

Obravnava anemije in sideropenije pri krvavitvi iz prebavil

Treatment of anemia and sideropenia in gastrointestinal bleeding

Lojze Šmid*¹, Katja Tepes², Borut Štabuc¹

¹Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana

²Oddelek za bolezni prebavil, Splošna bolnišnica Celje

Gastroenterolog 2019; 2: 5–11

Ključne besede: pomanjkanje železa, transfuzija eritrocitov, parenteralno železo, restriktivna transfuzija

Key words: iron deficiency, erythrocyte transfusion, parenteral iron, restrictive transfusion

IZVLEČEK

Akutna in kronična anemija zaradi krvavitve iz prebavil sta pogosta vzroka sprejema v bolnišnico in napotitev v gastroenterološko ambulanto. Pri zdravljenju akutne anemije je priporočena restriktivna raba transfuzije koncentriranih eritrocitov in razmislek o uporabi parenteralnih železovih pripravkov. Zdravljenje kronične sideropenične anemije temelji na prepoznavi njenega vzroka in nadomeščanju železa.

V prispevku bomo predstavili priporočila za nadomeščanje krvnih preparatov in železa z intravenskimi ali peroralnimi pripravki pri akutnih in kroničnih krvavitvah iz prebavil.

ABSTRACT

Acute and chronic gastrointestinal bleeding are common causes of hospital admission and referral to a gastroenterology outpatient clinic. Restrictive use of blood transfusion and consideration of the use of parenteral iron preparations is recommended in the treatment of acute anemia. Treatment for chronic sideropenic anemia is based on identifying its cause and iron supplementation.

This paper presents recommendations for the replacement of blood products and iron by intravenous or oral preparations in patients with acute or chronic gastrointestinal bleeding.

*asist. dr. Lojze Šmid, dr. med.

Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, UKC Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1000 Ljubljana

E-pošta: smidlojze@gmail.com

UVOD

Akutna in kronična krvavitev iz gastrointestinalnega trakta sta pogosta vzroka sprejema v bolnišnico. Krvavitev iz zgornjih prebavil (proksimalno od Treitzovega ligamenta) je vsako leto vzrok za 46–160 sprejemov bolnišnico na 100.000 ljudi, s stopnjo mortalitete 3–14 % (1). Incidenca krvavitve iz zgornjih prebavil se je v zadnjih letih zmanjšala, in sicer zaradi eradikacijskega zdravljenja *Helicobacter pylori* in sočasne uporabe zaviralcev protonske črpalke ob zdravljenju z nesteroidnimi protivnetnimi (NSAR), antiagregacijskimi in antikoagulantnimi učinkovinami. Sočasno pa je porasla pojavnost krvavitve iz spodnjih prebavil, z mortaliteto 3,3 %. Vzrok letemu je vse večja populacija starejših kroničnih bolnikov s številnimi sočasnimi boleznimi in povečana uporaba antikoagulantnih in antiagregacijskih zdravil (2, 3).

Krvavitve iz prebavil so med najpogostejšimi vzroki za anemijo. Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije je anemija pri moških, definirana kadar je hemoglobin pod 130 g/l, pri ženskah kadar je hemoglobin pod 120 g/l (4). Pristopi k zdravljenju anemije se v zadnjem času pomembno spreminjajo. Izkazalo se je namreč, da prekomerna uporaba transfuzije koncentriranih eritrocitov (KE) pri zdravljenju akutnih krvavitvev negativno vpliva na preživetje bolnikov (5). Zato so mednarodna strokovna združenja osnovala iniciativo za izboljšanje ustreznosti rabe krvnih pripravkov, imenovano patient blood management (PBM) (6, 7).

Raba transfuzije KE se pri zdravljenju bolnikov s krvavitvijo v prebavila, glede na rezultate raziskav v Španiji, Angliji in na Portugalskem, pomembno razlikuje. Transfuzijo prejme med 40 % in 92 % bolnikov. V Angliji je s transfuzijo zdravljenih 43 % bolnikov s krvavitvijo iz zgornjih prebavil in 26 % bolnikov s krvavitvijo iz spodnjih prebavil (8, 9). Številne izmed teh transfuzij prejmejo bolniki v odsotnosti klinično pomembne anemije. Tako je bila koncentracija hemoglobina v krvi višja od 80 g/L pri 41 % prejemnikov transfuzije s krvavitvijo iz zgornjih

prebavil in 60 % prejemnikov transfuzije s krvavitvijo iz spodnjih prebavil (8, 9).

