



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”

**“Análisis retrospectivo de la respuesta terapéutica  
obtenida con hierro enteral y parenteral en adultos con  
anemia por deficiencia de hierro”**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE:  
**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA**

PRESENTA:

**DR. GABRIEL BARRAGAN IBAÑEZ**

ASESOR:

**DR. CHRISTIAN OMAR RAMOS PEÑAFIEL**



HOSPITAL  
GENERAL  
de MÉXICO

MÉXICO, D.F., A 30 JULIO DE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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. Lino E. Cardiel Marmolejo

Director de Educación y Capacitación en Salud  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dr. Juan Collazo Jaloma

Jefe del Servicio de Hematología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dr. Christian Omar Ramos Peñafiel

Profesor Titular de Posgrado de la Especialidad de Hematología  
Jefe del área clínica del Servicio de Hematología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

---

Dr. Gabriel Barragán Ibáñez

Residente de Hematología  
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

## Índice

Agradecimientos .....	4
Resumen General .....	5
1. Introducción .....	6
1.1 Metabolismo del Hierro .....	6
1.2 Anemia por deficiencia de hierro .....	15
1.3 Epidemiología .....	16
1.4 Etiología .....	17
1.5 Manifestaciones clínicas .....	18
1.5 Diagnóstico .....	19
1.6 Diagnóstico diferencial .....	22
1.7 Tratamiento: .....	23
2. Justificación .....	27
3. Objetivo .....	28
4. Hipótesis .....	28
4.1. H0 .....	28
5. Diseño del Estudio .....	28
5.1. Tipo de estudio .....	28
5.2. Universo de trabajo .....	28
5.3. Tamaño de muestra. ....	28
6. Criterios de selección .....	28
6.1. Criterios de inclusión .....	28
6.2. Criterios de exclusión. ....	29
6.3. Criterios de eliminación. ....	29
7. Variables .....	30
7.1. Variables independientes .....	30
7.2. Variables dependientes .....	30
8. Análisis estadístico .....	30
9. Consideraciones éticas .....	31
10. Resultados .....	31
11. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	37
12. REFERENCIAS .....	40

## Agradecimientos

Agradezco a Dios el haberme brindado la oportunidad de realizar una subespecialidad, por acompañarme a lo largo de mi carrera, por brindarme una vida llena de aprendizajes, experiencias y sobre todo de felicidad.

A mi esposa Yazmin Santos Blas, por brindarme su amor, su cariño y su apoyo; por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad.

A mis padres Gabina Ibáñez y Claudio Abundio Barragan por el apoyo que me han brindado, por los valores que me han inculcado y sobre todo por haberme brindado la oportunidad de tener una educación.

A mis hermanos por apoyarme en los momentos difíciles; llenar mi vida de alegrías y de amor.

A Magdalena Blas, Conrado Santos, y Yossimar por su confianza y por creer en mí.

A los médicos del servicio de Hematología, por brindarme su confianza, su apoyo, por compartir conmigo sus conocimientos y su amistad.

A mis compañeros por la oportunidad de conocerlos y compartir con ellos horas de aprendizajes y experiencias.

A la tortugas ninja mutantes y a nuestro maestro Christian Ramos, por hacer de nosotros unos excelentes profesionistas, formando parte de un equipo que se convirtió en familia.

A la Dra. María Guadalupe León González, por ser una guía y respaldo durante estos tres años, gracias por su apoyo, confianza, cariño y sus conocimientos.

Al Dr. Victor Cruz y al Dr. Mario Gutiérrez por inculcarme el amor a la Hematología.

Al Dr. Adrián por apoyarme en la elaboración de este trabajo.

## Resumen General

*Título:* Análisis retrospectivo de la respuesta terapéutica obtenida con hierro enteral y parenteral en adultos con anemia por deficiencia de hierro.

*Antecedentes:* Escasos estudios comparan la eficacia terapéutica entre tratamientos para anemia ferropénica.

*Objetivo:* Evaluar el efecto terapéutico de las formulaciones de hierro más empleadas.

