



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.**

TITULO

**PREVALENCIA DE FERROPENIA DURANTE EL TERCER TRIMESTRE DEL
EMBARAZO EN EL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO.**

TESIS.

**PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE HEMATOLOGIA.**

ALUMNO:

DR. EDUARDO PONCE RIOS

ASESOR:

DR. VALENTIN LOZANO ZAVALETA

MEXICO, D.F. a 25 Octubre 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**Dr. Mario Gutiérrez Romero.
P R E S I D E N T E .**

**Dr. Juan Collazo Jaloma.
S E C R E T A R I O .**

**Dr. Valentin Lozano Zavaleta.
A S E S O R .**

**Dra. Silvia Rivas-Vera.
Vocal.**

**Dra. Etta Rozen Füller.
Vocal.**

**Dr. Efreem H. Montaña Figueroa.
Vocal.**

**Este trabajo se lo dedico con especial afecto al Dr.
Gineco-Obstetra Victor Manuel Rios Diaz en su 49 aniversario!!**

CONTENIDO **PÁGINA**

Título.....1
Consejo evaluador.....2
Índice3

Capítulo I

1.1 Planteamiento del problema 4
1.2 Hipótesis4
1.3 Objetivo general4
1.4 Objetivos específicos..... 4
1.5 Justificación.....5-7

Capítulo II

2.1 Definiciones..... 8 - 9
2.2 Antecedentes históricos..... 10 - 11
2.3 Epidemiología..... 12 -14
2.4 Clasificación..... 15 - 20
2.5 Eritropoyesis y metabolismo del hierro..... 21 - 31
2.6 Etiología..... 31 - 32
2.7 Cuadro clínico..... 32 - 34
2.8 Diagnóstico.....35
2.9 Diagnóstico diferencial.....36 - 38
2.10 Prevención.....39
2.11 Tratamiento.....40 - 44
2.12 Complicaciones45 - 46

Capítulo III

3.1 Metodología y Tipo de estudio..... 47
3.2 Diseño estadístico.....47
3.3 Criterios de inclusión y exclusión47

Capítulo IV

4.1 Resultados48-55
4.2 Discusión.....56-57
4.3 Conclusiones58

Bibliografía.....59-65

Capítulo I

1.1 Planteamiento del problema.

¿Cuál es la prevalencia de ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo en el Hospital General de México?

1.2 Hipótesis.

Si los estados de ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo tienen una prevalencia significativamente alta, entonces podremos justificar e implementar programas encaminados a prevenir oportunamente el desarrollo de anemia ferropénica.

1.3 Objetivo general.

1.- Determinar la prevalencia de los estados de ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo en el Hospital General de México.

1.4 Objetivos específicos.

1.- Establecer el valor promedio de hemoglobina, hematocrito, ferritina, hierro sérico, índice de saturación y capacidad de fijación durante el tercer trimestre del embarazo.

2.- Correlacionar los valores de la Biometría Hemática con los valores del perfil de hierro: ferritina, hierro sérico, índice de saturación y capacidad de fijación de hierro.

1.5 Justificación.

La deficiencia de hierro es la carencia nutricional más común en todo el mundo,^{2,3} afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y conduce a través del tiempo al desarrollo de una franca anemia ferropénica. La anemia ferropénica representa el 29% del total de las anemias, le siguen en orden de frecuencia la anemia de la inflamación, la anemia por hemorragia aguda, la anemia ocasionada por hemólisis y finalmente un mínimo porcentaje es originado por otras causas⁴⁰ (figura 1).

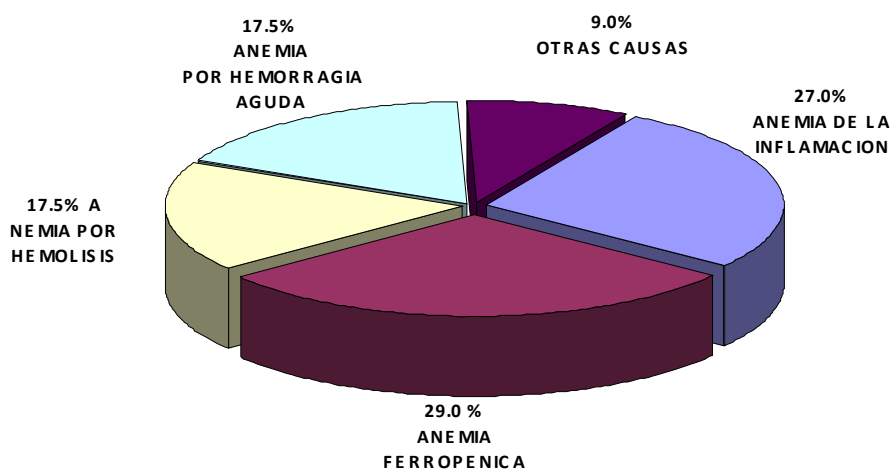


Figura 1: Principales causas de anemia.

A pesar de conocer cada vez con mayor precisión tanto la fisiopatología como el tratamiento de la anemia ferropénica, continúa siendo un serio problema de salud sobretodo en países en desarrollo. La prevalencia reportada varía de acuerdo con los diferentes tipos de población estudiada y oscila entre un 25 y un 70%. El embarazo constituye una etapa en la cual las demandas de hierro se incrementan significativamente, alcanzando durante las últimas 8 semanas de gestación requerimientos hasta de 6 - 10 mgs/día de hierro. La O.M.S. recomienda mantener cifras de hemoglobina superiores a los 11 gr/dl a lo largo de todo el embarazo³, sin embargo, sabemos que antes de hacerse evidente una concentración baja de hemoglobina ya existe una marcada deficiencia en los depósitos de hierro, de tal forma que una concentración normal de hemoglobina no siempre refleja un adecuado status del hierro corporal total⁴¹.

Existe una estrecha relación entre el grado de ferropenia materna y los niveles de hierro en el recién nacido³, en este último, la repercusión de la deficiencia de hierro va más allá de la simple hipoxia tisular sistémica que caracteriza al síndrome anémico, ya que está demostrado que durante la infancia la deficiencia de hierro ocasiona una interferencia en el desarrollo de las funciones cerebrales, produciendo un pobre desempeño en pruebas de inteligencia y contribuye a disminuir la velocidad de crecimiento y el desarrollo psicomotor⁴.

Existen notables diferencias en el desarrollo intelectual entre los niños anémicos en comparación con los no anémicos¹⁷, debido a que los niveles normales de hemoglobina resultan en un mejor funcionamiento del Sistema Nervioso Central (SNC) ^{11,17}, además la deficiencia de hierro es capaz de ocasionar también un déficit de atención infantil. Las concentraciones bajas de ferritina más que la disminución de hemoglobina, constituyen el marcador mejor relacionado con los trastornos por déficit de atención infantil ¹⁸. En los niños, los depósitos de hierro se depletan con mayor rapidez debido a su rápido crecimiento y a un elevado recambio celular, por esta razón las formulas infantiles fortificadas con hierro han sido mundialmente utilizadas desde 1970 ⁶.

Hoy en día la presencia de anemia es considerada como un factor de riesgo independiente en el progreso y en la mortalidad de múltiples patologías. Los Centros de Control de Enfermedades (CDC), el Instituto de Medicina y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia consideran como factores de riesgo para desarrollar anemia en el postparto a todas aquellas mujeres que cursaron con anemia durante el tercer trimestre²¹.

La deficiencia de hierro afecta entre un 20% y un 50% de la población a nivel mundial y se relaciona con múltiples efectos secundarios tales como²¹ (tabla 1):

- Deterioro en la capacidad física laboral.
- Deficiencia en las funciones cognitivas.
- Inmunosupresión.

Los grupos que resultan más vulnerables para desarrollar anemia por deficiencia de hierro son los niños menores de dos años y las mujeres durante el tercer trimestre del embarazo ^{5,6,21,43}.

Tabla 1. Consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro en mujeres en edad reproductiva.

-
-
- Deterioro en la capacidad física laboral.
 - Pobre resistencia física.
 - Fatiga temprana.
 - Pobre eficiencia laboral.
 - Deficiencia en funciones cognitivas.
 - Deterioro en la memoria a corto plazo.
 - Déficit de concentración.
 - Inteligencia suprimida.
 - Síntomas depresivos.
 - Inmunosupresión.
-

Estos conocimientos remarcan la importancia de intensificar los programas encaminados a prevenir la anemia materna y perinatal, tratando de disminuir los requerimientos transfusionales y la mortalidad materna¹⁶, pero antes, consideramos fundamental identificar con que impacto afecta ésta problemática en nuestra población mexicana, la respuesta a esta interrogante constituye el objetivo principal del presente trabajo de investigación.

Capítulo II

2.1 Definiciones.

Anemia:

Del gr. *an*, sin y *Haïma*, sangre. Literalmente significa falta de sangre y clínicamente es la disminución en la concentración de hemoglobina¹ que da origen a un síndrome cuya característica principal es la por hipoxia tisular sistémica⁹ el cual constituye una de las causas más frecuentes de consulta médica¹⁰.

En términos generales la O.M.S. define a la anemia cuando la concentración de hemoglobina es inferior a 12 g/dl en mujeres e inferior a los 13 g/dl en hombres. De acuerdo a su severidad la podemos clasificar en 4 grados (tablas 2 y 3)²⁶. Durante el embarazo la OMS considera la presencia de anemia cuando la concentración de hemoglobina es menor de 11 g/dL, por su parte los C.D.C. definen a la anemia durante el embarazo cuando los niveles de hemoglobina son menores de 11 g/dl durante el primer y el tercer trimestre o bien, cuando sus niveles de hemoglobina disminuyen a menos de 10.5 g/dL durante el segundo trimestre⁵.

Ferropenia:

Del lat. *ferrum*, hierro, y el gr. *penía*, indigencia. Es la carencia de hierro en el organismo, con una tasa anormalmente baja en plasma, hematíes y en sus depósitos¹. La ferritina es comúnmente utilizada para determinar el estado de los depósitos de hierro²⁹.

Un estado de ferropenia se define como un déficit de hierro corporal total que surge como consecuencia de un incremento sostenido en sus requerimientos asociado a un bajo aporte^{2,5}, dicho estado se presenta con una frecuencia incluso mayor que la propia anemia ferropénica. La ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo se considera cuando la ferritina es menor a 15 µg/L³. En los niños la ferropenia se define como una ferritina sérica menor de 12 ug/L²⁹.

Tabla 2. Clasificación de la anemia de acuerdo a su severidad.

Grado	Severidad	OMS (Hb, g/dL)	*Otros Autores
0	Límite normal	≥11	Mujeres:12-16 ; Hombres:14-18
1	Leve	9.5 - 10.9	De lo normal a 10 g/dl
2	Moderada	8.0 – 9.4	9.9 a 8 g/dl
3	Severa	6.5 – 7.9	Menor de 8
4	Riesgo de muerte	<6.5	

* Dr. M. Gutierrez. Síndromes Hematológicos 2006 Pag. 33

Tabla 3. Límites de normalidad aceptados por la O.M.S. de la concentración de Hemoglobina, hematocrito y eritrocitos de acuerdo a edad y sexo.

	Hemoglobina g/dl		Hematocrito	Eritrocitos
	Promedio	/ Límite inferior		
Recién nacidos de termino.	16 ± 30	14	54%	5,600/mm ³
† Niños de 3 meses.	15 ± 20	9.5	38%	4,000/mm ³
Niños de un año.	12 ± 10	11	40%	4,400/mm ³
‡ Niños entre 1 y 12 años.	13 ± 10	12	40%	4,800/mm ³
Mujeres no embarazadas.	14 ± 20	12	40%	4,800/mm ³
† Mujeres embarazadas.		11		
Varones adultos.	15 ± 20	13	50%	5,500/mm ³

† En los lactantes de 3 meses de edad la anemia se define como una concentración de hemoglobina inferior a los 9.5 g/dL.

‡ En niños menores de 5 años de edad la anemia se define una concentración de hemoglobina menor de 11.5 g/dL²⁹.

† Se considera anemia con niveles menores de 11 g/dL durante los trimestres 1ero y 3ero y durante el 2do trimestre la anemia se define con niveles de hemoglobina menores de 10.5 g/dL.

2.2 Antecedentes históricos.

La anemia ferropénica fue descrita durante la edad media como una enfermedad inicialmente llamada *clorosis* y la cual se presentaba con mayor frecuencia en mujeres adolescentes⁶.

En 1554 el médico suizo Johannes Lange de Basilea le llamó "*Morbus Virgineum*" o enfermedad de vírgenes y su cuadro clínico lo describió por la presencia de palidez acompañada de sensación de pulsaciones a nivel de las arterias temporales y que se volvía más evidente al realizar esfuerzos físicos⁴². Al inicio del siglo XVIII se estableció que la clorosis era ocasionada por la deficiencia de hemoglobina y esta a su vez por la carencia de hierro. En 1854, Welcher descubre que los pacientes con anemia cursaban con una disminución en la concentración de eritrocitos³⁵.

El médico inglés Thomas Sydenham (Figura 1) en el año de 1681 fue el primero en reconocer el valor terapéutico del hierro oral en el tratamiento de la clorosis³⁷. En el siglo XIX el Médico Francés Pierre Blaud introduce las tabletas de sulfato ferroso como una forma efectiva de tratamiento para la *clorosis*^{6,37}.

Carnot y Deflandre en 1906 sugieren la existencia en la circulación sanguínea de un "factor humoral" responsable de la producción de eritrocitos cuya concentración se incrementaba en respuesta a la anemia y en aquellas personas que habitaban a grandes alturas sobre el nivel del mar. Estos autores realizaron experimentos transfundiendo plasma de animales anémicos a otros animales sanos y observaron en éstos últimos un incremento en el hematocrito, ese factor humoral es lo que hoy conocemos como Eritropoyetina^{34, 35}.

En 1948, Bonsdorff y Jalavisto identifican a la eritropoyetina y la describen como la hormona responsable de incrementar la producción de globulos rojos al estimular la diferenciación de los precursores eritroides. Lin et al, durante la década de 1980 consiguen aislar el gen humano responsable de codificar la síntesis de eritropoyetina, lo anterior permitió que mas tarde se lograra obtener eritropoyetina humana por tecnología recombinante (rHuEPO)²⁶.

Kuster en el año de 1912 establece la estructura del grupo hemo en tanto que la estructura cuaternaria de la hemoglobina fue reconocida por Perutz durante la década de 1960¹⁰.

Heath et al fueron los primeros en utilizar soluciones de hierro para el tratamiento de la anemia ferropénica y las primeras vías de administración fueron subcutánea e intramuscular. Goetsch, et al iniciaron el uso de infusiones intravenosas empleando hidróxido férrico coloidal, sin embargo, sus múltiples reacciones de toxicidad limitaron su empleo. Nissim utilizó soluciones intravenosas con hierro sacaride y observo una mejor tolerancia con esta formula. En 1954 se introduce el hierro dextran, su primer vía de administración fue la intramuscular y se observaron respuestas hematológicas mas rápidas con menores efectos secundarios y a partir de 1990 fue ampliamente utilizado en asociación con la Eritropoyetina³⁷.

