlund P, Bajor A et al. Anemia and iron deficiency in inflammatory bowel disease: an open, prospective, observational study on diagnosis, treatment with ferric carboxymaltose and quality of life. *Scand J Gastroenterol* 2013; 48:1027–32. doi: [10.3109/00365521.2013.819442](https://doi.org/10.3109/00365521.2013.819442) PMID: [23889159](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23889159/)

15. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011; 141:846–853. doi: [10.1053/j.gastro.2011.06.005](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.06.005) PMID: [21699794](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21699794/)
16. Calvet X, Ruíz MÁ, Dosal A, Moreno L, López M, Figuerola A, et al Cost-minimization analysis favours intravenous ferric carboxymaltose over ferric sucrose for the ambulatory treatment of severe iron deficiency. *PLoS One*. 2012; 7:e45604. doi: [10.1371/journal.pone.0045604](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045604) PMID: [23029129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23029129/)
17. Katsanos K, Cavalier E, Ferrante M, Van Hauwaert V, Henckaerts L, Schnitzler F et al. Intravenous iron therapy restores functional iron deficiency induced by infliximab. *J Crohns Colitis* 2007; 1:97–105. doi: [10.1016/j.crohns.2007.08.005](https://doi.org/10.1016/j.crohns.2007.08.005) PMID: [21172191](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21172191/)
18. Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* 2015; 75:101–127. doi: [10.1007/s40265-014-0332-3](https://doi.org/10.1007/s40265-014-0332-3) PMID: [25428711](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25428711/)