*Material y Métodos:* Estudio retrospectivo, observacional-analítico basado en los expedientes del Servicio de Hematología desde marzo a octubre de 2014, incluyendo 121 adultos con anemia ferropénica con seguimiento de 3 meses, excluyendo casos con comorbilidades y embarazadas.

*Resultados:* El 85.8% fueron mujeres (n=103) y 14.2% hombres (n=17), con edad media de 42 (16-83) años. Setenta pacientes (58.3%) iniciaron tratamiento vía oral, el resto vía endovenoso. La eficacia fue mejor para fumarato ferroso (p=0.001) y hierro sacarosa (p=0.000). Hierro sacarosa restituye rápida y óptimamente las reservas corporales de hierro.

*Conclusiones:* Las sales de hierro vía oral y la terapia endovenosa muestran efectividad similar cuantitativa para la corrección de la anemia (normalización de hemoglobina y VCM), destacando hierro sacarosa como mejor suplemento para restituir más rápidamente las reservas. El mejor suplemento vía oral es el fumarato ferroso.

## 1. Introducción

### 1.1 Metabolismo del Hierro

El hierro es el segundo metal más común en la corteza terrestre y es un elemento esencial para la vida, puesto que participa prácticamente en todos los procesos de oxidación-reducción. El hierro es indispensable para diferentes funciones del organismo, la principal como eritropoyético en la síntesis de Hemoglobina, y garantizar el transporte de oxígeno a todos los tejidos del organismo. Está presente en numerosas enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, tales como las catalasas, peroxidases y oxigenasas. Forma parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs. Los ganglios basales del cerebro humano poseen proporcionalmente concentraciones de hierro aún mayores que el hígado en el lactante, el desarrollo del cerebro continúa, principalmente de la microglía, por lo que en esta etapa de la vida el hierro toma un papel importante en el desarrollo de funciones cognitivas (1,2).

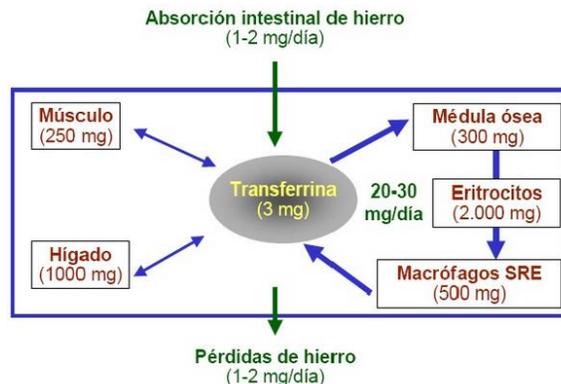
El hierro en el organismo se encuentra formando parte de 2 compartimientos: uno funcional formado por numerosos compuestos, entre los que se incluyen la hemoglobina, la mioglobina, la transferrina y las enzimas que requieren hierro como cofactor o como grupo prostético, ya sea iónica o como grupo hemo, y el compartimento de depósito constituido por la ferritina y hemosiderina, que constituyen la reservas minerales de este metal (2).

El hierro corporal de un individuo normal de 70 kg es de aproximadamente 50 mg/kg, 3.5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre de 70 Kg es un micronutriente esencial, ya que se requiere para una adecuada función eritropoyética, para el metabolismo oxidativo y la respuesta celular. La mayor parte del hierro se distribuye en hemoglobina 65% (2,300 mg), aproximadamente el 15% está contenido en mioglobina y enzimas, 20% como hierro de depósito y solo el 0.1 y 0.2% se encuentra unido con la transferrina (2,3).

#### **Absorción del Hierro**

La dieta normal contiene unos 6 mg/1000 calorías, lo que supone una ingesta diaria de 15 a 20 mg de hierro, y la absorción se lleva en el duodeno y primera porción de yeyuno y es

de 1 a 2 mg/día. El hierro se encuentra en dos formas: heme (10%) y no heme (90% iónico). El hierro heme se encuentra en los alimentos de origen animal (carnes rojas, pollo, pescado) en forma de hemoglobina o mioglobina, se absorbe bien, alrededor del 15 al 20%; en cambio el hierro no heme o inorgánico se encuentra presente en los productos de origen vegetal, los cereales y en algunos alimentos de origen animal, como la leche y los huevos, generalmente se absorbe mal, menos del 5%. (Ver Figura 1)