Hasta antes de 1992 el hierro dextran era el único producto parenteral disponible en los EUA³⁷, hoy en día se encuentran aprobadas por la FDA tres tipos de preparaciones para uso intravenoso: 1) Hierro dextran. 2) hierro sucrosa y 3) gluconato ferrico¹³. El temor principal al utilizar cualquier tipo de preparación de hierro por vía intravenosa es su capacidad para desencadenar reacciones anafilácticas que puedan poner en riesgo la vida de los pacientes. En Estado Unidos durante los años 1976 y 1996 se registraron 31 muertes directamente relacionadas con el uso de hierro dextran³⁸, las reacciones adversas tales como el colapso cardiovascular y la falla respiratoria asociadas con el uso de esta preparación se observan en un 0.6 a 2.3% de los pacientes⁴⁵. La preparación considerada mas segura es el Hierro sucrosa, ya que ocasiona reacciones adversas en solo el 0.04% y la incidencia de reacciones anafilácticas es de únicamente el 0.0049% sin haber sido reportada hasta la fecha alguna muerte relacionada directamente con su uso⁴⁴.



Figura 2. Thomas Sydenham. Reconoce el Valor terapéutico del hierro en 1681.

2.3 Epidemiología.

El hierro es el segundo metal más común en la corteza terrestre y paradójicamente un tercio de la población a nivel mundial cursa con anemia por deficiencia de éste⁹.

La anemia es una condición muy común, particularmente en las mujeres en edad reproductiva y es considerada un importante problema de salud sobre todo en países en desarrollo⁴⁰.

Las alteraciones en la homeostasis del hierro se encuentran entre las causas más comunes de enfermedades en los humanos⁶ y su deficiencia representa el trastorno hematológico más frecuente alrededor del mundo, siendo los países en vías de desarrollo los más severamente afectados⁴³. Estudios realizados en diferentes latitudes del mundo (tabla 4) han puesto de manifiesto que la anemia por deficiencia de hierro es la patología hematológica de mayor prevalencia en la mujer embarazada⁶².

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia y se presenta en cerca del 20% de las mujeres, en aproximadamente el 50% de las embarazadas y en el 3% de los hombres adultos¹⁷.

En México según un informe de la OMS en 1995 se encontró anemia por deficiencia de hierro en hombres 0.9%, en mujeres 12% y en embarazadas 52%. También en nuestro país un estudio en población abierta encontró que un 20% la padece. En embarazadas durante el tercer trimestre un estudio de 1957 encontró el 27% y otro de 1997 el 21%. En los niños menores de 7 años el 75%, en otro estudio lactantes 42% y preescolares 23%⁹.

En Cuba en un estudio realizado en 11,904 embarazadas durante 1993 y 1999, se encontró anemia por deficiencia de hierro en 5,169 con una prevalencia del 43% siendo el grupo de edad más vulnerable el comprendido entre los 20 y los 24 años⁶².

En Francia la prevalencia de anemia ferropénica en mujeres embarazadas es del 10% al 30% aunque se cree, es más frecuente en la población inmigrante³¹.

En Estados Unidos la prevalencia de anemia ferropénica durante el tercer trimestre del embarazo es de un 25%²².

En Nepal en un estudio realizado por Christian et al la prevalencia reportada de anemia ferropénica durante el tercer trimestre del embarazo fue de un 36-54%²³ mientras que en Australia Makrides et al detectaron una prevalencia del 61%²⁴.

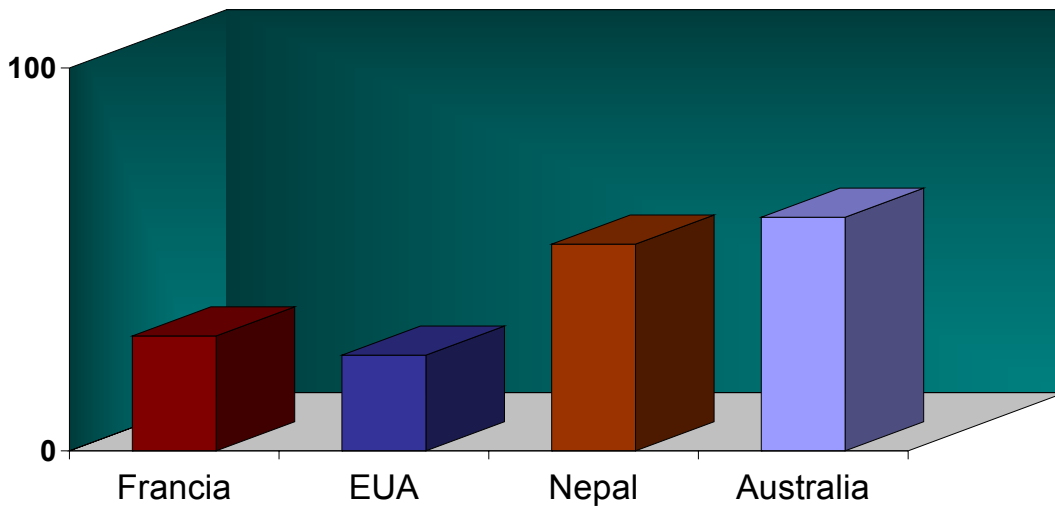


Tabla No. 4 Prevalencia de anemia ferropénica durante el embarazo en diferentes poblaciones.

En América Latina la deficiencia de hierro está presente en el 10 a 30% de las mujeres en edad reproductiva y hasta en un 40% a 70% de las mujeres embarazadas. El signo más frecuente de la deficiencia de hierro es la anemia y afecta a 77 millones de niños y mujeres en América Latina y el Caribe⁴³.

En Vietnam la prevalencia de anemia ferropénica en los niños menores de 5 años es de un 34% y de un 25% en el caso de las niñas²⁹. En América Latina la deficiencia de hierro se encuentra presente en un 50% de los niños, de los cuales un 48% son menores de dos años⁴³.

Se estima que 3 de cada 10 mujeres en el periodo post parto, tienen valores de hemoglobina inferiores a 10 g/dL y cerca de un 10% presentan valores de hemoglobina menores de 8 g/dL, lo anterior debido principalmente a deficiencia de hierro cuyo origen es debido a un incremento en las necesidades, a un bajo aporte dietético, una suplementación insuficiente, importantes pérdidas sanguíneas al momento del parto y la lactancia¹⁴.

Un 21.3% de las mujeres con valores de hemoglobina normales durante el tercer trimestre, desarrollaran anemia en los primeros 6 meses del periodo post parto²¹.

En E.U.A. las mujeres entre los 20 y 40 años de edad durante los 6 primeros meses postparto tienen una prevalencia de ferropenia del 12.7%, mientras que la prevalencia de anemia ferropénica es de solo un 4.2%. Durante los primeros 6 meses postparto la deficiencia de hierro afecta a una de cada diez mujeres. Las prevalencias tanto de ferropenia como de anemia ferropénica se incrementan en más de 4 veces en aquellas mujeres de bajos recursos económicos, esta prevalencia también difiere de acuerdo al tipo de raza, por ejemplo, en mujeres de raza negra la prevalencia se estima en un rango de 38.3% a 48.0% lo cual representa aproximadamente el doble comparado con las mujeres de raza blanca, sin embargo, la prevalencia más baja se encuentra entre las mujeres de origen Hispano²¹.

En un estudio realizado en Helsinki, Finlandia por Hemminki y Meriläinen en el año de 1985, demostraron que en las mujeres bien alimentadas la profilaxis con hierro no era necesaria durante todo el embarazo y en las primeras 8 semanas post parto²⁷.

2.4 Clasificación.

Una vez que establece la presencia de anemia y síndrome anémico, éste se debe clasificar de acuerdo a:

- 1.- Severidad.
- 2.- Morfología.
- 3.- Clasificación funcional.
- 4.- Etiopatogénia.

1.- Grados de Severidad.

Está en relación a la cifra de hemoglobina circulante y se clasifica como se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 5. Grados de severidad.

GRADOS	HEMOGLOBINA. G/dL
Grado I	De lo normal a 10
Grado II	De 9.9 a 8
Grado III	Menor de 8

2.- Clasificación Morfológica.

Se basa en los resultados del Volumen Globular Medio, Hemoglobina Corpuscular media y Concentración Media de Hemoglobina Globular tomados de una Biometría Hemática Completa. Es necesario conocer los rangos normales para decidir si una anemia es normocítica, normocrómica, hipocrómica, microcítica o macrocítica. Esta clasificación la consideramos la más útil desde el punto de vista fisiopatogénico ya que tiene la ventaja de correlacionarse con los grupos etiopatogénicos y además se conoce su frecuencia (Tabla 6)⁹.

Otra ventaja de esta clasificación es su rapidez y facilidad para obtener los resultados tanto del VCM como de la HCM lo cual permite al médico considerar los tipos más comunes de anemia: deficiencias de hierro, vitamina B12 y ácido fólico, estas consideraciones prácticas han favorecido su amplia aceptación⁴⁷.

Volumen Globular Medio. Se mide en femtolitros (fL) o micras cúbicas. Este índice eritrocitario es de gran valor en el esclarecimiento de la causa de la anemia. Los valores del VGM permiten saber si la anemia es macrocítica, normocíticas o microcíticas. A la altura de la Cd. De México los valores de normalidad son de 83 a 98 fL para varones y de 78 a 103 fL para mujeres. Un 90% de los casos de anemia en la República Mexicana está dado por anemias microcíticas y, de ellas, la más frecuente es la anemia por deficiencia de hierro.

Hemoglobina Corpuscular Media. Se expresa en picogramos (pg) y representa la cantidad promedio de hemoglobina por cada eritrocito. A la altura de la Cd. De México, los valores de referencia de la HCM son de 27 a 34 pg. Se habla de hipocromía y normocromía cuando el valor de la HCM es subnormal o normal, respectivamente. En la República Mexicana, la causa más frecuente de anemia microcítica hipocrómica es la deficiencia de hierro.

Concentración Media de Hemoglobina Globular. Se mide en porcentaje (%) y se considera un dato poco útil e inexacto. Los valores de referencia son de 32 a 34% para varones y de 30 a 34% para mujeres (adultos en el altiplano mexicano). Es importante considerar que este índice solo en condiciones extremas se alteran sus valores normales⁴⁶, por ello a excepción de ciertas enfermedades con aumentos característicos de la CMHb como la esferocitosis hereditaria y la xerocitosis congénita su utilidad se considera escasa¹⁰.

Coefficiente de variación del VGM. Este índice se mide en porcentaje y se conoce también con el nombre de “anchura de la distribución de los eritrocitos “ (RDW por sus siglas en inglés, Red cell Distribution Wide). El CV-VGM es, aproximadamente, de 12 a 13% en condiciones normales. En el caso de las anemias ferropénicas, que cursan con VGM y HCM bajos, el CV-VGM está característicamente aumentado (15 a 18%)⁴⁶. Este índice al combinarlo con el VCM resulta también de mucha utilidad para clasificar a la anemia y correlacionarla con su fisiopatología (tabla 7)¹³.

Tabla 6. Clasificación morfológica de las anemias y sus frecuencias⁹:

<u>Tipo.</u>	<u>HCM</u> 27-32 pg	<u>VCM</u> 80-10 fL	<u>Etiopatogenia.</u>	<u>Adultos.</u>	<u>Niños.</u>
Normocromica Normocítica	N	N	1.- Hemorragia aguda 2.- Daño a la M.O. 3.- Anemia Hemolítica 4.-Enfermedad crónica	80%	15%
Hipocrómica y -Normocítica -Microcítica	Baja Baja	N Baja	Deficiencia de hierro.	15%	80%
Macrocitica Normocrómica	N	Alto	Deficiencia de vitamina B12 Deficiencia de Acido Fólico.	< 5%	<5%

Tabla 7. Utilidad del VCM y de su correlación con el ADE en el diagnóstico de la anemia.

	VCM Bajo (<80 fL)	VCM normal (80-99 fL)	VCM alto (> 100 fL)
ADE Normal	1.-Anemia de la inflamación. 2.-Rastro de talasemia. 3.-Rastro de Hb E	1.-Anemia por hemorragia aguda. 2.-Anemia de la inflamación. 3.-Anemia por insuficiencia renal.	1.-Anemia aplasica. 2.-Enfermedad hepática crónica. 3.- Quimioterapia/Antivirales/ alcohol
ADE Alto	1.- Deficiencia de hierro. 2.- β Talasemia. 3.- Drepanocitosis.	1.-Deficiencia temprana de hierro, Acido fólico o Vitamina B ₁₂ 2.-Anemia multifactoral Ej Deficiencia de hierro y folatos 3.-Drepanocitosis. 4.-Enfermedad hepática crónica. 5.-Mielodisplasia.	1.-Deficiencia de acido fólico o vitamina B ₁₂ 2.-Anemia hemolítica inmune. 3.-Quimioterapia. 4.-Enfermedad hepática crónica. 5.-Mielodisplasia.

3.- Clasificación funcional.

Se basa en la cantidad de reticulocitos circulantes, ello nos informa acerca de la capacidad de la médula ósea para adaptarse a los diferentes grados de anemia¹⁰ y se consideran aumentados cuando son más del 2% y bajos cuando son inferiores al 0.5%, en el primer caso se habla de una anemia regenerativa y en el segundo se trata de anemias arregenerativas y en este caso hay que verificar que no coexistan otras citopenias que expliquen un daño primario a la Médula Osea⁹. Dado a que la cuenta de reticulocitos se reporta en porcentaje, se requiere realizar una corrección o “ajuste” en relación con la cantidad total de eritrocitos circulantes¹³, dicha cuenta de reticulocitos debe ser corregida mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Reticulocitos corregidos en \%} = (\text{Reticulocitos reportados}) \frac{\text{Hematocrito real}}{\text{Hematocrito ideal } 0.45}$$

Causas de anemias arregenerativas (Reticulocitos < 0.5 %) :

- Aplasia medular.
- Síndromes mielodisplásicos.
- Mielofibrosis idiopática.
- Metastasis: Carcinomas Pulmonares, Mama, Próstata, Linfoma y Mieloma.
- Síndromes inflamatorios crónicos.
- Enfermedad de Gaucher.
- Histoplasmosis, Mycobacterium avium intracellulare, Virus, VIH.
- Medicamentos.
- Hipotiroidismo.
- Uremia.
- Eritroblastopenia congénita y adquirida.
- Diseritropoyesis congénita.
- Ferropenia, defectos en la utilización del hierro y Talasemias.
- Déficit de cobalamina y de folato.

Causas de anemias regenerativas (Reticulocitos > 2%) :

- Hemorragia aguda y crónica.
- Hemólisis de causa congénita: Membranopatías, Hemoglobinopatías y Enzimopatías.
- Hemólisis de causa adquirida: Anemias hemolíticas inmunes, mecánicas, tóxicas, metabólicas, parasitarias, Hemoglobinuria paroxística nocturna e Hiperesplenismo.

4.- Clasificación etiopatogénica:

Se basa en clasificar las anemias de acuerdo a la causa que las origina. Es la más completa pero la más compleja por la gran cantidad de enfermedades que tenemos que agrupar, sin embargo, si se organiza por grupos que integran una etiología común, encontramos los siguientes⁹:

- I. **Deficiencia de los elementos nutricionales para la eritropoyesis**
(Hierro, vitamina B12, ácido fólico).
- II. **Perdida de sangre** (anemia por hemorragia aguda).
- III. **Falla de la producción en Médula Osea** (Hipoplasia o aplasia medular).
- IV. **Aumento de la destrucción** (anemias hemolíticas).
- V. **Causa múltiple o multifactorial** (anemia de las enfermedades crónicas)⁹.

Como se mencionó, esta clasificación es la más aceptable ya que gracias a ella podemos incluso identificar el sitio exacto en el cual la eritropoyesis se ve afectada⁴⁷ (tabla 8).

Tabla 8. Sitio de la eritropoyesis afectado.

1.- Disminución de la producción eritrocitaria

- a. **Daño de la Stem Cell:** Anemia Aplásica, leucemias y síndromes mielodisplásicos.
- b. **Daño de las células progenitoras.** Aplasia pura de serie roja, insuficiencia renal, enfermedades crónicas, y endocrinopatías.
- c. **Daños de las células precursoras.** Anemias megaloblásticas, **deficiencia de hierro**, talasemia, hemoglobinopatías y deficiencias enzimáticas.