Restriktivna uporaba transfuzije KE ne zmanjša le števila neželenih sopojavnih tovrstnega zdravljenja, temveč je povezana tudi z manjšo pojavnostjo ponovnih krvavitvev ter nižjo morbiditeto in mortaliteto (5, 10–13). Meta-analiza petih randomiziranih kontroliranih raziskav je pokazala, da so pri restriktivni transfuziji KE v primerjavi z liberalno transfuzijo pomembno zmanjšani vsi vzroki mortalitete (14).

AKUTNA KRVAVITEV IZ PREBAVIL

Pri obravnavi bolnikov z akutno anemijo je prvi cilj hemodinamska stabilizacija in nato zaustavitev krvavitve. Na odločitev o uporabi zdravljenja s transfuzijo KE vpliva več dejavnikov, med katere poleg stopnje anemije sodijo tudi obsežnost krvavitve, klinična situacija in bolnikove sočasne kronične bolezni (15).

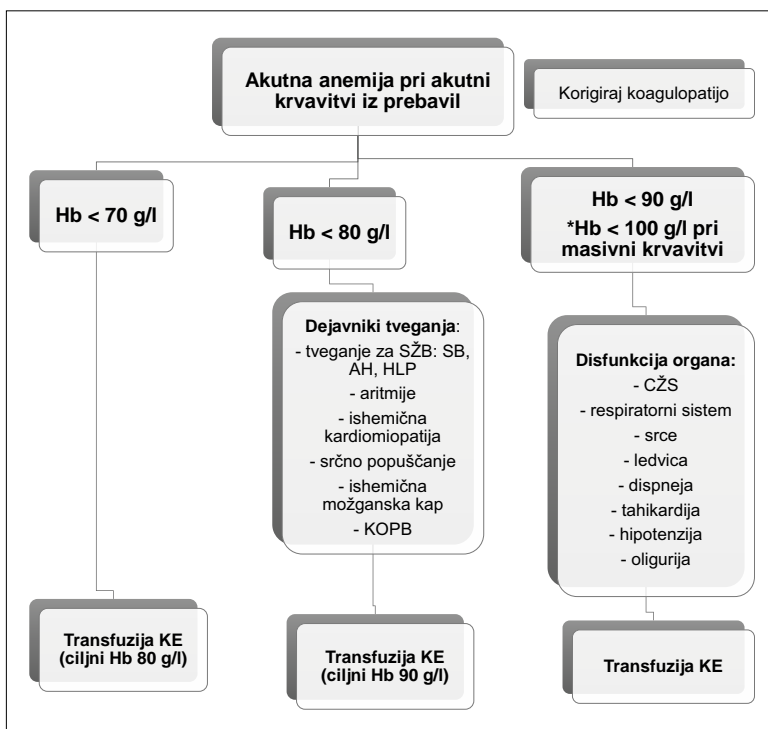
Dejavniki, ki vplivajo na odločitev za transfuzijo KE in parenteralnega železa pri akutni krvavitvi, so: narava krvavitve (izvor, obseg in aktivnost), njen vpliv na hemodinamsko stabilnost (prisotnost dispneje, bolečin v prsnem košu, tahikardije, hipotenzije, ki se ne odzove na infuzije kristaloidnih tekočin ter oligurije), verjetnost za ponovno krvavitev in komorbidnosti, ki povečajo tveganje za resno ali perzistentno krvavitev, vključno z antikoagulantno terapijo. Med pridružene bolezni, ki so lahko povezane s slabšim izhodom zdravljenja, štejemo zlasti sladkorno bolezen, arterijsko hipertenzijo, aritmije, kronično obstruktivno pljučno bolezen, ishemično bolezen srca, srčno popuščanje in predhoden cerebrovaskularni inzult.