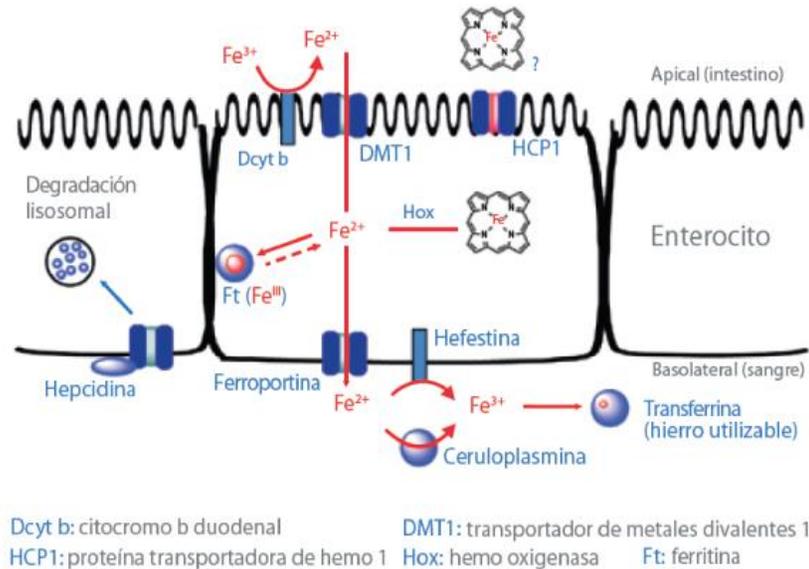


*Figura 1. Requerimientos de hierro, absorción y excreción por día*

El hierro hémico es el que mejor se absorbe, ya que, mediante un proceso de endocitosis, entra directamente en la célula intestinal donde es atacado por la hemoxygenasa (hox) que rompe su anillo para liberar hierro ferroso ( $Fe^{2+}$ ).

El hierro no heme o inorgánico de la dieta se encuentra en forma oxidada ( $Fe^{3+}$ ) y en el borde apical del enterocito existe una enzima con actividad feroreductasa (Citocromo b duodenal, Dcytb), que transforma el hierro férrico ( $Fe^{3+}$ ) en ferroso ( $Fe^{2+}$ ), que es la forma química soluble de atravesar la membrana de la mucosa intestinal. Para su transporte necesita de una proteína llamada transportador de metales divalentes 1 (DMT1), que también trafica otros iones metálicos tales como zinc, el cobre y el cobalto por un mecanismo de protones acoplados. La proteína DMT también se ha encontrado en los túbulos renales y puede estar involucrada en la absorción de hierro a este nivel. El hierro en el enterocito puede seguir 2 caminos: una pequeña parte se almacena unido a la ferritina, y el resto atraviesa la membrana basolateral del enterocito para alcanzar la circulación y unirse a la transferrina para ello se requiere de la ferroportina 1 (Ireg-1) que actúa como transportador, y la presencia de hefastina, proteína que transforma el  $Fe^{2+}$  en

Fe<sup>3+</sup>. Por otra parte el enterocito puede captar el hierro desde la sangre mediante el receptor de la transferrina 1 (TfR) que expresa en sus membranas basolaterales, asociado a la proteína HFE (producto del gen de la hemocromatosis) y a la B2-microglobulina Fig.2.



*Fig.2 Mecanismo de absorción del hierro hemo y no hemo por los enterocitos en el duodeno*