2.- Aumento de la destrucción eritrocitaria o pérdidas sanguíneas.

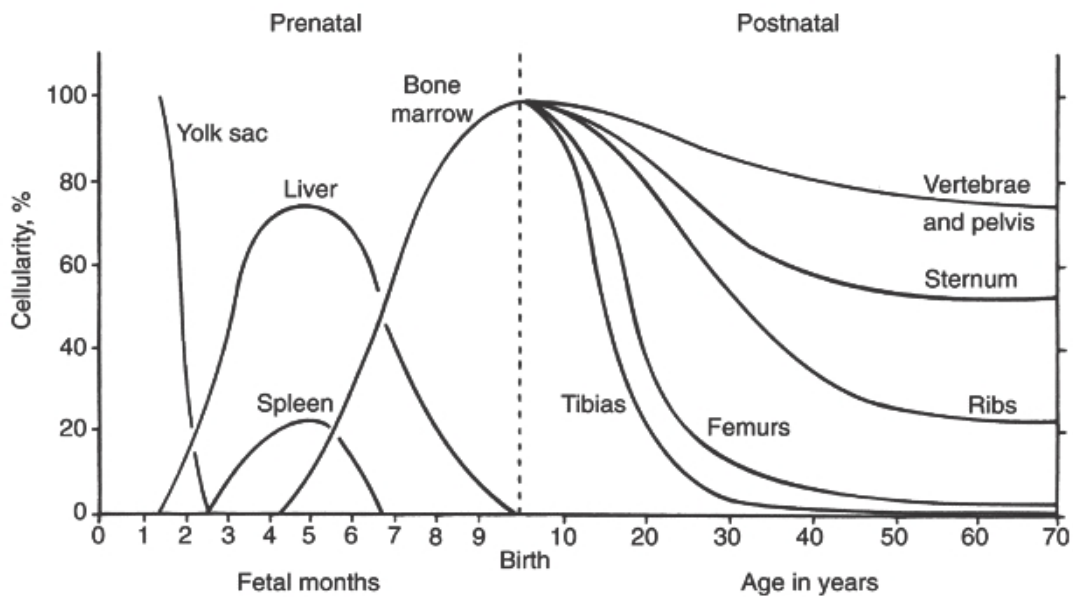
- a. **Causas hereditarias:** Defectos de la membrana, defectos de las globinas y defectos enzimáticos.
 - b. **Causas adquiridas:** Macroangiopatías (traumático), microangiopatías, mediadas por anticuerpos, hiperesplenismo, infecciones parasitarias, hemorragia aguda.
-

2.5 Eritropoyesis y metabolismo del hierro.

La hematopoyesis es el mecanismo fisiológico responsable de la continua formación de todos los elementos formes de la sangre, manteniéndolos dentro de los límites de normalidad en sangre periférica. La eritropoyesis, es el proceso por el cual se forman los eritrocitos, se inicia en el día 15-18 de la vida embrionaria en el saco vitelino (fase mesoblástica), formándose eritrocitos nucleados. A partir del día 35 y hasta el 42, la eritropoyesis tiene lugar en el hígado y en el bazo (fase hepatoesplénica), y se inicia la formación de eritrocitos anucleados con un contenido prácticamente absoluto de hemoglobina fetal

(HbF). Finalmente, después del nacimiento y durante toda la vida adulta, la eritropoyesis se aloja de forma definitiva, aunque no irreversible, en la cavidad medular de los huesos (fase mieloide), especialmente en el esqueleto axial, vértebras, cráneo y extremos proximales (epífisis) de los huesos largos (figura 3). A partir de los 6 meses de edad, los eritrocitos son los propios de un individuo adulto normal y su contenido mayoritario es Hb A con una pequeña fracción residual de HbF (<1%) y Hb A₂ (2.5-3.5%)¹⁰.

Figura 3. Diferentes sitios de la hematopoyesis de acuerdo a la edad.



(Adapted from Erslev and Gabuzda,²⁸⁰ with permission.)

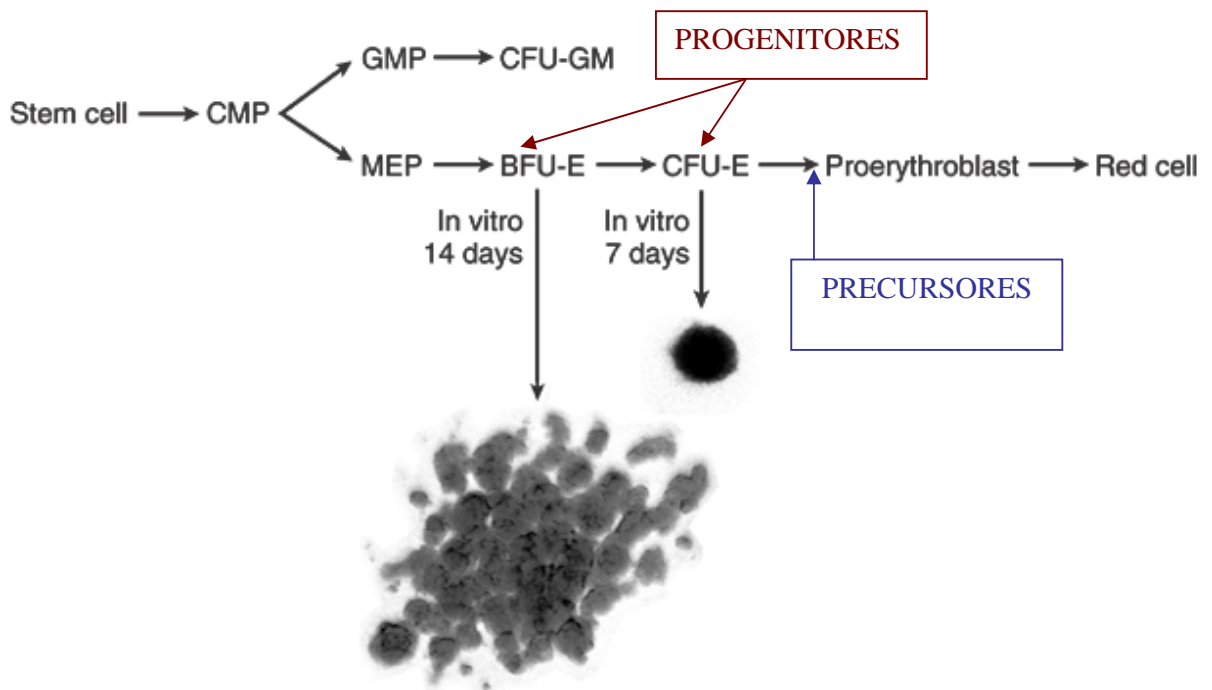
Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

La eritropoyesis o producción eritrocitaria es un proceso dinámico y perfectamente regulado, en el cual, el eritrocito representa la fase final de una compleja pero ordenada secuencia de eventos genéticos que inician en la célula madre Stem-Cell comprometida con la serie eritroide. Debido a que finalmente cada eritrocito tiene una vida media de aproximadamente 120 días, ellos son constantemente reemplazados a partir de células progenitoras que se encuentran comprometidas con la expresión del fenotipo eritroide. Las células de diferenciación eritroide a su vez se encuentra en contacto directo con otros tipos celulares tales como: células del estroma, células accesorias hematopoyéticas y con la matriz extracelular, en conjunto estas células constituyen el *microambiente intramedular* y participan también en la diferenciación y

maduración eritroide. En el interior de este microambiente celular, el desarrollo eritroide es favorecido por una serie de citocinas, las cuales son sintetizadas por el mismo microambiente o bien son sintetizadas en otros tipos celulares y captadas a través de la matriz extracelular¹³.

Progenitores eritroides.

Son aquellas células funcionalmente localizadas entre las Stem-Cell multipotentes y las células precursoras eritroides, estas últimas identificadas morfológicamente⁴⁸. Existen dos grupos diferentes de células progenitoras: Las Unidades Formadoras de Brotes Eritroides (BFU-E), son las más primitivas y representan un grupo de células comprometidas exclusivamente con la diferenciación eritroide, del total de este grupo celular tan solo el 20-30% de ellas se encuentran dentro del ciclo celular y una vez estimuladas por un grupo determinado de citocinas tienen la capacidad para originar aproximadamente 30,000 – 40,000 colonias eritroides, éstas en un lapso de 14 días adquieren la cantidad suficiente de hemoglobina y se convierten ahora en el segundo tipo celular de progenitores: Las Unidades Formadoras de Colonias Eritroides (CFU-E), 60-80% de las cuales, se encuentran dentro del ciclo celular y en un lapso de aproximadamente 7 días dan origen a 8-65 células más diferenciadas: Los Proeritroblastos (figura 4)⁴⁹.



Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

Figura 4. Diferenciación eritroide: Progenitores y Precursores.

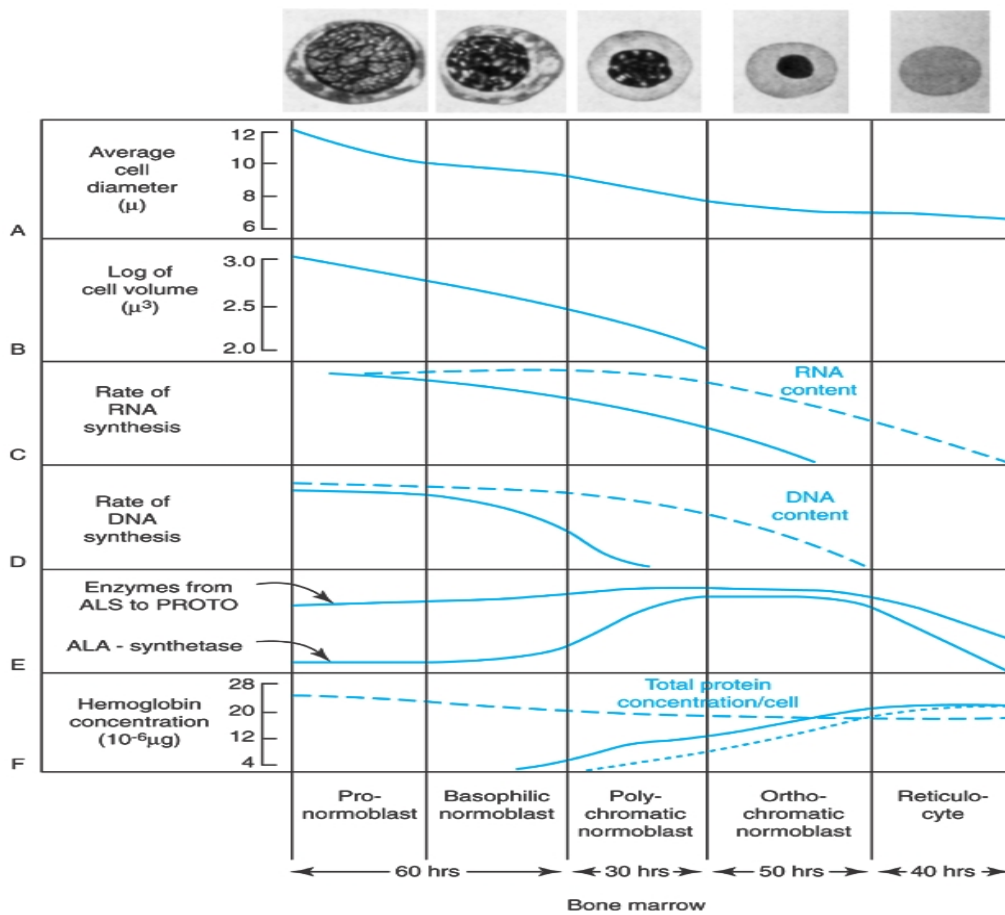
Las citocinas que participan en la proliferación de las Unidades Formadoras de Brotes Eritroides (BFU-E) son principalmente el Ligando KIT producido a su vez por el estroma de la médula ósea y la Interleucina 3 (IL-3) producida por un subtipo de células T. Otras citocinas tales como el Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, la interleucina 11 (IL-11) y la trombopoyetina estimulan a otros subtipos de BFU-E⁵⁰, estas citocinas ejercen sus efectos a través de múltiples receptores localizados en la superficie celular. Si estas citocinas se suprimen por un tiempo de aproximadamente 6 días se estima que mas del 80% de las BFU-E se pueden perder en forma definitiva. Además de tales reguladores que estimulan la proliferación celular existen otras citocinas capaces de inhibir su diferenciación tales como el factor de necrosis tumoral- α , el factor de crecimiento de transformación- β y el interferon- γ ⁵¹.

La diferencia funcional más importante entre las BFU-E y las CFU-E es la gran cantidad de receptores de eritropoyetina (Epo-R) expresados sobre las CFU-E, estas últimas no son capaces de sobrevivir durante unas cuantas horas en ausencia de la Epo⁵².

A medida que la diferenciación progresa a partir de las CFU-E la acción de la Epo sobre los precursores eritroides se disminuye, además de la riqueza de receptores para la Epo sobre la CFU-E. éstos progenitores se distinguen de

otros tipos celulares por la gran cantidad de receptores para la transferrina que presentan, los niveles máximos de receptores de transferrina se encuentran sobre la CFU-E y los precursores eritroides mas primitivos (proeritroblastos), mientras que los niveles más bajos los encontramos en los reticulocitos⁵³.

Precursores eritroides. Son células descriptibles morfológicamente, la más primitiva de ellas es el proeritroblasto el cual después de 4 a 5 divisiones mitóticas y una serie de cambios morfológicos da origen a un eritrocito meduro. Este grupo celular esta formado por los eritroblastos basófilos seguidos de los eritroblastos policromatófilos y los ortocromáticos (figura 5).



(Adapted from Granick and Levere,²⁷⁹ with permission.)
 Copyright © 2005 Elsevier Inc. (USA) All rights reserved.

Figura 5. Fases de maduración de los precursores eritroides.

Las características morfológicas reflejan el acumulo de proteínas (Ej, la hemoglobina) y la disminución en la actividad de los ácidos nucleicos, el núcleo es expulsado durante la fase de eritroblasto ortocromático para ser

posteriormente fagocitado por los macrófagos y de esta forma dar origen al reticulocito⁵⁴. Aunque la globina representa menos del 0.1% de proteínas a nivel del proeritroblasto, alcanza valores tan altos como un 95% en el reticulocito. Los tipos de globinas mayormente sintetizadas por los precursores adultos es la Hb A ($\alpha_2 \beta_2$), además de producir cantidades menores de Hb A₂ ($\alpha_2 \delta_2$) y Hb F ($\alpha_2 \gamma_2$)⁵⁵. La síntesis de las cadenas globinas se encuentran coordinadas con la síntesis del grupo hemo a lo largo de toda la maduración eritroide⁵⁶, por otra parte los receptores de transferrina se encuentran en grandes cantidades sobre las células precursoras en cantidades de hasta 800,000 por célula⁵⁷ lo que significa que dependen en forma importante del *hierro* para la síntesis de hemoglobina⁵⁸.

El hierro se absorbe a nivel de los enterocitos del duodeno a través de los siguientes pasos:

1. La primer reacción consiste en reducir la forma férrica del hierro a su forma ferrosa, esta reacción se realiza sobre la superficie luminal del enterocito por medio de la enzima Reductasa férrica (Figura 6).