Ustrezna prepoznava in zdravljenje motenj strjevanja krvi skrajša čas in zmanjša obsežnost krvavitve. Trombocitopenijo pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil opisujejo v 5,2 %, pri bolnikih s krvavitvijo iz spodnjih prebavil pa v 1,3 % (3, 8). Vrednosti INR nad 1,5 najdemo pri bolnikih s krvavitvijo iz zgornjih prebavil v 15 %, pri bolnikih s krvavitvijo iz spodnjih prebavil pa v 10,6 % (2, 8). NICE svetuje aplikacijo trombocitnega zlitja pri

pomembni krvavitvi z vrednostjo trombocitov pod 30×10^9 (6). Priporočila pri oralnih antikoagulantih pri pomembni krvavitvi zajemajo uporabo vitamina K ali protrombinskega kompleksa v primeru uporabe kumarinov, protrombinski kompleks pri bolnikih na terapiji z rivaroksabanom in apiksabanom ter idarucizumab pri prejetju dabigatrana (9, 16). Aplikacija sveže zmrznjene plazme (SZP) ima omejeno učinkovitost, terja odtaljevanje in lahko predstavlja volumsko obremenitev (17, 18).

Priporočila za obravnavo anemije

Evropska in ameriška priporočila svetujejo restriktivno uporabo transfuzije KE. Svetovana je transfuzija ene enote KE naenkrat z vzdrževanjem nivoja hemoglobina 70 g/l, razen v primeru prisotnosti sočasnih dejavnikov tveganja ali disfunkcije organov (algoritem 1) (12, 15, 19). Transfuziji vsake enote KE sledi presoja kliničnega stanja in kontrola hemograma (15), slednja lahko že 15 minut po končani transfuziji, pod pogojem, da je bila krvavitev ustavljena. Takšna praksa je osnovana na raziskavah, ki so dokazale visoko ujemanje nivoja hemoglobina 15 minut po transfuziji v primerjavi z daljšimi intervali (20, 21).



Algoritem 1. Transfuzija KE pri akutni krvavitvi iz prebavil

Pri masivni krvavitvi se o količini transfundiranih vrečk KE odločamo glede na hemodinamski status bolnika ter oceno izgubljene krvi in ne na vrednosti hemoglobina (18).

Dolgoročna terapija oziroma korekcija anemije po akutni krvavitvi iz prebavil je pogosto spregledana. Priporočila trenutno ne vsebujejo stališča glede nadomeščanja železa po akutni krvavitvi, vendar je znano, da je pri 50–80 % bolnikih po akutni krvavitvi iz prebavil ob odpustu iz bolnišnice prisotna anemija (22–24). Pomanjkanje železa je bilo dokumentirano pri približno 50 % bolnikov ob odpustu (25). Raziskava iz Kanade je pokazala, da manj kot 15 % zdravnikov predpiše terapijo z železom pri bolnikih z anemijo po akutni krvavitvi. V 80 % so predpisali peroralne pripravke (26). Podobno je prikazala tudi raziskava iz Danske, kjer je le 13 % bolnikov prejelo terapijo s peroralnim železom (22, 27). Ballester-Clau in sodelavci (28) so primerjali bolnike, ki so prejeli le transfuzijo KE in bolnike, ki so sočasno ob transfuziji prejeli tudi parenteralno železo. Ugotovili so, da sočasna ali samostojna terapija s parenteralnim železom po akutni krvavitvi iz prebavil omogoči dober eritropoetski odgovor in odlično korekcijo anemije po hospitalizaciji. Ferrer-Barcelo in sodelavci (29) so primerjali zapolnitev zaloga železa po parenteralni aplikaciji v primerjavi s peroralnimi pripravki in po 6 tednih ugotovili boljši odgovor na zdravljenje z železom v skupini s parenteralno terapijo. Objavljene raziskave tako potrjujejo dobrobit aplikacije parenteralnega železa v kontekstu restriktivne transfuzije. Po parenteralni aplikaciji železa ni smiselno nadaljevanje s peroralnimi pripravki po odpustu, saj porast hepcidina zmanjša absorpcijo železa iz tankega črevesja.

Zapleti transfuzije KE

Pri transfuziji KE lahko pride do prenosa patogena, ki ni bil zaznan s presejalnimi preiskavami pri donorju. Možne so tudi alergijske in imunske reakcije, kot so

TRALI (transfusion related acute lung injury) ter hemolitične in imunske transfuzijske reakcije. Pri starejših je nevarnost tudi volumska preobremenitev, denimo pri sočasnem srčnem popuščanju (TACO - transfusion associated circulatory overload). Pri masivni transfuziji in oslABLjeni ledvični funkciji lahko pride tudi do hiperkaliemije zaradi sproščanja kalija iz eritrocitov v času shranjevanja (30).