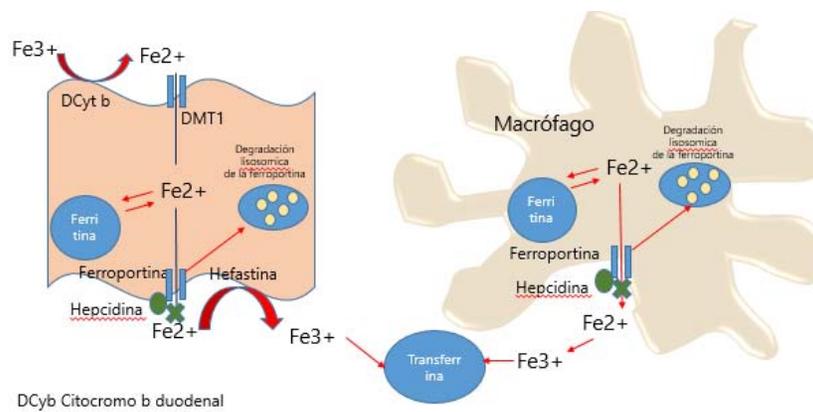
La absorción del hierro no hemínico se encuentra fuertemente influenciada por la composición de la dieta, como indica el hecho de que el consumo de carne o ácido ascórbico (vitamina C) mejora la biodisponibilidad del hierro no hemínico. Por otro lado una dieta que contenga calcio (productos lácteos), taninos (tés) o fitatos (dietas ricas en fibra), y la administración de medicamentos como tetraciclinas, inhibidor de la bomba de protones y antiácidos, pueden disminuir la absorción del calcio. (3-7).

Las proteínas expresadas por el enterocito, tanto el DMT-1, como el Dcytb, la ferritina y el TfR-1 contienen en su ARNm elementos de respuesta al Fe (IRE) que regulan la cantidad de proteína que se traduce y, por tanto, la cantidad de Fe que debe absorberse a nivel intestinal en respuesta a los cambios en los depósitos corporales de Fe. El enterocito recibe información del estado de dichos depósitos a través de la interacción de la Tf-diférrica con el TfR-1 de la membrana basolateral; información que es recibida por las proteínas

reguladoras del hierro (IRP-1 e IRP-2). Bajo condiciones de depleción intracelular de hierro, ambas IRP actúan y se unen a los IREs con alta afinidad. La unión de un IRP al IRE del ARNm de la ferritina impide su traducción, mientras que su unión a los IREs de los mRNAs de Tf y DMT-1 los estabilizan, lo que conduce a una traducción más eficiente. Por el contrario, cuando aumentan los niveles intracelulares de hierro, los IRPs se disocian de los IREs, siendo además el IRP-2 degradado por el proteosoma, y disminuye la expresión de TfR-1 y DMT-1, inhibiéndose el transporte apical de  $\text{Fe}^{2+}$ , mientras que aumenta la de ferritina. (7)

### Homeostasis sistémica del hierro

La hepcidina se considera actualmente el principal regulador del equilibrio del hierro sistémico, que incluye la absorción de hierro intestinal y el reciclado del hierro en el SRE. La hepcidina es una proteína de 25 aminoácidos que actúa uniéndose a la ferroportina, desencadenando su internalización y posterior degradación lisosómica. Puesto que la ferroportina es la proteína conocida que exporta el hierro celular, la hepcidina provoca el atrapamiento de hierro en los enterocitos así como en los macrófagos y hepatocitos. Ver Fig. 3. (7)



*Figura .3. La hepcidina provoca la degradación de ferroportina y por tanto evita la exportación de hierro de los enterocitos y macrófagos a la circulación*

La producción hepática de la hepcidina está regulada por el grado de saturación de la transferrina y el nivel de TfR 1 y 2 a nivel hepático, de modo que cuando la relación de TF-diférrica/TfR aumenta, se induce la expresión de hepcidina que actúa inhibiendo la actividad

de la ferroportina-1 y por lo tanto el transporte basolateral de hierro. Existen datos de que la hepcidina puede inhibir el DMT-1, en lugar de la ferroportina-1. Por lo contrario cuando la relación Tf-diférrica/TfF disminuye cesa la producción hepática de la hepcidina y se restaura la absorción del hierro.

### **Distribución del Hierro**

Una vez absorbido, el hierro pasa a la sangre y se transporta unido a la Tf, cuya síntesis hepática está regulada por el hierro intracelular de forma que cuando esta disminuye, la transferrina plasmática aumenta. La Tf puede fijar hasta 2 átomos de hierro, de modo que el índice de saturación de transferrina (IST) se sitúa normalmente entre 30 a 35%. La Tf transporta el hierro hasta las células, especialmente a los precursores eritropoyéticos de la medula ósea. El IST constituye un factor que regula la intensidad de la eritropoyesis, de modo que está disminuye drásticamente cuando el IST es inferior al 16%, por el contrario cuando el IST es mayor de 90%, el hierro transportado por la Tf se desvía hacia el hígado, pudiendo originar hemosiderosis hepática.