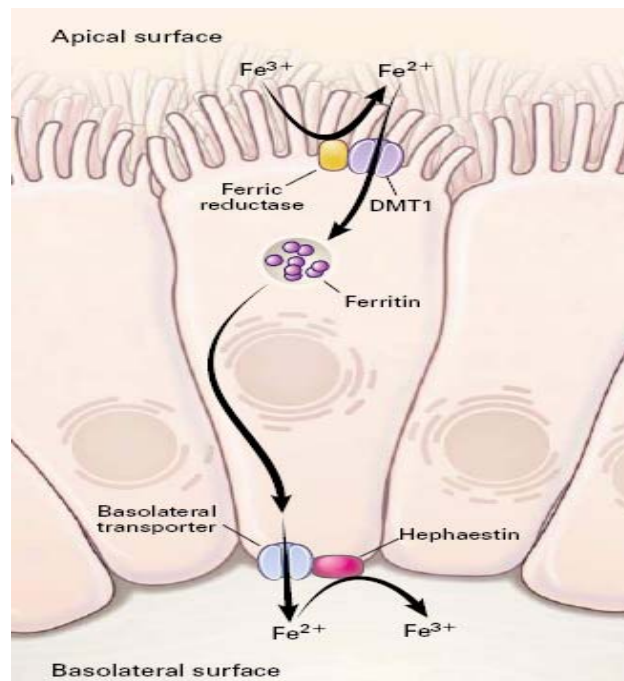


Figura 6. Reducción a la forma ferrosa del hierro.

2. La forma ferrosa del hierro se transporta al interior de enterocito con ayuda de la proteína Transportador 1 Metal Divalente (DMT1)

3. En el interior del enterocito el hierro puede seguir dos rutas distintas: a) eliminarse hacia la luz intestinal si el enterocito se desprende de la mucosa intestinal o b) transferirse exitosamente hacia la membrana basal y desde ese sitio penetrar a la circulación a través de la proteína ferroportina.
4. Finalmente el hierro es captado y transportado hacia las UFC-E y a los Eritroblastos por la transferrina (figura 7)^{6,20}.

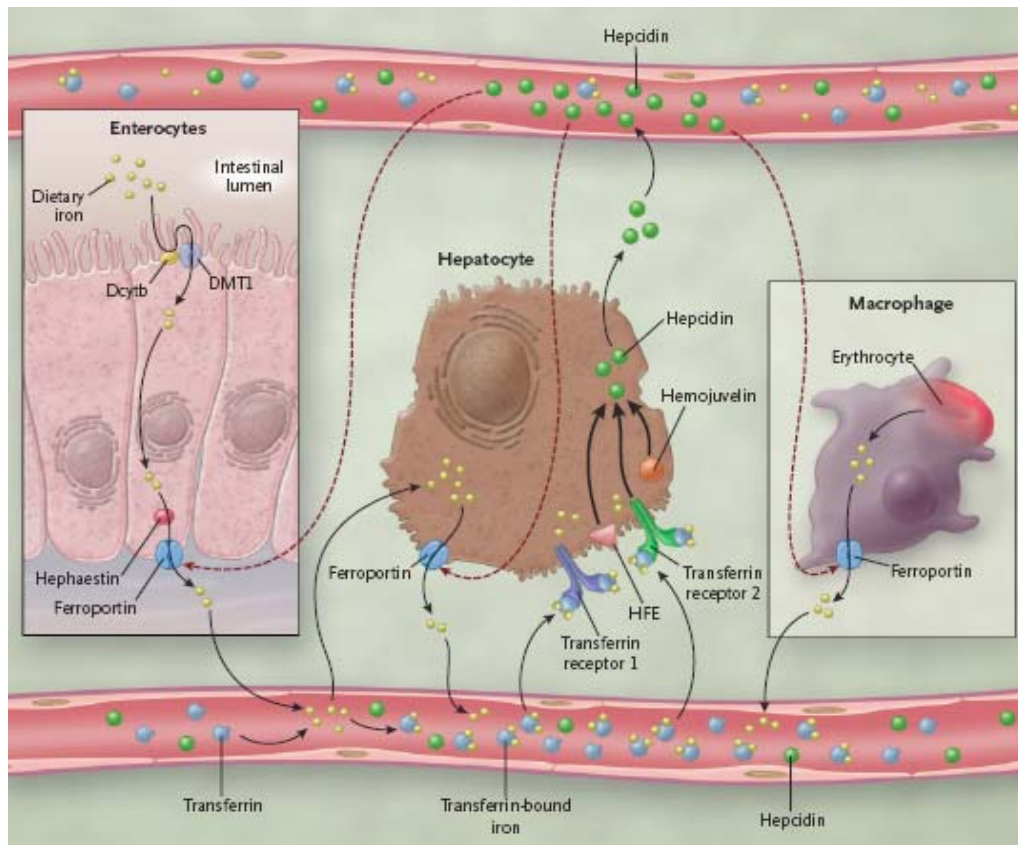


Figura 7, captación y transporte del hierro por la transferrina.

La Hepcidina es un péptido compuesto de 25 aminoácidos, se sintetiza en los hepatocitos y es actualmente considerada como la hormona encargada de regular la absorción del hierro a nivel intestinal así mismo, regula su liberación o captura por los macrófagos. Sus moléculas diana son las ferroportinas presentes en los enterocitos, macrófagos y los propios hepatocitos.

Su acción principal consiste en cerrar las ferroportinas bloqueando así el paso del hierro a través de ellas. Los estímulos primarios que inducen su liberación son la sobrecarga de hierro y algunas citocinas inflamatorias tales

como la Interleucina 6 (IL-6), al contrario los estímulos que inhiben su liberación y que por tanto mantienen abiertas las ferroptinas para el libre paso del hierro a través de ellas son el incremento de la eritropoyesis, la disminución en las concentraciones de hemoglobina, la hipoxemia y los estados de ferropenia²⁰ (figura 8).

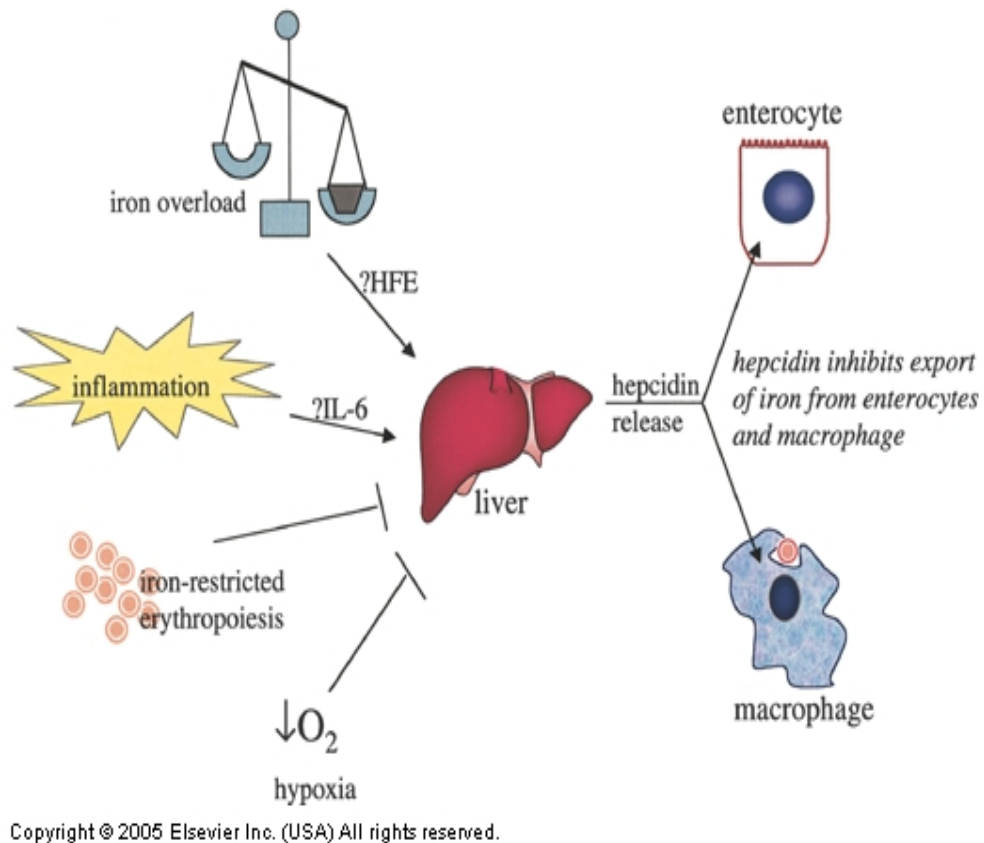


Figura 8. Estímulos que inducen y bloquean la liberación de hepcidina.

El hemo se sintetiza a partir de la Succinil-CoA y la Glicina.

Los dos materiales de partida son el **succinil-CoA**, proveniente del ciclo del ácido cítrico en las mitocondrias, y en el aminoácido glicina. En esta reacción también se necesita el fosfato de piridoxal para “activar” a la glicina.

El producto de la reacción de condensación entre el succinil-CoA y la glicina es el **ácido α -amino- β -cetoadipato**, el cual se descarboxila con rapidez para formar **δ -aminolevulinato**. Esta secuencia de reacciones se catalizan en el hígado por la enzima **ALA sintasa** y ellas tienen lugar a nivel mitocondrial.

El δ -aminolevulinato se dirige después hacia el citoplasma en donde se condensan dos moléculas de δ -aminolevulinato mediante la enzima **ALA-deshidratasa**, para formar dos moléculas de agua y una más de **porfobilinógeno**. La ALA deshidratasa es una enzima con cinc sensible a la inhibición por **plomo**, como puede suceder en la intoxicación por éste.

La formación de un tetrapirrol cíclico tiene lugar mediante la condensación de cuatro moléculas de porfobilinógeno. Estas cuatro moléculas se condensan y forman un tetrapirrol lineal, el **hidroximetilbilano**. Esta reacción se cataliza por la uroporfirinógeno I sintasa. El hidroximetilbilano se cicliza espontáneamente y produce el **uroporfirinógeno I y III**. En condiciones normales el principal es el tipo III. Los uroporfirinógenos poseen los 4 anillo pirrol unidos mediante enlaces metileno (-CH₂-).

El uroporfirinógeno III se convierte en coproporfirinógeno III mediante la descarboxilación de todos los grupos acetato, que cambian así a sustituyentes metilo. La reacción la cataliza la enzima uroporfirinógeno descarboxilasa . El coproporfirinógeno III ingresa a las mitocondrias, en donde se convierte en protoporfirinógeno III y a continuación en protoporfirina III. Esta conversión involucra varios pasos. La enzima mitocondrial **coproporfirinógeno oxidasa** cataliza la descarboxilación y la oxidación de dos cadenas laterales propiónicas para formar el protoporfirinógeno. La oxidación del protoporfirinógeno para producir protoporfirina se cataliza por otra enzima mitocondrial, la **protoporfirinógeno oxidasa**.

El paso final en la síntesis del hemo involucra la incorporación del hierro ferroso a la protoporfirina en una reacción catalizada por la **ferroquelatasa (hemo**

sintasa) otra enzima mitocondrial (figura 9). Alrededor del 85% de la síntesis del hemo acontece en las células precursoras eritroides de la médula ósea⁵⁹.

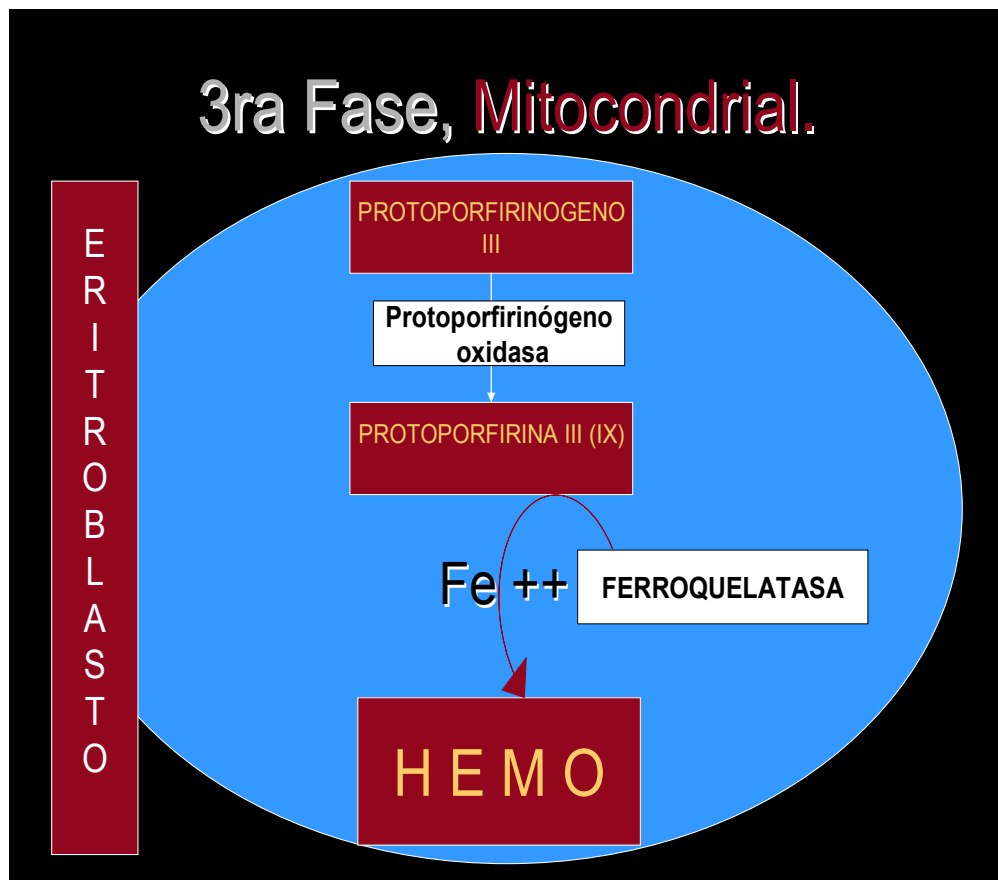


Figura 9. Fase final de la síntesis del hemo.

Además de su importante función en la biosíntesis del hemo, el hierro es un elemento muy importante ya que tiene la capacidad para donar y aceptar

electrones rápidamente, interconvirtiéndose de su forma ferrosa (Fe^{++}) a su forma férrica (Fe^{+++}). Esta capacidad de aceptar y donar electrones favorece la función de múltiples enzimas y citocromos.⁶ entre las cuales se encuentran las siguientes:

- Funciona como cofactor de diferentes reacciones bioquímicas para el transporte de electrones a nivel mitocondrial.
- Favorece la síntesis de los ácidos nucleicos, neurotransmisores y ATP.
- Participa en la formación de las catecolaminas.
- Participa en la generación del impulso nervioso¹⁷.
- Su deficiencia es capaz de suprimir la respuesta inmune al disminuir la actividad de linfocitos, neutrófilos y macrófagos²¹.

El hierro se encuentra presente en proteínas muy importantes tales como la hemoglobina, mioglobina, enzimas oxidativas y en proteínas que participan en la cadena respiratoria, por lo tanto resulta un elemento esencial para la producción de energía, tiene la capacidad de modular la producción de dopamina y de noradrenalina al participar como cofactor de la tirosina hidroxilasa, enzima que limita la síntesis de monoaminas¹⁸.

Los recién nacidos de término tienen una amplia dotación de hierro que se estima en aproximadamente 75 mgs de hierro/kg. El hombre adulto normalmente tiene de 35 a 45 mg. de hierro/kg. La mujer premenopáusica tiene menores cantidades de hierro como resultado de las pérdidas sanguíneas a través de la menstruación⁶. Por lo anterior, en los seres humanos el hierro corporal total equivale a 4-5 gramos, la mayoría del cual se encuentra asociado a la hemoglobina (2.5 gr) y a su vez cada gramo de hemoglobina contiene 3.4 mg de hierro^{32,33}.