SIDEROPENIČNA DEFICITARNA ANEMIJA

Anemija zaradi pomanjkanja železa (sideropenična deficitarna anemija) je v svetu najpogostejša anemija. Pri odraslih moških in ženskah po menopavzi je krvavitev iz prebavil najpogostejši vzrok za pomanjkanje železa in posledično anemijo (31).

Absorbcija železa

Absorbcija železa poteka iz hrane skozi enterocite sluznice dvanajstnika. Absorbira se dvovalentno (fero) železo, medtem ko se trovalentno (feri) železo najprej reducira v fero obliko in šele nato prenese v celico. Določene sestavine v prehrani (npr. askorbinska in citronska kislina, sladkorji, aminokisliline) povečajo absorpcijo železa, ker reducirajo železove ione. Za učinkovito absorpcijo železa je pomembna tudi zadostna kislost želodčnega soka (31).

Pri uravnavanju metabolizma železa ima osrednjo vlogo hormon hepcidin, ki ga izločajo hepatociti. Hepcidin uravnava plazemsko koncentracijo železa z uravnavanjem njegove absorbcije iz prebavil in sproščanjem iz zalog makrofagov in hepatocitov. Na nivo hepcidina vpliva vnetje z vnetnimi citokini, plazemsko železo, zaloge železa v jetrih in potreba po eritropoezi v kostnem mozgu (31).

Železo v plazmi se veže na transportno beljakovino transferin, ki prenese železo z mesta vstopa v plazmo do eritroblastov v kostnem mozgu. Pri zdravem človeku je 20 do 55 % transferina zasičenega z železom. Približno 30 odstotkov železa je uskladiščena v feri-

tinu in hemosiderinu makrofagov kostnega mozga, vranice in jeter (31).

Diagnoza

Pomanjkanje železa in posledična anemija nastaneta postopoma. Najprej se porabi uskladiščeno železo - zmanjšana je koncentracija feritina (pod 10 g/l). Nato se zmanjša koncentracija železa v serumu in s tem nasičenost transferina.

Biokemični parametri zaloga železa v telesu so koncentracija serumskega železa, nasičenost transferina (pokazatelj razpoložljivosti železa za eritropoezo) in koncentracija feritina v serumu (zaloge železa v telesu, ko ni pridružene kronične bolezni ali vnetja). Pri pomanjkanju železa je zasičenost transferina pod 15 %, koncentracija feritina v serumu pa pod 30 g/l, pri vrednostih feritina pod 10 g/l so zaloge železa izpraznjene. Ob sočasnih vnetjih, malignih obolenjih, itd. je feritin lahko višji. V teh situacijah vrednost feritina pod 100 g/l in zasičenost transferina pod 20 % predstavljata pomanjkanje zaloga železa v telesu (32, 33).

Ob anemiji kronične bolezni (vnetja) se železo kopiči v zalogah v telesu in ni na voljo za rabo v procesu hematopoeze (zaprtje ali sekvestracija železa). Pri skupini bolnikov s kronično ledvično boleznijo ali malignomih, ki prejemajo eritropoetin, pa se lahko razvije funkcionalno pomanjkanje železa. Pri teh bolnikih je v zalogah v telesu sicer dovolj železa, a se to zaradi povečanih potreb eritropoeze ob zdravljenju z eritropoetini iz zaloga ne sprošča v dovolj veliki meri (31).

Anemija zaradi pomanjkanja železa je hipokromna in mikrocitna. Hematološka kazalnika, ki prikazeta pomanjkanje železa v telesu sta še količina hemoglobina v retikulocitih, ki pokaže pogoje za sintezo hemoglobina v zadnjih štirih dneh, in delež hipokromnih eritrocitov, ki je odsev obdobja zadnjih štirih mesecev. V primeru pomanjkanja železa je količina hemoglobina v retikulocitih zmanjšana, odstotek hipokromnih eritrocitov pa povečan (31).

Zdravljenje

Zdravljenje sideropenične deficitarne anemije je simptomatsko z nadomeščanje železa v obliki peroralnih ali parenteralnih pripravkov. Sočasno je potrebno ugotoviti tudi vzrok anemije, ki pogosto izvira iz gastrointestinalnega trakta (31). V splošnem je zaželena uporaba peroralnih pripravkov železa. Zaradi velike varnosti in pogostih težav s peroralnim nadomeščanjem železa pogosto zdravimo tudi z intravenskimi preparati.