Las células adquieren el Fe de la Tf a través del TfR localizado en la membrana, en hoyos revestidos de clatrina que también contienen DMT-1. Cada receptor TfR puede unir a dos moléculas de Fe-Tf y tiene más afinidad por la Tf-diférrica que por la monoférrica. Una vez formado el complejo Fe-Tf-TfR, éste se internaliza en un endosoma o siderosoma donde, mediante un proceso de acidificación favorecido por el concurso de una bomba de protones, se libera el Fe de la Tf, es reducido y luego transportado al citoplasma por la DMT-1 en forma de hierro  $Fe^{2+}$ . El sideroplasma posee un segundo transportador, la proteína estimuladora del transporte de hierro (SFT), que puede mediar la salida tanto del  $Fe^{2+}$  como del  $Fe^{3+}$ . La mayor parte de este Fe es aprovechada para la síntesis de la Hb y formación de nuevos eritrocitos, y una pequeña cantidad se almacena en la proteína ferritina (fig. 4B). Los siderosomas sin hierro son reciclados a la membrana, donde la apo-Tf se libera al plasma y los TfR pueden ser reutilizados.

En el eritroblasto, la síntesis de TfR, DMT-1 y ferritina están reguladas de manera inversa mediante las proteínas reguladoras del hierro 1 y 2 (IRP1, IRP2) que actúan sobre los IRE presentes en sus mRNA. De este modo, cuando se necesita aumentar la captación de hierro por el eritroblasto, aumenta la producción de TfR y disminuye la de ferritina, y viceversa (Fig. 4).

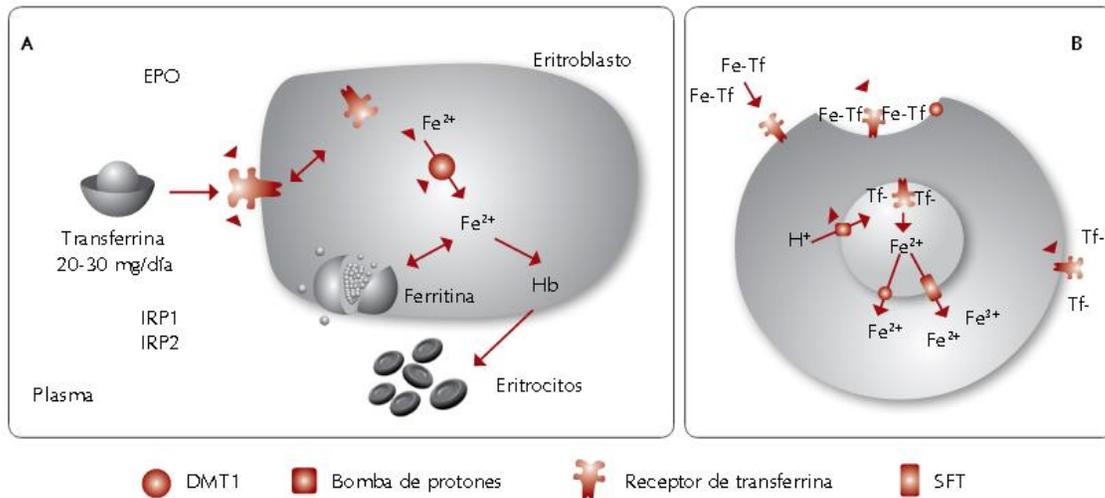


Figura 4 A. Aporte de hierro al eritroblasto. B. Ciclo de la transferrina  
(Modificado de Muñoz et al, 2008)

Se ha comprobado también que, durante la eritropoyesis, la EPO activa la IRP-1, lo que induce una hiperexpresión de TfR por los progenitores eritroides que se mantiene durante la diferenciación y que está mediada por mecanismos transcripcionales y postrcripcionales. Por el contrario, en el resto de las líneas celulares de la médula ósea la expresión de TfR sólo se produce en los primeros estadios de diferenciación, siendo posteriormente eliminados por supresión de la transcripción del gen del TfR e inactivación de las IRP. (7-8)