El contenido de hierro en la leche materna es mayor durante los primeros días de la lactancia pero disminuye progresivamente durante los siguientes 5 meses, por lo que los niños alimentados exclusivamente del seno materno durante periodos prolongados constituyen un grupo de riesgo para desarrollar anemia por deficiencia de hierro. El contenido de hierro en la leche humana no parece afectarse por el status de hierro corporal materno, los valores promedio reportados de hierro en la leche humana son de 0.2 a 0.8 mg/L (0.03 a 0.12 mg/100 kcal).

La capacidad para realizar preparaciones o formulas infantiles ricas en hierro se encuentra muy limitada debido en parte a la pobre biodisponibilidad de

fuentes distintas a la leche materna y por lo tanto resulta difícil hacer una estimación de las cantidades apropiadas de hierro en estos alimentos. La Comunidad Europea recomienda que aquellos productos comerciales fortificados con hierro contengan entre 0.3 y 1.3 mg de hierro/100 kcal¹⁹.

2.6 Etiología.

Las anomalías congénitas o adquiridas del epitelio duodenal pueden condicionar anemia por deficiencia de hierro debido a un bloqueo en su absorción, en general, la deficiencia de hierro resulta de cualquier causa en la cual se incrementan sus demandas y se asocian a un bajo aporte dietético, por esta razón los niños en rápido crecimiento y las mujeres embarazadas constituyen los grupos de mayor riesgo⁶.

Las dos principales causas de anemia en el grupo de las embarazadas son el incremento en las necesidades de hierro, su pobre aporte y la hemorragia obstétrica. Durante el embarazo se incrementan hasta tres veces más los requerimientos de este elemento comparados con un adulto sano (tabla 9)^{13,21}.

Población	Ingesta	Absorción
Lactantes de 6-8 meses	10 mgs.	1 mg
Niños de 1 a 2 años	5 mgs.	0.5 mgs
Mujeres de 19 a 30 años	18 mgs.	1.8 mgs
Mujeres embarazadas	30 mgs.	3 mgs
Mujeres durante la lactancia	9 mgs.	0.9 mgs
Hombres y mujeres postmenopausicas	10 mgs.	1 mg

Tabla 9 Requerimientos de hierro en diferentes poblaciones

Además de incrementarse los requerimientos de hierro (tabla 9), se incrementa también el volumen plasmático dando como resultado una “anemia dilucional” que se hace más evidente durante el 2do trimestre del embarazo.

El hierro corporal total de las mujeres es de 2 a 2.5 Grs, sin embargo, los requerimientos de hierro durante el embarazo se llegan a incrementar hasta en 1,000 mgs más, repartidos de la siguiente manera: 300 mgs se destinan al producto y a la síntesis de la placenta, 200 mgs se pierden a través de las rutas fisiológicas y 500 mgs son utilizados para cubrir las necesidades ocasionadas por el incremento de la masa eritrocitaria.

Debido a la poca disponibilidad de estas cantidades de hierro, la adición de hierro exógeno es obligatoria ya que tales cantidades no pueden ser remplazadas a través de la dieta^{5,21}.

Otros factores de riesgo conocidos para el desarrollo de anemia ferropénica en el postparto son: la multiparidad, los embarazos gemelares y la lactancia prolongada²¹.

2.7 Cuadro clínico.

La historia natural de la ferropenia en un individuo es la siguiente: inicialmente hay déficit del hierro de reserva (hipoferritinemia), seguido de disminución del hierro sérico y de la saturación de transferrina (hipoferremia). Después disminuye la HCM (hipocromía), más tarde descende el VGM (microcitosis), posteriormente baja la Hb (anemia) y, sólo tardíamente, la CmHb. Esta secuencia de fenómenos permite conocer la utilidad de las alteraciones de los índices y parámetros eritrocitarios en el diagnóstico precoz de la deficiencia de hierro, causa muy frecuente de anemia en nuestro medio⁴⁶. De esta forma podemos identificar tres fases sucesivas en el curso de la ferropenia:

1era fase: Es una fase subclínica en la cual existe una disminución en el hierro de depósito.

2da fase: Es también una fase subclínica que se caracteriza por una limitada producción de hemoglobina, una eritropoyesis deficiente y una deficiencia en la síntesis de otros componentes metabólicamente activos que requieren hierro. En esta fase, las pruebas de laboratorio pueden ser incapaces para distinguir entre lo normal y los estados anémicos.

3era fase: Es una fase clínica en la cual la disminución del hierro corporal total ocasiona una franca anemia por deficiencia de hierro^{2,5,9}.

El cuadro clínico se integra en forma general por fatiga, palidez, soplos cardiacos funcionales, disnea de grandes a pequeños esfuerzos, cefalea, mareo, lipotimia y edemas⁹.

De acuerdo con la forma de aparición de la anemia, se desencadenan mecanismo de adaptación inmediatos y tardíos, entre los primeros tenemos un incremento notable en la síntesis de Eritropoyetina como consecuencia directa de la hipoxia, y su objetivo primario es el de incrementar la concentración de hemoglobina mediante un aumento en la velocidad de la eritropoyesis en hasta 7-8 veces en relación a su función basal y de esta forma la duración de la maduración eritrocitaria disminuye a tan solo 3 a 4 días. Otro mecanismo de adaptación a la anemia es la vasoconstricción generalizada la cual es mayor en áreas poco vitales como la piel y a nivel renal con el objeto de derivar la sangre hacia órganos más críticos como el Sistema Nervioso Central, este fenómeno se acompaña de hipotensión, la cual se hace más evidente cuando la hemoglobina disminuye por de bajo de los 7 Gr. Cuando la instalación de la anemia es lenta y crónica se ve acompañada de un incremento progresivo del volumen plasmático evitando así el estado de choque¹⁰.

Los síntomas y signos de la deficiencia de hierro son parcialmente explicados por la presencia de anemia, estos incluyen a la palidez, fatiga, debilidad, disnea, pérdida del apetito, mareo, cefalea, sincope, tinitus, pobre tolerancia al ejercicio y el cansancio precoz, sin embargo, en esta entidad aparecen signos característicos y propios de la ferropenia como lo son: alteraciones a nivel del cerebral por efecto directo de la deficiencia de hierro, en niños se pueden desarrollar alteraciones cognitivas, se presenta el síntoma de pica el cual es altamente característico de deficiencia de hierro, los estados severos de ferropenia pueden ocasionar coiloniquia y síndrome de Plummer-Vinson^{6,28}.

El termino pica se refiere a la ingestión de sustancias no alimenticias tales como tierra, barro, almidón, objetos de cerámica y cosméticos. En algunas poblaciones tales como las Afro-Americanas y en poblaciones con un bajo nivel sociocultural, el síntoma de pica durante el embarazo se estima en un rango del 30 al 50% pero en algunas poblaciones puede ser tan alto como un 77%.

Pica es una manifestación de anemia severa secundaria a deficiencia de hierro, sin embargo, su fisiopatología no se conoce del todo¹⁵.

Existe atrofia de la mucosa gástrica, acentuándose su descamación, también hay aclorhidria, cuando la atrofia se prolonga es irreversible incluso al tratamiento con hierro. En la lengua hay atrofia en las papilas gustativas, encontrando la lengua lisa, en la mucosa postcricoidea y del esófago hay despulimiento y acumulación de membranas por la descamación celular, en algunos casos se asocian neoplasias de faringe, también hay despulimiento de la mucosa intestinal. En situaciones muy precarias hay disfagia y se llega a integrar el síndrome de Plumier-Vinson o síndrome de Paterson-Kelli, que es la asociación de anemia ferropriva, disfagia y membranas esofágicas. Ocasionalmente se ha informado de atrofia de la mucosa de las vías respiratorias, en la piel hay atrofia de la epidermis con piel seca y escamosa, la hipotrofia de los folículos pilosos muestra cabello delgado, seco y que se desprende con facilidad. La hipotrofia de la matriz ungueal, produce alteraciones en la uñas como platoniquia y coiloniquia, o uñas muy frágiles⁹.

Las manifestaciones y la severidad de la anemia varían de un individuo a otro. La taquicardia, la hipotensión ortostática y la disnea son manifestaciones típicas de la anemia por hemorragia aguda, sin embargo, en la anemia crónica entran en función otros mecanismos compensadores tales como el incremento en volumen plasmático, incrementa el volumen de eyección cardiaco y se observa un desplazamiento hacia la derecha de la curva de disociación del oxígeno por la hemoglobina lo cual favorece la oxigenación tisular. Estos mecanismos evitan la presencia de un cuadro clínico aparatoso²⁸.

2.8 Diagnóstico.

El paso inicial en el estudio de un paciente con anemia es ante todo realizar una historia clínica completa, en la cual se incluyan antecedentes familiares de anemia, ictericia, ocupación, tipo de raza, hábitos higiénico-dietéticos, infecciones parasitarias, hemorragias y medicamentos recibidos en los 6 meses previos al inicio del padecimiento¹².

Los primeros indicios bioquímicos de deficiencias de hierro son el incremento de la protoporfirina eritrocitaria y los niveles elevados de los receptores de transferrina, la anemia franca con microcitosis e hipocromía se detecta en etapas más tardías⁶.

En ocasiones un frotis de sangre periférica es por si mismo suficiente para establecer un diagnóstico rápido y definitivo en algunas patologías hematológicas⁸.

El diagnóstico se basa en los datos clínicos, las alteraciones de la BHC y se confirma con los niveles bajos de ferritina, transferrina o protoporfirina eritrocitaria libre elevada⁹.

En términos generales, la anemia macrocítica se observa en casos de un daño primario en la médula ósea a diferencia de la anemia microcítica que es más característica de la hemólisis o de anormalidades en el metabolismo del hierro²⁸.

En la anemia por deficiencia de hierro la saturación de transferrina puede encontrarse baja debido a que sus concentraciones séricas se encuentran incrementadas. La ferritina es utilizada como marcador de los depósitos de hierro y su disminución tiene un valor predictivo positivo para anemia por deficiencia de hierro del 92 a 98%⁷.

La Academia Nacional de Ciencias define a la deficiencia de hierro durante el embarazo cuando los niveles de ferritina son menores a 15 µg/L siendo esta prueba considerada como el *estándar de oro* para el diagnóstico de ferropenia durante el embarazo⁵. Otros autores definen a la deficiencia de hierro durante el tercer trimestre del embarazo a aquellas mujeres cuyos niveles de ferritina son menores de 20 µg/L y la anemia por deficiencia de hierro se establece cuando la concentración de ferritina es inferior a 20 µg/L acompañada de una concentración de hemoglobina menor de 11 g/dL^{5,22}.

2.9 Diagnóstico diferencial.

La correcta observación e interpretación del frotis de sangre periférica continúa siendo una importante herramienta en el diagnóstico de múltiples anemias. La presencia de microcitosis e hipocromía en el frotis constituyen un reflejo de los niveles de ferritina, sin embargo es importante descartar la presencia de los cuerpos de Pappenheimer y dismorfismo eritrocitario en los casos de anemias sideroblasticas, del punteado basófilo en los casos de intoxicación por plomo y la presencia de eritrocitos en blancos de tiro en los casos de talasemia como posibles diagnósticos diferenciales. En forma general, la principal utilidad del frotis de sangre periférica es el poder establecer un diagnóstico diferencial de distintos trastornos hematológicos y es considerado uno de los pasos iniciales en el estudio de los pacientes con anemia⁸.

2.9.1 Anemia de la Inflamación.

La anemia de las enfermedades crónicas, es la segunda causa más frecuente de anemia después de la anemia por deficiencia de hierro. Se presenta como una respuesta inmunológica en pacientes con trastornos inflamatorios agudos o crónicos (tabla 10)⁷.

ENFERMEDAD ASOCIADA	PREVALENCIA
Infecciones: Virales, Bacterianas, Parasitarias Hongos.	18-95%
Cáncer: Hematológicos y sólidos.	30-77%
Autoinmunidad: Artritis reumatoide, Lupus, Vasculitis, Sarcoidosis, Enfermedad Intestinal inflamatoria.	8-71%
Rechazo crónico postrasplantes de tumores sólidos.	8-70
Insuficiencia renal crónica e inflamación.	23-50%

Tabla No. 10 Principales causas de anemia de la inflamación.

En esta entidad algunas citocinas como el Interferon gama, FNTalfa, IL-10, IL-6, Lipopolisacaridos inducen la retención del hierro dentro de las células del sistema reticuloendotelial originando un bloqueo en la eritropoyesis (figura 10), estas citocinas inducen un efecto tóxico directo en las células progenitoras, disminuyen la actividad y la síntesis de eritropoyetina y bloquean la absorción del hierro a nivel duodenal ⁷.

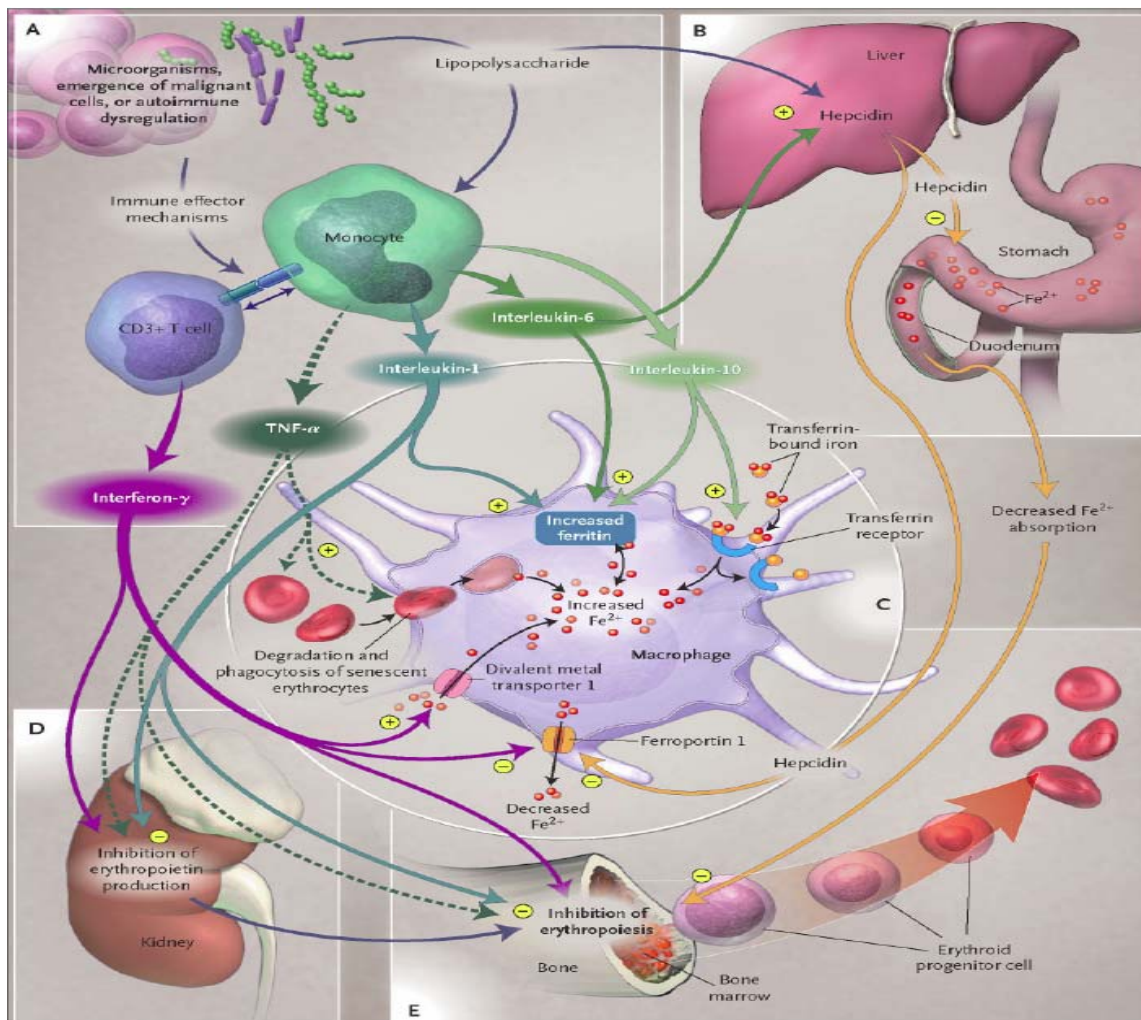


Figura 10. Fisiopatología de la anemia asociada a inflamación.