Peroralna terapija z železom. Običajni priporočeni dnevni odmerek železa pri odraslih je 150–200 mg/dan. Pričakujemo lahko, da se bo anemija popravila v 6–8 tednih, temu pa sledi jemanje zdravila vsaj še 3–6 mesecev, da zapolnimo zaloge železa (31). Najpogosteje se uporabljata dvovalentno (fero) ali trovalentno (feri) železo (34). Sproščeno železo se resorbira v fero obliki, zato so takšni preparati primernejši, ne pa nujni. V nekaterih kliničnih raziskavah poročajo, da je morda primernejše zdravljenje z večjimi odmerki vsak drugi dan v enkratnem odmerku. Razlog je porast ravni hepcidina po vsakem odmerku zaužitega železa in posledične zapore absorpcije železa, ki lahko traja tudi 48 ur (35).

Pripravki, ki so v obliki gastrorezistentnih tablet ali oblike s podaljšanim sproščanjem, se raztapljajo počasi in železo se sprostí šele v tankem črevesju, kjer je njegova absorpcija slabša. Zato se ta oblika pripravkov ne priporoča (31).

Neželeni sopojavi pri peroralnih pripravkih železa so lahko prisotni v 10–20 %, pri starejših pa so pogostejši (v do 70 %). Povzetek prednosti in slabosti peroralnih pripravkov je povzetek v tabeli 1.

Parenteralna terapija z železom. V določenih kliničnih situacijah ima parenteralno nadomeščanje železa prednost pred peroralnimi preparati. Za parenteralno zdravljenje se odločamo zlasti pri hudi simptomatski anemiji, neprenašanju peroralnih pripravkov in pri bolnikih, ki so bili neuspešno zdravljeni s peroralnimi preparati. Parenteralno

zdravljenje je ustrežnejše tudi po večjih izgubah krvi, saj primankljaja bolnik ne more nadomestiti z oralnim vnosom, pri boleznih prebavil, pri katerih peroralni pripravki poslabšajo simptome in pri tistih boleznih prebavil, kjer je zmanjšana absorpcija železa (kronična vnetna črevesna bolezen, celiakija) ter v primeru funkcionalnega pomanjkanja železa in pri anemiji kroničnega vnetja zaradi nezadostne absorpcije.

Tabela 1. Prednosti in slabosti peroralnih pripravkov železa

Prednosti	Slabosti
Primerni odmerki so učinkoviti pri številnih bolnikih	Gastrointestinalni stranski učinki
Tveganje za resne stranske učinke je minimalno	Možna nizka compliance
Nizka cena	Neučinkoviti pri večjih krvavitvah in pri vztrajajočih okultnih krvavitvah
	Nadomestitev izgubljenih zalog železa lahko traja več mesecev

Tabela 2. Svetovani odmerki parenteralnega železa. Največji enkratni odmerek ne sme preseči 1000 mg železa na dan

HEMOGLOBIN	TELESNA TEŽA		
	< 35 kg	35–70 kg	> 70 kg
< 100 g/l	500 mg	1500 mg	2000 mg
100–140 g/l	500 mg	1000 mg	1500 mg
> 140 g/l	500 mg	500 mg	500 mg

Priporočeni odmerki parenteralnega železa so zapisani v tabeli 2. Svetuje se kontrola zalog železovega tri mesece po aplikaciji. V Sloveniji imamo na voljo dva preparata: železov (III) oksid saharat in železovo karboksimaltozo, ki velja za varnejšo obliko parenteralnega železa. Alergijske in infuzijske reakcije so redkost. Med aplikacijo ali v prvih 24 urah lahko pride do febrilne reakcije, mialgije

Tabela 3. Prednosti in slabosti parenteralnih preparatov železa

Prednost	Slabost
Učinkovito v večini primerov	Potreben nadzor ob aplikaciji
Hitra korekcija anemija in simptomov	Čprav redke, so možne infuzijske in alergijske reakcije
Možna aplikacija velikih odmerkov v eni dozi	Visoka cena
Komplianca je zagotovljena	
Ni gastrointestinalnih stranskih učinkov	

Tabela 4. Znaki alarma in dejavniki tveganja, ki jih je potrebno upoštevati pri kronični anemiji