En la serie eritroide el mRNA de la b-aminolevulínico sintasa, enzima que controla el paso limitante de velocidad de la síntesis del hemo en todos los tejidos estudiados, contiene también un IRE al que se unen la IRP aumentando su traducción cuando aumenta la

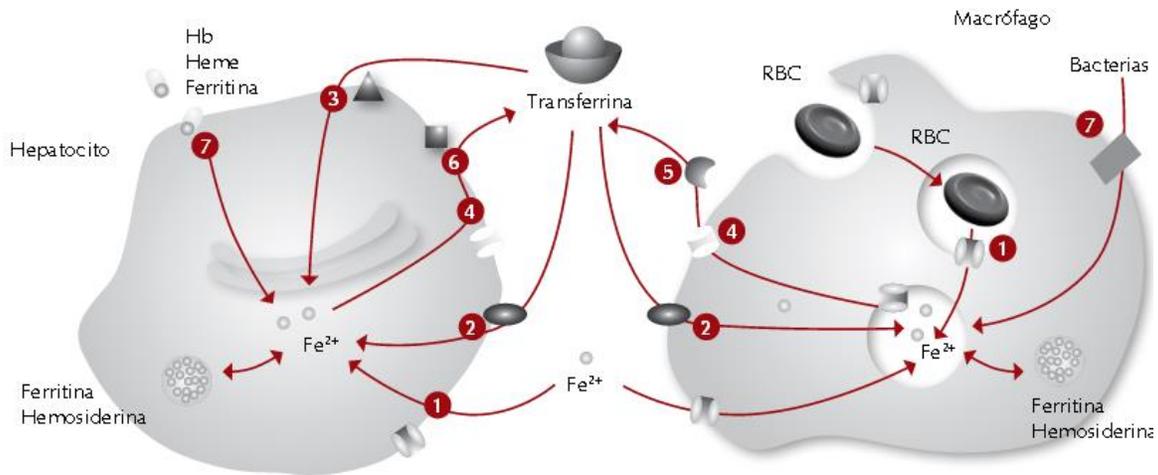
disponibilidad de hierro. Además, el ácido 5-aminolevulínico induce la liberación de Fe de la ferritina.

### **Almacenamiento y reciclaje del hierro.**

A los 120 días de su entrada en circulación, los eritrocitos senescentes son inexorablemente fagocitados por los macrófagos del bazo, hígado o médula ósea, donde la hemooxigenasa cataboliza el grupo heme y libera  $Fe^{2+}$ , que mediante el concurso del Nramp-1 sale al citoplasma. Debe recordarse que los macrófagos pueden obtener Fe de bacterias por un proceso de fagocitosis similar al que sufren los eritrocitos, y de la Tf a través del RTf-1, además de captar el Fe libre (o de complejos de bajo peso molecular, como el hierro citrato) a través del DMT-1 expresado en sus membranas. Una parte importante de este hierro quedará almacenado en el macrófago en forma de hemosiderina y ferritina, mientras que la otra atraviesa la membrana del macrófago por medio de la ferroportina-1, se oxida a  $Fe^{3+}$  por la hefastina y se incorpora a la Tf. Esta vía de reciclaje del Fe es indispensable, ya que los requerimientos diarios de la eritrona son de unos 20-30 mg de Fe, mientras que la absorción intestinal del mismo es, como hemos visto, tan sólo de 1-2 mg/día. Al igual que en otras células, algunos de estos elementos están regulados por las IRP, cuya expresión depende no sólo del hierro, sino también de otros elementos. Así, el  $H_2O_2$  y el radical superóxido inhiben la IRP e inducen la formación de ferritina, con lo que ésta tenderá a atrapar el Fe tóxico. En cambio, el óxido nítrico (NO) estimula la unión del IRP-1 a las IRE. Vemos, pues, que la vía interna del recambio del Fe es un flujo unidireccional de la Tf del plasma a la eritrona, de aquí al macrófago y regreso a la Tf, y que, aunque la cantidad de Fe unido a Tf es muy pequeña, ésta representa el pool más dinámico del metabolismo férrico (7)