Esta anemia morfológicamente es clasificada como normocítica y normocrómica y tiene además la característica de ser de una severidad leve a moderada (entre 12 y 8 gr/dL de hemoglobina) y se acompaña además de un índice reticulocitario bajo (arregenerativa)⁷.

Para la evaluación completa de la anemia de la inflamación, se debe incluir además de la ferritina la cuantificación del hierro corporal total con la finalidad de descartar la posibilidad de coexistir además anemia ferropénica.

En la siguiente tabla (tabla 11) se establecen las principales diferencias entre anemia de la enfermedad crónica, la ferropénica y las características cuando coexisten ambas entidades⁷.

VARIABLES	ANEMIA DE LA ENFERMEDAD CRONICA.	ANEMIA FERROPENICA	AMBAS COMBINACIONES
Hierro	Bajo	Bajo	Bajo
Transferrina.	Baja / Normal	Alta	Baja
Saturación de Transferrina.	Baja	Baja	Baja
Ferritina.	Normal / Alta	Baja	Baja / Normal.
Receptores solubles de transferrina	Normales	Altos	Normales / Incrementados.
Citocinas	Altas	Normales	Altas

Tabla 11. Diferencias entre anemia de la enfermedad crónica, ferropénica y las características cuando coexisten ambas.

2.10 Prevención.

La suplementación con hierro tiene como objetivo prevenir los estados de ferropenia antes de manifestarse el síndrome anémico, teniendo presente que la deficiencia de hierro es más frecuente que la misma anemia ferropénica. Lo anterior significa que la mayoría de las mujeres, inician sus embarazos con depósitos de hierro considerablemente bajos y en esta población la suplementación con hierro es obligatoria. La O.M.S. / UNICEF recomiendan a todas las embarazadas una dosis de 60 mgs de hierro cada 24 hrs por 6 meses y en aquellos países en que la prevalencia es mayor del 40% incrementar la dosis de hasta 120 mgs/día y continuar con este tratamiento durante 3 meses durante el post parto^{3,5}. Las preparaciones con más de 60 mgs de hierro elemental por tableta son el fumarato ferroso con 66 mgs y el sulfato ferroso con hasta 74 mgs.³

Los Centros de Control de Enfermedades (CDC), el Instituto de Medicina y el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia consideran como factores de riesgo para desarrollar anemia en el postparto a todas aquellas mujeres que cursaron con anemia durante el tercer trimestre, las que presentaron hemorragia abundante en el momento del parto y a las multíparas.

De acuerdo a los tres niveles de prevención (primaria, secundaria y terciaria) la suplementación con hierro se ubica a nivel de la prevención secundaria, es decir, a este nivel tratamos de detectar precozmente a la enfermedad cuando ésta es asintomática y cuando un tratamiento precoz puede ser capaz de detener su progresión⁶⁰.

Los suplementos con hierro se justifican cuando encontramos cualquier factor de riesgo para desarrollar ferropenia y en este caso la conducta es la administración de hierro por vía oral a una dosis de 60 a 120 mgs de hierro elemental / día²¹.

Estudios en Indonesia demostraron que la suplementación con hierro puede disminuir la prevalencia de anemia en las mujeres embarazadas en un 20 a 25%. La mayoría de los programas de suplementación para mujeres en edad reproductiva, niños en etapa escolar y adolescentes utilizan 60 mgs de hierro al día²⁹.

2.11 Tratamiento.

En el pasado las opciones de tratamiento de la anemia ferropénica durante el embarazo y en el periodo post parto se limitaban al uso de la terapia transfusional y al tratamiento con hierro por vía oral. Las desventajas de la terapia transfusional son múltiples, entre las cuales se incluyen el bloqueo de la eritropoyesis a nivel medular así como otras complicaciones mayores como la coagulación intravascular diseminada, choque anafiláctico, reacciones febriles, hemólisis, infecciones por VIH, Virus de la hepatitis B y C ⁵.

Por su parte la terapia con hierro oral produce otras desventajas relacionadas sobre todo con una pobre tolerancia gastrointestinal, una recuperación lenta y en ocasiones incompleta ^{14,31}.

La cantidad de hierro recomendado en la dieta para las mujeres en edad reproductiva es de 18 mgs de hierro/día, para las mujeres embarazadas 27 mgs de hierro/día y para las mujeres que se encuentran lactando las necesidades de hierro dietético disminuyen a 9 mgs/día. ²¹

La suplementación con hierro durante el embarazo mejora los depósitos de hierro en el recién nacido y puede relacionarse con una disminución de la morbi-mortalidad perinatal³, sin embargo, la suplementación puede en muchos casos resultar insuficiente para cubrir toda la demanda sobre todo en estados de ferropenia severos, además su pobre tolerancia en ocasiones conduce al abandono de tratamiento, cerca de un 10-40% de las embarazadas presentan efectos secundarios de naturaleza gastrointestinal tales como: náusea, constipación, diarrea, dolor epigástrico, dolor abdominal severo y vómito^{5,6}.

La administración parenteral de hierro incluye las vías intramuscular e intravenosa, la primera es muy dolorosa y tiene grados variables de eficacia, el hierro intravenoso en cambio (hierro sucrosa) cada vez se emplea con mayor frecuencia y seguridad por lo que se encuentra aprobado y disponible en un gran número de países Europeos³¹.

Bhatt al dar seguimiento a mujeres que habían sido tratadas con hierro intravenoso en el primer embarazo, encontró que un 72% de ellas mantenía niveles de Hemoglobina superiores a 10 G/dL en su segundo embarazo en comparación con las mujeres que habían recibido tratamiento con hierro por vía oral, solo un 18% de este grupo mantuvieron 10 G/dL en el segundo embarazo⁵.

Indicaciones para el uso de hierro intravenoso⁶¹:

1. Intolerancia a las preparaciones por vía oral.
2. Resistencia a la terapia por vía oral.
3. Insuficiencia renal crónica, para prevenir y tratar la anemia antes y durante la diálisis.
4. Tratamiento combinado con Eritropoyetina.
5. Contraindicación para la terapia transfusional.
6. En el preoperatorio para la autotransfusión.
7. **Anemia severa durante el embarazo y el posparto.**
8. Anemia asociada con la enfermedad intestinal inflamatoria.

Comparación de las diferentes formulas de hierro para uso intravenoso.

1.- Hierro dextran.

Es un coloide formado por un núcleo de hierro rodeado por polimeros de dextran, fue introducido en el mercado desde 1955, su vía de administración puede ser la intramuscular y la intravenosa. La vía intravenosa es considerada más segura y eficaz, aunque requiere una pequeña dosis de prueba antes de su uso. Sus efectos secundarios tales como el colapso cardiovascular y la dificultad respiratoria se presentan en un 0.6 a 2.3% de los pacientes que lo reciben. El mecanismo por el cual se desencadenan sus efectos secundarios parece estar relacionado a la liberación de mediadores vasoactivos por parte de los mastocitos.

2.- Gluconato de hierro.

Es una solución coloidal en la cual el núcleo de hierro esta recubierto por una membrana de gluconato y sucrosa. La frecuencia de reacciones anafilácticas es menor que con el hierro dextran. Su vida media plasmática es de una hora.

3.- Hierro sucrosa.

Tiene un peso molecular de solo 43 kD, su vida media es de 90 minutos. Posterior a la administración de 100 mgs, un 68-97% se utiliza en las siguientes 2-4 semanas. La incidencia de reacciones adversas es de 0.04% y la incidencia de reacciones anafilácticas es de solo 0.0049% sin existir hasta la fecha muertes relacionadas con su empleo.

La administración parenteral de hierro se considera reservada solo para aquellas embarazadas con anemia y con alguna contraindicación para el empleo de la vía oral¹⁴. La estructura básica de las fórmulas de hierro intravenoso se encuentra constituidas por complejos formados por un núcleo de hierro recubierto por carbohidratos o coloides. La fuerza con la cual se encuentra unida dicho complejo se relaciona con sus características farmacocinéticas, por ejemplo los complejos cuya fuerza de unión es muy alta, permite una liberación del hierro muy lenta y al contrario los complejos con una débil fuerza de unión liberan rápidamente el hierro con lo que las formulas con elevadas fuerzas de unión tendrán un porcentaje de saturación de la transferrina menor y como consecuencia un baja toxicidad³⁷.

En la siguiente tabla (tabla 12) se muestran las principales características de las formulas de hierro intravenoso actualmente disponibles en el mercado³⁷.

	1.Dextran Bajo peso molecular.	2.Dextran Alto peso molecular.	3.Hierro Sacarato	4.Hierro Gluconato
Volumen Vial (ml)	2	1-2	5	5
Mg/ml	50	50	20	12.5
Infusión en dosis total	Si	Si	No	No
Premedicación	Si	Si	No	No
Conservadores	Ninguno	Ninguno	Ninguno	Alcohol
Peso molecular (Da)	165,000	265,000	34-60,000	289-440,000

Tabla 12. Diferentes formulas de hierro para uso parenteral.

Después de una aplicación intravenosa, los complejos hierro-carbohidratos se mezclan en el plasma y son fagocitados por el sistema reticuloendotelial. En el interior de los fagocitos, el hierro es liberado de su complejo y se incorpora en el pool de hierro. Posteriormente este hierro tiene dos destinos finales, por un lado permanece como hierro de depósito en forma de ferritina o bien es liberado al medio extracelular donde es captado y transportado por la transferrina hacia los eritroblastos los cuales captan el hierro mediante sus receptores de superficie para la transferrina. El hierro captado de esta forma por los eritroblastos es utilizado para la síntesis del grupo hemo^{9,37}.

Otra ventaja del empleo del hierro por vía intravenosa es que nos permite hacer un cálculo exacto del déficit de hierro y por lo tanto de la dosis total a infundir.

La dosis para calcular la dosis total de hierro I.V. a infundir es:

Déficit de hierro en mgs. = Peso del paciente (kg) x (Hb deseada - Hb real en G/dL) (2.4) + 500

Los fabricantes recomiendan administrar un máximo de 200 mgs por día, sin embargo la mayoría de los médicos concluyen en que no existen consecuencias graves cuando se utilizan dosis mayores⁶.

Los efectos secundarios se disminuyen al fraccionar la dosis total y al infundir la preparación lentamente⁵, así mismo algunos autores sugieren iniciar con una dosis de prueba antes de cada infusión intravenosa⁶.

La terapia con hierro IV se considera una alternativa segura en el tratamiento de la ferropenia durante el embarazo, siendo capaz de disminuir los requerimientos transfusionales⁵.

Bhandal and Rusell al comparar la eficacia y seguridad entre el sulfato ferroso vía oral vs hierro sucrosa IV para el tratamiento de la anemia en el post parto encontraron los siguientes resultados: El hierro IV normalizó mucho más rápido los niveles de hemoglobina (de un valor basal de 7.3 g/dL a 11 g/dL comparado con un incremento de 7.5 g/dL a solo 9 g/dL en el grupo tratado con hierro oral, ambos medidos a los 14 días de iniciado el tratamiento), lo anterior evitó en gran medida el empleo de la terapia transfusional. Además los niveles de ferritina mostraron un incremento únicamente en el grupo de mujeres tratadas con hierro IV (de un valor basal 13.0 µg/L a 42.7 µg/L en el día 40 post tratamiento). Los niveles de ferritina se mantuvieron en 15 µg/L en grupo tratado con hierro oral medido a los 40 días de tratamiento. Las dosis empleadas de sulfato ferroso fueron de 200 mgs cada 12 hrs. durante 6 semanas y el grupo tratado con hierro IV recibió 200 mgs únicamente los días 2 y 4, ambos grupos tuvieron un seguimiento de 40 días. Lo anterior justifica el uso de hierro sucrosa IV, en el tratamiento de la anemia severa secundaria a deficiencia de hierro durante el post parto, ya que ocasiona un rápido incremento de los niveles de hemoglobina así como la normalización en los valores de ferritina ¹⁴.

En los casos de anemia ferropénica leve en niños durante la etapa escolar, la mejor estrategia de tratamiento la constituyen los programas de alimentos fortificados con hierro²⁹.

El beneficio principal al agregar eritropoytina al tratamiento con hierro IV se observa sobre todo por producir un acortamiento en la velocidad de recuperación de la hemoglobina, logrando niveles de hemoglobina mayores de 11 g en tan solo 4 semanas⁵. La determinación de los niveles séricos de eritropoyetina tiene su principal valor antes de iniciarla ya que los pacientes con una EPO sérica >1,000 U / ml. es probable que no la requieran²⁸.

El empleo de eritropoyetina en dosis de 300 U/kg de peso por vía subcutánea más hierro sucrosa (Venoferrum) a una dosis de 200 mgs por vía intravenosa, administrados dos veces por semana con una diferencia entre 72 y 96 hrs. son considerados seguros y efectivos durante el embarazo. Otros autores sugieren iniciar con una dosis de 150 u/kg subcutánea tres veces por semana, si la respuesta no se logra en 8 semanas sugieren incrementar la dosis a 300 u/kg tres veces por semana durante un mes y si el paciente no responde en las siguientes 4 semanas entonces lo recomendable es suspenderla²⁸.

El uso de la eritropoyetina durante el embarazo se limita para los casos de anemia severa en quienes se requiere una rápida recuperación de la hemoglobina, en mujeres con placenta previa y en Testigos de Jehová con anemia²⁵. Los potenciales efectos secundarios de la eritropoyetina son dolor en el sitio de aplicación, hipertensión arterial sistémica, síndrome de hiperviscosidad y fenómenos trombóticos²⁸.

2.12 Complicaciones.

Las consecuencias de la anemia durante el embarazo incrementan la susceptibilidad a infecciones, de parto prematuro y se relaciona con un retraso en el crecimiento intrauterino lo que a su vez incrementa la morbi-mortalidad perinatal. Pritchard et al, demostraron que cerca del 5% de los partos se acompañan de una hemorragia superior a 1 litro⁵. Se han analizado concentraciones de ferritina en la sangre del cordón umbilical encontrando niveles bajos en los hijos de madres que cursaron con anemia ferropénica durante el embarazo³.

La presencia de anemia en el post parto impide una rápida recuperación, obstaculiza la cicatrización de las heridas y además combate en forma ineficaz las posibles infecciones¹⁴.

El bajo peso al nacer (<2,500 Gr), se encuentra relacionado con deficiencia de hierro durante el embarazo y los mecanismos responsables de esta alteración se explican por que una baja reserva de hierro materno, afectando además la función inmune fetal y la susceptibilidad a infecciones del tracto digestivo, también se incrementa el estrés hormonal que produce una mayor liberación de hormonas catabólicas como el cortisol y la norepinefrina. Las bajas concentraciones de hemoglobina y la deficiencia de hierro tiene también repercusiones a nivel placentario al inducir un incremento de su estrés oxidativo²².