Znaki alarma (ZA)	Dejavniki tveganja (DT)
tahikardija	Dejavniki tveganja za SŽB: SB, AH, HLP
hipotenzija	Aritmije
dispneja	Ishemična možganska kap
hipoksija	Ishemična kardiomiopatija
	Srčno popuščanje
	KOPB

Tabela 5. Priporočila pri nadomeščanju krvnih preparatov in železa pri kronični anemiji zaradi krvavitve iz gastrointestinalnega trakta

Kronična anemija	Aplikacija i.v. železa	Transfuzija KE
Hb < 50 g/l	Lahko*	DA
Hb < 60 g/l + znaki alarma	Lahko*	DA
Hb < 70 g/l + dejavniki tveganja	Lahko*	DA
Hb < 80 g/l (brez znakov alarma in dejavnikov tveganja)	DA	NE

*transfuzija KE ne nasprotuje sočasni aplikaciji železovih preparatov in obratno

ali artralgijske (to ne predstavlja alergijske reakcije). Neželeni učinki, ki so poročani, so slabost (2,9 %), sledijo reakcije na mestu injiciranja, hipofosfatemija, glavobol, zardevanje, omotica in hipertenzija (31). Povzetek prednosti in slabosti parenteralnih preparatov je povzet v tabeli 3. Pri kronični sideropenični anemiji se o aplikaciji transfuzije KE in zdravljenju z železom odločamo glede na sočasne znake alarma in dejavnike tveganja (tabela 4). V tabeli 5 so povzeta priporočila za zdravljenje kronične sideropenične deficitarne anemije (15).

Literatura

1. Mäkitie P, Jyrkkä J, Karkkainen JM, Kastarinen H, Heikkinen M, Paajanen H, et al. Long-term mortality and causes of death in endoscopically verified upper gastrointestinal bleeding: comparison of bleeding patients and population controls. *Scand J Gastroenterol* 2017; 52: 1211–8.
2. Lanas A. Advances in gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 1: 53–61.
3. Oakland K, Guy R, Uberoi R, Hogg R, Mortensen N, Murphy MF, et al. Acute lower GI bleeding in the UK: patient characteristics, interventions and outcomes in the first nationwide audit. *Gut* 2018; 67: 654–62.
4. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* 2015; 372:1832–1843.
5. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion Strategies for Acute Upper Gastrointestinal Bleeding. *N Engl J Med* 2013; 368: 11–21.
6. NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2015. NICE Guidelines (NG24) – Transfusion. www.nice.org.uk.
7. Carson JL, Stanworth SJ, Roubinian N, Fergusson DA, Triulzi D, Doree C, et al. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, 12; 12:CD002042.
8. Hearnshaw SA, Logan RF, Lowe D, Travis SP, Murphy MF, Palmer KR. Acute upper gastrointestinal bleeding in UK: patient characteristics, diagnoses and outcomes in the 2007 UK audit. *Gut* 2011; 60: 1327–35.
9. Oakland K, Jairath V, Murphy MF. Advances in transfusion medicine: gastrointestinal bleeding. *Transfus Med* 2018; 26: 132–9.
10. Jairath V, Hearnshaw S, Brunskill SJ, Doree C, Hopewell S, Hyde C, et al. Red cell transfusion for the management of upper gastrointestinal haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 8(9): CD006613.
11. Jairath V, Kahan GC, Gray A, Dore CJ, Mora A, James MW, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for acute upper gastrointestinal bleeding (TRIGGER): a pragmatic, open-label, cluster randomised feasibility trial. *Lancet* 2015; 386: 137–44.

12. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanás A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2015; 47: 1–46.
13. Roubinian NH, Hendrickson JE, Triulzi DJ, Gottschall JL, Michalkiewicz M, Chowdhury D. Contemporary risk factors and outcomes of transfusion – associated circulatory overload. *Crit Care Med* 2018; 46: 577–85.
14. Odutayo A, Desborough MJ, Trivella M, Stanley AJ, Dorée C, Collins GS, et al. Restrictive versus liberal blood transfusion for gastrointestinal bleeding: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 354–60.
15. PRODIGGEST Project. Healthcare Protocols to improve inter Disciplinary management of gastrointestinal diseases in hospital settings. Asociación Española de Gastroenterología Protocolos Asistenciasles (Prodiggest). 2017. Available at: <http://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/protocolos-asistenciasles-prodiggest/anemia-y-ferropenia>.
16. Hunt BJ, Allard S, Keeling D, Norfolk D, Stanworth SJ, Pendry K, et al. A practical guideline for the haematological management of major haemorrhage. *Br J Haematol* 2015; 170: 788–803.
17. Garcia-Erce JA, Quintana Diaz M, Munoz Gomez M. Transfusion and anticoagulation in the management of nonvariceal upper gastrointestinal bleeding in Spain. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 115–6.
18. Leal-Noval SR, Munoz M, Asuero M, Contreras E, Garcia-Erce JA, Llau JV, et al. Spanish expert panel on alternatives to allogeneic blood transfusion. Spanish consensus statement on alternatives to allogeneic blood transfusion: the 2013 update of the «Seville Document». *Blood Transfus* 2013; 11: 585–610.
19. Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* 2012; 107: 345–60.
20. Elizalde JI, Clemente J, Marín JL, Panes J, Aragon B, Mas A, et al. Early changes in hemoglobin and hematocrit levels after packed red cell transfusion in patients with acute anemia. *Transfusion* 1997; 37: 573.
21. Wiesen AR, Hospenthal DR, Byrd JC, Glass KL, Howard RS, Diehl LF. Equilibration of hemoglobin concentration after transfusion in medical inpatients not actively bleeding. *Ann Intern Med* 1994; 121: 278.
22. Bager P, Dahlerup JF. Lack of follow-up of anaemia after discharge from an upper gastrointestinal bleeding centre. *Dan Med J* 2013; 60: 4583.
23. Lee JM, Kim ES, Chun HJ, Hwang YJ, Lee JH, Kang SH, et al. Discharge hemoglobin and outcome in patients with acute nonvariceal upper gastrointestinal bleeding. *Endosc Int Open* 2016; 4: 865–9.
24. Planella de Rubinat M, Teixidó Amorós M, Ballester Clau R, Trujillano Cabello J, Ibarz Escuer M, Reñé Espinet JM. Incidence and predictive factors of iron deficiency anemia after acute non-variceal upper gastrointestinal bleeding without portal hypertension. *Gastroenterol Hepatol* 2015; 38: 525–33.
25. El-Halabi MM, Green MS, Jones C, Salyers WJ., Jr Underdiagnosing and under-treating iron deficiency in hospitalized patients with gastrointestinal bleeding. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2016; 7: 139–44.
26. Fortinsky KJ, Martel M, Razik R, Spiegle G, Gallinger ZR, Grover SC, et al. Red blood cell transfusions and iron therapy for patients presenting with acute upper gastrointestinal bleeding: a survey of Canadian gastroenterologists and hepatologists. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2016; 2016: 5610838.
27. Mearin F, Lanás A, Bujanda L, Canelles P, Cotter J, Hervás A, et al. Open questions and misconceptions in the diagnosis and management of anemia in patients with gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 63–76.
28. Ballester-Clau R, Torres Vicente G, Volta-Pardo T, Lopez-Barroso L, Cucala-Ramos M, Rene-Espinet JM, et al. Clinical experience with ferric carboxymaltose in the management of anemia in acute gastrointestinal bleeding. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2019; 31: 116–22.
29. Ferrer-Barceló L, Sanchis Artero L, Sempere García-Argüelles J, Canelles Gamir P, Pérez Gisbert J, Monzó Gallego A, et al. Tratamiento de la anemia ferropénica posthemorragia digestiva aguda: ferrotterapia oral frente a intravenosa [Spanish]. *Gastroenterol Hepatol* 2016; 39: 156.
30. Savage WJ. Transfusion reactions. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2016; 30: 619–34.
31. Modic M, Preložnik Zupan I. Anemija zaradi pomanjkanja železa. V: Košnik M, Štajer D, urednika. *Interna medicina*, peta izdaja. Ljubljana 2018; 1123–8.
32. Weiss G. Anemia of chronic disorders: new diagnostic tools and new treatment strategies. *Semin Hematol* 2015; 52: 313–20.
33. Thomas C, Thomas L. Anemia of chronic disease: pathophysiology and laboratory diagnosis. *Lab Hematol* 2015; 11: 14–23.
34. Santiago P. Ferrous versus ferric oral iron formulation for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. *Scient World J* 2012; 2012: 846824.
35. Morretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, et al. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126: 1981–9.