La falta de una adecuada suplementación materna con hierro sobre todo durante el segundo trimestre del embarazo, se relaciona con hijos de bajo peso y con un mayor riesgo de partos prematuro²². Un tratamiento adecuado y oportuno evitara el retraso en el crecimiento intrauterino y la insuficiencia placentaria²⁵.

Debido a que la deficiencia de hierro disminuye la capacidad aeróbica, la resistencia física y las funciones cognitivas, esta patología es capaz de interferir con un adecuado desarrollo físico-intelectual durante las etapas más productivas en la vida de la mujer (tabla 13), lo cual genera importantes pérdidas económicas sobre todo en países desarrollados²¹.

**Consecuencias funcionales de la deficiencia de hierro
en mujeres en edad reproductiva.**

- Deterioro en la capacidad física laboral.
 - Pobre resistencia física.
 - Fatiga temprana.
 - Pobre eficiencia laboral.
 - Deficiencia en funciones cognitivas.
 - Deterioro en la memoria a corto plazo.
 - Déficit de concentración.
 - Inteligencia suprimida.
 - Síntomas Depresivos.
 - Inmunosupresión.
-

Tabla 13 Consecuencias de la ferropenia.

Capítulo III

3.1 Metodología y Tipo de estudio.

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, transversal de casos y no casos en el cual se incluyeron a 39 mujeres durante el tercer trimestre del embarazo, con edades comprendidas entre los 17 y los 35 años con una media de 26 años de edad, en el periodo comprendido entre noviembre del 2007 y enero del 2008 en el Hospital General de México. A los 39 casos se les realizó una Biometría Hemática Completa y cuenta de reticulocitos, tomadas al azar a 24 de ellas se les realizó también un perfil de hierro completo y una Proteína C Reactiva. El perfil de hierro quedó integrado por los siguientes 4 parámetros:

- 1) Ferritina.
- 2) Hierro sérico.
- 3) Índice de Saturación de transferrina.
- 4) Capacidad de fijación de hierro.

Se realizó una hoja de control para cada una de ellas con su nombre, registro, edad, antecedentes de suplementación con hierro oral, antecedentes gineco-obstétricos (menarca, gestaciones, partos, cesareas, abortos, fecha de última menstruación y semanas de gestación) y sus resultados de laboratorio.

3.2 Diseño estadístico:

Programa SPSS version 15.0, se aplicó estadística descriptiva T de student para muestras independientes, curvas COR, coeficiente de correlación de Pearson, regresión lineal simple y cocientes de probabilidad.

3.3 Criterios de inclusión:

1. Mujeres durante el tercer trimestre del embarazo.
2. Aceptar en forma voluntaria la toma de las muestras para laboratorio.
3. Embarazo normoevolutivo.

3.4 Criterios de exclusión:

1. Enfermedad inflamatoria aguda o crónica.
2. Antecedentes de uso de Hierro por vía parenteral.
3. Antecedentes transfusionales con concentrados eritrocitarios.
4. Cualquier causa de hemorragia obstétrica durante su embarazo.

Capítulo IV

Resultados.

En la tabla 14 observamos los valores promedio de la población estudiada para la hemoglobina, hematocrito, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, reticulocitos, plaquetas, ferritina, hierro sérico, índice de saturación de transferrina, capacidad de fijación del hierro, Proteína C Reactiva y Amplitud de distribución eritrocitaria.

Tabla 14. Estadísticos descriptivos

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv.
Hemoglobina.	39	10.80	14.50	12.9641	.93372
Hematócrito.	39	31.50	41.20	37.0513	2.50955
V.C.M.	39	77.00	96.00	88.8077	4.25140
H.C.M.	39	25.00	34.00	30.9051	2.06626
RETICULOCITOS.	39	.20	2.40	.8333	.63975
PLAQUETAS.	39	143,000	374,000	218,974	50984.7
FERRITINA.	24	3.70	53.50	17.2364	10.85974
HIERRO SÉRICO.	24	29.00	204.00	94.8083	47.23711
INDICE DE SATURACIÓN.	24	5.60	62.00	20.3167	12.70274
CAPACIDAD DE FIJACIÓN.	24	267.00	620.00	497.0417	83.26515
P.C.R.	24	.11	3.00	.7457	.55766
A.D.E.	39	11.50	21.30	13.6605	1.96490

De acuerdo al punto de corte de ferritina ≤ 15 , la prevalencia de pacientes con ferropenia fue de 41.6% (10 casos de los 24 evaluados); en cambio, considerando 11 mg/dl como punto de corte para hemoglobina, la prevalencia de anemia fue de 7.7 % (3 casos de los 39 a quienes se les midió la Hemoglobina).

Obsérvese (tabla 15) que, con excepción de los promedios de reticulocitos ($p = 0.86$) y plaquetas ($p = 0.99$), en el resto de las variables medidas los promedios comparados entre ferropénicas y normales fueron significativamente diferentes.

Tabla 15. Comparación de promedios entre Casos (Ferropenia, Ferritina < 15) y No Casos (Normales, Ferritina > 15).

	CASOS	N	Media	Desviación estándar	P
Hemoglobina.	FERROPENIA	10	12.3600	1.11972	.002
	NORMAL	14	13.6000	.56296	
Hematocrito.	FERROPENIA	10	35.1000	2.52938	.001
	NORMAL	14	38.5714	1.87634	
V.C.M.	FERROPENIA	10	86.2000	4.91709	.048
	NORMAL	14	89.9929	3.94705	
H.C.M.	FERROPENIA	10	29.9000	2.37814	.044
	NORMAL	14	31.7429	1.84921	
HIERRO SÉRICO.	FERROPENIA	10	61.9200	27.11792	.002
	NORMAL	14	118.3000	44.85879	
INDICE DE SATURACIÓN.	FERROPENIA	10	11.1400	4.72092	.001
	NORMAL	14	26.8714	12.60973	
CAPACIDAD DE FIJACIÓN.	FERROPENIA	10	552.4000	32.61629	.003
	NORMAL	14	457.5000	86.53656	

Se calcularon los mejores puntos de corte por curva C.O.R. de cada variable para diferenciar ferropénicas de normales, con los porcentajes correspondientes de sensibilidad y especificidad (tabla 16).

Tabla 16. Mejores puntos de corte por curva COR con sus porcentajes de sensibilidad y especificidad para diferenciar pacientes ferropénicas de normales (ferritina como estándar de oro ≤ 15).

Variable	Mejor punto de corte	Sensibilidad %	Especificidad %
HB	13.4	80.0	64.3
HTO	37.8	90.0	71.4
HCM	31.5	80.0	64.3
Hierro Sérico	80.5	80.0	78.6
Índice de saturación	15.5	90.0	92.9
Capacidad de fijación	514.5	90.0	71.4

Tomando 13.4 g/dL de Hemoglobina como mejor punto de corte, los cocientes de probabilidad de ferropenia vs normalidad para los diferentes valores de Hemoglobina se observan en la tabla 17. Nótese que para valores de Hemoglobina menores de 12.2 prácticamente se confirma ferropenia y para valores de Hemoglobina mayores de 13.8 se descarta; sin embargo, entre 12.2 – 13.4 el cociente de probabilidad de ferropenia es de 0.84 y, al contrario, el de normalidad es de 1.1 y para el intervalo de 13.5 – 13.8 las probabilidades son similares a las anteriores, de manera que en la franja de 12.2 hasta 13.8 de Hemoglobina es difícil establecer una adecuada diferenciación entre ferropénicas y normales.

Tabla 17. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de Hemoglobina.

Puntos de corte de HB	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
< 11.5	2 (20.0 %)	0 (0.0 %)	Ferropenia Confirmada	
11.5 - 12.1	3 (30.0 %)	0 (0.0 %)		
12.2 – 13.4	3 (30.0 %)	5 (35.7%)	0.84	1.1
13.5 – 13.8	2 (20.0 %)	3 (21.4%)	0.93	1.0
> 13.8	0 (0.0%)	6 (42.8%)	Ferropenia descartada	
Total	10	14		

Para los distintos puntos de corte del Hematócrito, véase (tabla 18) que a menos de 35.8 se confirma ferropenia y a más de 38.5 se descarta. En el intervalo de 35.8 – 37.8 el cociente de probabilidad de ferropenia es de 1.4 y en el de 37.9 – 38.5 es apenas de 0.7 contra 1.4 de probabilidad de normalidad.

Tabla 18. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de Hematocrito.

Puntos de corte de HTO	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
< 35.8	5 (50.0 %)	0 (0.0 %)	Ferropenia Confirmada	
35.8 - 37.8	4 (40.0 %)	4 (28.5 %)	1.4	0.7
37.9 – 38.5	1 (10.0 %)	2 (14.2%)	0.7	1.4
> 38.5	0 (0.0 %)	8 (57.1%)	Ferropenia descartada	
Total	10 (100.0 %)	14 (100.0 %)		

Respecto a los puntos de corte de H.C.M. (tabla 19), no hubo valores más bajos de 29.0 que confirmaran ferropenia pero el cociente de probabilidad ascendió a 2.8 y en el intervalo de 29.0 a 31.6 el cociente fue de 2.1; en cambio, de 31.7 a 33.0 la probabilidad de ferropenia desciende a 0.4 y con valores de la H.C.M. mayores de 33.0 la ferropenia se descarta.

Tabla 19. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de HCM.

Puntos de corte de HCM	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
< 29.0	2 (20.0 %)	1 (7.1 %)	2.8	0.3
29.0 - 31.6	6 (60.0 %)	4 (28.5 %)	2.1	0.4
31.7 – 33.0	2 (20.0 %)	6 (42.8%)	0.4	2.1
> 33.0	0 (0.0 %)	3 (21.4%)	Ferropenia descartada	
Total	10 (100.0 %)	14 (100.0 %)		

Tabla 20. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de Hierro Sérico.

Puntos de corte de Hierro sérico	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
< 68.7	6 (60.0 %)	0 (0.0 %)	Ferropenia confirmada	
68.7 - 80.5	2 (20.0 %)	3 (21.4 %)	0.9	1.0
80.6 – 117.0	1 (10.0 %)	4 (28.5%)	0.3	2.8
> 117.0	0 (0.0 %)	7 (50.0%)	Ferropenia descartada	
Total	10 (100.0 %)	14 (100.0 %)		

Tabla 21. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de índice de Saturación.

Puntos de corte de índice de Saturación	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
< 13.0	8 (80.0 %)	0 (0.0 %)	Ferropenia confirmada	
13.1 - 15.4	1 (10.0 %)	1 (7.1 %)	1.4	0.7
15.5 – 21.3	1 (10.0 %)	3 (21.4%)	0.4	2.1
> 21.3	0 (0.0 %)	10 (71.4%)	Ferropenia descartada	
Total	10 (100.0 %)	14 (100.0 %)		

Tabla 22. Cocientes de probabilidad de ferropenia y normalidad según puntos de corte de Capacidad de fijación.

Puntos de corte de Capacidad de fijación	Ferropénicas	Normales	Cociente de probabilidad de ferropenia	Cociente de probabilidad de normalidad
> 552.0	4 (40.0 %)	0 (0.0 %)	Ferropenia confirmada	
552.0 – 548.0	3 (30.0 %)	1 (7.1 %)	4.2	0.2
547.0 – 514.0	3 (30.0 %)	3 (21.4%)	1.4	0.7
< 514.0	0 (0.0 %)	10 (71.4%)	Ferropenia descartada	
Total	10 (100.0 %)	14 (100.0 %)		

Nota: de acuerdo con todo lo anterior *el mejor predictor de ferropenia es el índice de saturación*. Y, a su vez, como ferritina e índice de saturación están estrechamente correlacionados ($r = 0.734$, $p = 0.0001$) ello quiere decir que el índice de saturación puede ser intercambiado por ferretina. Por ejemplo, si observamos en la tabla 21 se establece que las ferropénicas son aquellas pacientes que tienen un índice de saturación menor a 15.5, el cual fue el mejor punto de corte indicado por la curva COR y entonces podemos hacer una tabla de contingencia como la siguiente:

Índice de saturación	Estándar de oro Ferritina		Totales
	Ferropénicas	Normales	
<15.5	9	1	10
> 15.5	1	13	14
Totales	10	14	24

Lo anterior traduce que el índice de saturación igual o menor a 15.5 (comparado con ferritina como estándar de oro) tiene 90.0 % de sensibilidad (9 de 10) para detectar a las ferropénicas y un valor predictivo positivo de 90.0 % (9 de 10 también); mientras que con valores mayores a 15.5 el índice de saturación tiene una especificidad para detectar a las normales de 13 sobre 14 o sea del 92.8 % y un valor predictivo negativo igual a 92.8 %. De modo que el índice de saturación puede usarse con igual grado de confiabilidad que ferritina para identificar a ferropénicas y normales.

Finalmente, a través de una regresión linear simple es posible predecir los valores del índice de saturación a partir de los valores de hemoglobina con la ecuación:

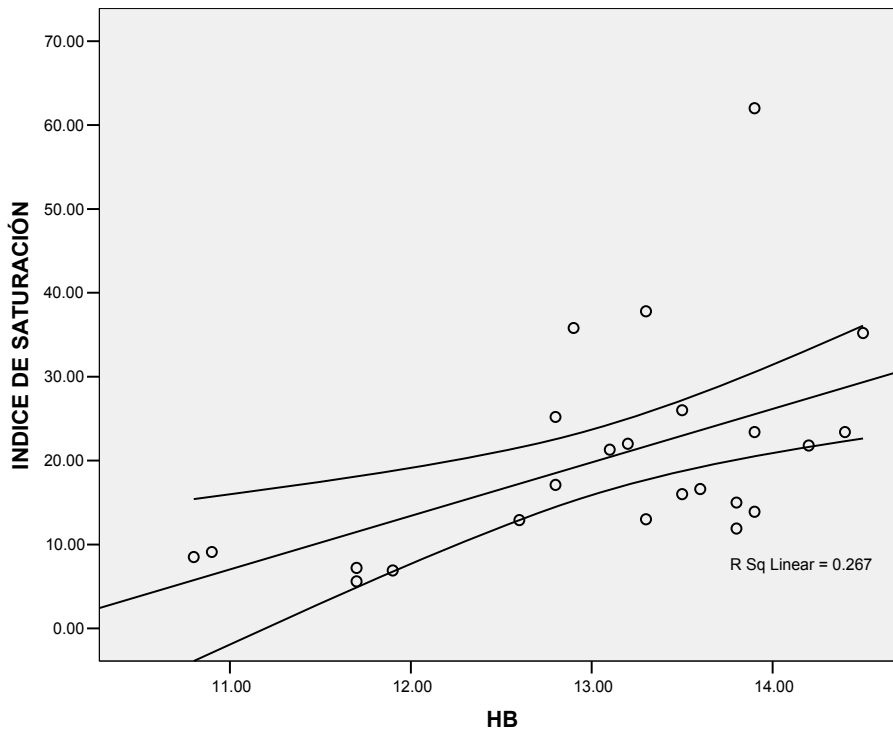
$$\text{Índice de Saturación predicho es} = - 63.136 + 6.379 (\text{Hb})$$

Ecuación que resulta del modelo:

	B	Std Error	Beta	T	P
Constante	- 63.136	29.552		- 2.136	0.04
HB	6.379	2.252	0.517	2.832	0.01

Variable dependiente: índice de saturación

Que visto en un gráfico de dispersión con la recta de regresión linear y un intervalo del 95 % es:



Ejemplos:

Si estudiamos a una paciente durante el tercer trimestre del embarazo, la evaluamos únicamente con una Biometría Hemática y ésta presenta un valor de Hemoglobina de 13, entonces el índice de saturación esperado será:

$$\begin{aligned} \text{Índice de Saturación predicho es} &= 6.379 (13.0) - 63.136 \\ &= 82.927 - 63.136 \\ &= \underline{19.7} \end{aligned}$$

Lo anterior quiere decir que para 13.0 de Hemoglobina se espera un índice de saturación de 19.7 que está por encima del punto de corte de 15.5 y por tanto es muy probable que la pacientes no tenga ferropenia; pero si ahora estudiamos a una paciente cuyo valor de hemoglobina es de 12.3 o menos, se esperarán índices de saturación menores a 15.5 y por tanto la probabilidad de ferropenia será muy elevada. En suma, sea por haber tomado la ferritina o el índice de saturación como estándar de oro, la conclusión es que toda paciente con niveles de Hemoglobina iguales o menores a 12.3 deberán ser consideradas Ferropénicas hasta demostrar lo contrario y, como prevención, deberán ser tratadas contra anemia ferropriva.

Discusión.

Los estudios realizados en diferentes poblaciones del mundo han puesto de manifiesto que la anemia por deficiencia de hierro representa un gran problema de salud nutricional sobre todo en países en desarrollo y en ciertos grupos como las embarazadas y los niños preescolares. Si tenemos en cuenta los cambios fisiológicos que sufre la embarazada sobre todo durante el segundo trimestre durante el cual presenta una mayor ganancia del volumen plasmático y se presenta entonces la llamada “anemia dilucional”, tal adaptación podría en muchos casos enmascarar la franca patología, ocasionando así un menor interés a los problemas relacionados con la disminución de la masa eritrocitaria durante este periodo. Por otra parte durante las últimas 6-8 semanas del embarazo se incrementan con mayor intensidad las demandas basales de hierro que se destinan sobre todo a la síntesis eritrocitaria y placentaria, de tal forma que sería fácil comprender la magnitud y el alcance de este problema nutricional el cual se encuentra estrechamente asociado con un incremento en la morbilidad y mortalidad materna e infantil.

En México contamos con estudios que nos proporcionan información acerca de la prevalencia de anemia ferropénica durante el embarazo y de esta forma la OMS en 1995 encontró anemia por deficiencia de hierro en el 52% de las embarazadas. En embarazadas durante el tercer trimestre un estudio de 1957 encontró una prevalencia del 27% y otro de 1997 reportó una prevalencia del 21%⁹.

Este estudio tiene como objetivo principal conocer el impacto con el cual se presenta la ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo tomando como estándar de oro los valores de ferritina. En esta investigación la ferropenia (medida a través de la ferritina) afectó a un 41.6% de la población estudiada lo cual comparado con las prevalencias de estudios previos resulta en una entidad con una frecuencia de casi el doble.

Realizamos una correlación entre los valores de Hemoglobina, Hematocrito, Hemoglobina Corpuscular Media, Hierro sérico, Índice de saturación de transferrina y Capacidad de fijación de hierro y los comparamos con la Ferritina (estandar de oro para detectar ferropenia) para saber si alguno de ellos podría ser utilizado al establecer un valor predictivo positivo para ferropenia y así evitar el costo económico que representa el solicitar todo el perfil de hierro (ferritina, hierro sérico, índice de saturación de transferrina y capacidad de fijación de hierro).

Nuestros resultados indican que el índice de saturación igual o menor a 15.5 (comparado con ferritina como estándar de oro) tiene 90.0 % de sensibilidad (9 de 10) para detectar a las ferropénicas y un valor predictivo positivo de 90.0 % (9 de 10 también); mientras que con valores mayores a 15.5 el índice de saturación tiene una especificidad para detectar a las normales de 13 sobre 14 o sea del 92.8 % y un valor predictivo negativo igual a 92.8 %. De modo que el índice de saturación puede usarse con igual grado de confiabilidad que ferritina para identificar a ferropénicas y normales.

Finalmente, a través de una regresión linear simple es posible predecir los valores del índice de saturación a partir de los valores de **hemoglobina** con la ecuación:

$$\text{Índice de Saturación predicho es} = 6.379 (\text{Hb}) - 63.136$$

4.3 Conclusiones:

1. Los estados de ferropenia durante el tercer trimestre del embarazo tienen una frecuencia de más del doble comparado con la propia anemia ferropénica, 46.6% vs 21%.
2. Los programas encaminados a prevenir la anemia ferropénica y la ferropenia gestacional hasta el momento no han demostrado ser efectivos.
3. El índice de saturación puede usarse con igual grado de confiabilidad que ferritina para identificar a ferropénicas y normales.
4. El índice de saturación igual o menor a 15.5 tiene 90.0 % de sensibilidad para detectar a las ferropénicas y un valor predictivo positivo de 90.0 %.
5. El índice de saturación mayor de 15.5 tiene una especificidad para detectar a las normales del 92.8 % y un valor predictivo negativo igual a 92.8 %.
6. Es factible conocer el estatus de hierro de depósito (ferritina-índice de saturación) durante el embarazo a partir de una simple Biometría Hemática Completa y aplicando la siguiente formula:

$$\text{Índice de Saturación predicho es} = 6.379 (\text{Hb}) - 63.136$$

- 7.- El punto de corte que considera la OMS de menos de 11 gr/dl de hemoglobina para definir a la anemia durante el tercer trimestre del embarazo resulta muy inferior para prevenir la ferropenia ya que valores de hemoglobina menores de 12.3 se encuentran directamente relacionados con deficiencia de hierro.

Bibliografía.

1. Navarro-Beltran I.E. Diccionario terminológico de ciencias médicas. Duodécima ed. Salvat. 1991 Páginas 59 y 452
2. Brittenham Gary M. Hematology. Basic Principles and Practice Fourth Edition 2005 Pag. 481-497
3. Müngen Ercüment. Iron supplementation in pregnancy. Journal Perinat.Med. 2003;31:420-426.
4. Baptista GH y Cols. Evaluación de la reserva materno fetal de hierro en embarazos a termino. Bol. Med. Hosp.. Infant. Méx. Vol 55 No 3; 1998: 125-9
5. Bashiri B., Burstein E., Sheiner E., Mazor M. Review. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron. European Journal of Obstetrics and Gynecology. 2004, 110 pag 2-7
6. Andrews, M.D. Ph.D. Review Article. Disorders of iron metabolism. The New England Journal of Medicine. 1999, 23. 1986-1995.
7. Weiss G. M.D., and Goodnough LT, M.D. Review Article. Anemia of Chronic Disease. The New England Journal of Medicine. 2005; 352: 1011-23
8. Bain J. Barbara, F.R.A.C.P., F.R.C. Path. Diagnosis from the blood Smear. The New England Journal of Medicine. 2005; 353:498-507
9. Gutiérrez Romero Mario. Síndromes Hematológicos. 2006 pag. 29-38. 218
10. Sans-Sabrafen C. Besses Raebel, J.L. Vives Corrors. Hematología Clínica 5ta ed. 2006 Pag. 88-89. 107-126
11. Henry David H. M.D., Bowers P. M.D., Romano Michael T. PhD, Provenzano R. M.D., Epoetin Alfa. Clinical Evolution of a Pleiotropic Cytokine. Review Article Arch.Inter. Med/Vol 164, Feb 9, 2004
12. Borbolla E., López Hernández M. Hematología-Algoritmos Diagnósticos. 2004 Pag 3-8
13. Hoffman R. Hematology 2005, Pag. 455-63
14. Bhandal N. and Russell R. Intravenous Versus Oral Iron Therapy for Postpartum Anemia. BJOG 2006; 113:1248-1252.

15. Broby Mikkelsen T., Nybo Andersen A.M., Frodi Olsen S. Pica in Pregnancy in a Privileged Population: Myth or Reality. *Acta Obstet Gynecol* 2006;85:1265-1266.
16. Rouse J.D., MacPherson C, Landon M., Varner M.W. Blood Transfusion and Cesarean Delivery. *Obstet Gynecol* 2006;108:891-897
17. Petranovic D., Batinac T., Petranovic D., Ruzic A., Ruzic T. Iron deficiency anaemia influences cognitive functions. *Medical Hypotheses* (2008) 70,70-72.
18. Konofal E., MD, PhD, Lecendreux M., MD, Deron J. PhD, Marchand M., MD, Cortese S., MD, Zaïm M., MD, Mournen MC., MD, and Arnulf I. MD, PhD. Effects of iron supplementation on attention deficit hyperactivity disorder in children. *Pediatr Neurol* 2008;38:20-26.
19. Chávez-Servín J.L., Castellote A., Rivero M., López-Sabater MC. Análisis of vitamins A, E, C, iron and selenium contents in infant milk-based powdered during full shelf-life. *Food Chemistry* 2008,107:1187-1197.
20. Fleming RE, M.D., and Bruce R. Bacon, M.D. Orchestration of Iron Homeostasis. *N Engl J Med* 2005 April 28, 1741-1744.
21. Bodnar LM, PhD, MPH, RH. Cogswell, DrPH, RN, MacDonald T. MD. Review Article. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstetrics Gynecology* (2005) 193, 36-44
22. Siega-Riz A.M., PhD, Hartzema AG, PharmD, Turnbull C. PhD, Thorp J. MD, McDonald T. MD, Cogswell ME, DrPh. The effects of prophylactic iron in prenatal supplements on iron status and birth outcomes: A randomized controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (2006) 194, 512-9

23. Christian P, Khatry SK, Katz J, Pradham EK, Le Clereq SC, Shrestha SR, et al. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double-blind randomized community trial. *BMJ* 2003;326:571-4.
24. 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;78:145-53.
25. Breymann C, MD, Visca E. MD, Huch R. MD, and Huch A, MD. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:662-7
26. Pronzato P. Cancer-related anemia management in the 21st century. *Cancer Treatment Reviews* 2006;32: 51-53
27. Hemminki E., MD PhD and Meriläinen J. Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:205-9.
28. Mercadante S., Gebbia V., Marrazo A. and Filosto S. Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. *Cancer Treatment Reviews* 2000;26:303-311.
29. Thi Le H., Brouwer I.D., Burema J., Cong Nguyen K. and Kok Frans J. Efficacy of iron fortification compared to iron supplementation among Vietnamese schoolchildren. *Nutrition Journal* 2006, 5:32.
30. Hershko Chaim, Ronson A., Souroujon M., Maschler I., Heyd J. and Patz J. Variable hematologic presentation of autoimmune gastritis; age-related progression from iron deficiency to cobalamin depletion. *Blood* 2006;107:1673-1679.

31. Bayoumeu F., MD, Subiran-Buisset C., MD, Baka NE., MD, Legagneur H, MD, Monnier-Barbarino P. MD, and Laxenaire MC., MD. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: Intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:518-22.
32. Kawabata H, Yang R, Hiramata T et al. Molecular cloning of transferrin receptor 2. A new member of the transferrin receptor-like family. *J. Biol. Chem.* 1999;274:20826-20832
33. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A et al. Guidelines for the Clinical Management of Thalassemia; 2000.
34. Carnot P. Sur le mecanisme mecanisme de l'hyperglobulie provoquée par le serum d'animaux en rénovation sanguine. *C.R. Soc. Biol. Paris* 1906;111:344-346
35. Carnot P, Deflandre C. Sur l'activité hémopoïétique du sérum au tours de la régénération du sang. *C.R. Acad. Sci. Paris* 1906; 143:384-386
36. Sans-Sabrafen J., Besses Raebel C., Vives Corrons JL. *Hematología Clínica* 5ta Edición. 2006: 1,97-98.
37. Auerbach M., Coney D., Ballard H. Intravenous iron: From anathema to standard of care. *Am. J. Hematol.* 00:000-000 2008.
38. Faich G. Strobos J: Sodium ferric gluconate complex in sucrose: Safer intravenous iron therapy than iron dextrans. *Am J Kidney Dis* 33:464-470, 1999.
39. Lee HS, Kim MS, Kim MH, Kim YJ and Kim WY. Iron status and its association with pregnancy outcome in Korean pregnant women. *European Journal of Clinical Nutrition* 50, 1130-1135. 2006.

40. Beris P, Tobler A. Differential diagnosis of anemia. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1997;86:1684-1686.
41. Buys MC, Guerra L, Martin B, Torrejon I, Miranda CE, Sodero S. Deficiencia de hierro en mujeres embarazadas y en sus recién nacidos. *Arch.argen.pediatr* 2001;99(5) / 392-396.
42. Leavell B, Thorup Y. Anemias por deficiencia de hierro. *Hematología Clínica*. Edit. Interamericana, México. 124-127. 1988.
43. Stanco G.G. M.D. Funcionamiento intelectual y rendimiento escolar en niños con anemia y deficiencia de hierro. *Coloma Med* 2007; 38 (Supl 1):24-33
44. Locatelli F, Aljama P, Barany P et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 ii1-47.
45. Fishbane S, Ungureanu VD, Maesaka JK et al. The safety of intravenous iron dextran in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996;28:529-534.
46. Ruiz Argüelles GJ. *Fundamentos de Hematología* 3^a edición. 2003 pag. 46-54.
47. Williams. *Hematology*. Sixth Edition 2001. pag. 369-374.
48. Morrison SJ, Shah NM, Anderson DJ: Regulatory mechanisms in stem cell biology. 1997. *Cell* 88:287.
49. Abkowitz JL, Holly RD, Hammond WP IV: Cyclic hematopoiesis in dogs: Studies of erythroid burst-forming cells confirm an early stem cell defect. *Exp. Hematol* 1988. 16:941.
50. Clark SC, Kamen R: The human hematopoietic colony-stimulating factors. *Science* 1987, 236:1229

51. Keller JR, Mantel C, Sing GK, et al: Transforming growth factor β 1 selectively regulates early murine hematopoietic progenitors and inhibits the growth of IL-3 dependent myeloid leukemia cell lines. *J Exp Med*, 1988. 168:737
52. Sawada K, Krantz SB, Sawyer ST, Civin CT: Quantitation of specific binding of erythropoietin to human erythroid colony-forming cells. *J Cell Physiol* 1988, 137:337.
53. Sawyer ST, Krantz SB: Transferrin receptors number, synthesis and endocytosis during erythropoietin-induced maturation of friend virus-infected erythroid cells. *J Biol Chem* 1986, 261:9187
54. Stohlman F Jr, Ebbe S, Morse B, et al: Regulation of erythropoiesis. XX. Kinetics of red cell production. *Ann N Y Acad Sci* 1968, 149:156
55. Nienhuis AW, Benz EJ: Regulation of hemoglobin synthesis during the development of the red cell. *N Engl J Med* 1977 297:1318,1371, 1430
56. Ponka P: Tissue –specific regulation of iron metabolism and heme synthesis. *Blood* 1997, 89:1
57. Iacopetta BJ, Morgan EH et al: Transferrin receptors and iron uptake during erythroid cell development . *Biochim Biophys Acta* 1982, 687:204
58. Huebers HA, Finch CA: The physiology of transferrin and transferrin receptors. *Physiol Rev* 1987, 67:520.
59. Herper 16^a edición 2004 Ed. Manual Moderno Pag 308-310.
60. Fletcher Robert H. *Epidemiología Clínica* 2^{da} edición. Masson-Williams and Wilkins 1998. pag. 172-3

61. Carole Beaumont, Photis Beris, Yves Beuzard, Carlo Brugnara. Disorders of iron homeostasis, erythrocytes, erythropoiesis. European School of Haematology. 2006 pag 421-434.

62. Sánchez Salazar F.R., Castañedo Valdez R, Trelles Aguabella E, Pedroso Hernandez P, Lugones Botell M. Rev Cubana Med Gen Integ 2001;17(1):5-9