Al contrario de lo que ocurre con los macrófagos y los enterocitos, las células parenquimatosas, especialmente hepáticas y musculares, funcionan primordialmente como célulasceptoras de hierro. Además, mientras que el almacenamiento de Fe en los macrófagos se considera inocuo, el exceso de hierro en las células parenquimatosas produce un daño peroxidativo, que puede desembocar en disfunción orgánica. Los hepatocitos pueden obtener hierro de la Tf, a través de los RTf-1 y RTf-2, de la Hb y del

grupo hemo, a través de mecanismos de captación específicos, de la ferritina, a través de receptores de ferritina, y también pueden captar hierro libre a través del DMT-1 (Fig. 5).



Claves: 1, transportador de metales divalentes (DMT-1, Nramp-1); 2, receptor de transferrina 1; 3, receptor de transferrina 2; 4, ferroportina-1 (freg-1); 5, hefastina; 6, ¿ceruloplasmina?; 7, otros mecanismos.

*Figura 5. Captación, almacenamiento y liberación del hierro por los macrófagos y hepatocitos. (modificado de Muñoz et al, 2008)*

Este hierro se almacena preferentemente en forma ferritina y en menor medida como hemosiderina. El Fe almacenado en el hepatocito en estos macro complejos puede liberarse hacia la Tf, por mecanismos no del todo conocidos, pero también puede liberarse en el interior del mismo, produciendo daño oxidativo.

Para evitar estos efectos nocivos, la regulación de la captación y almacenamiento de hierro a nivel hepático es diferente a la que se produce en los enterocitos y macrófagos. En las células hepáticas, y otras células parenquimatosas, estos procesos parecen estar influenciados por el HFE que reduce la afinidad de RTf por la Tf y posiblemente la expresión de DMT-1, al tiempo que regula los niveles de ferritina (7-10)

El depósito de hierro en los cardiomiocitos suscita un especial interés, puesto que el fracaso cardíaco es la causa más frecuente de muerte entre los pacientes con hemocromatosis hereditaria no tratada y en la hemosiderosis secundaria a transfusiones repetidas o

eritropoyesis ineficaces. El exceso de hierro en los miocitos puede causar estrés oxidativo y alteraciones de la funcionalidad miocárdica por daño del ADN debido al peróxido de hidrógeno liberado en la reacción de Fenton. Los linfocitos parecen desempeñar un papel relevante en estos procesos de deposición de hierro y daño oxidativo a través de la liberación de citocinas proinflamatorias y/o de la regulación de la diferenciación y funcionalidad de los macrófago. (7,8,11)

### **Excreción y pérdida de hierro**

En condiciones fisiológicas se excretan 1-2 mg de hierro por día. Las pérdidas normales se producen por descamación de las células epiteliales del tubo digestivo (principalmente) y de la piel, el sudor y la orina, la menstruación y la lactancia. La pérdida de sangre en una menstruación normal es aproximadamente 30 ml, pero puede llegar a 118 ml en algunas mujeres. En 100 ml de sangre hay 40-50 mg de hierro, y la pérdida menstrual excesiva suele ser causa de ferropenia en mujeres jóvenes que no tienen un aporte alimentario de hierro adecuado. Durante el embarazo se produce un considerable aumento del requerimiento de hierro. En el segundo y tercer trimestres de un embarazo normal la demanda de hierro asciende a 5 mg por día. Las alteraciones en el aporte alimentario o en la absorción intestinal, como causa de deficiencia de hierro, tienen especial importancia en la infancia y en las mujeres embarazadas. (9)

### **Efectos de la inflamación sobre el metabolismo del hierro**

En la anemia que se produce en los procesos inflamatorios están implicadas determinadas citocinas proinflamatorias (TNF, IL-1, IL-6 e interferón gamma), así como determinadas proteínas de fase aguda (hepcidina y  $\alpha$ 1-antitripsina) producidas por el hígado en respuesta a estas citocinas, que provocan un cuádruple efecto: 1. Una producción de EPO por las células peritubulares renales inferior a la esperada ante la disminución de la masa eritrocitaria. 2. Una inhibición del efecto de la EPO sobre los precursores eritroides. La EPO tiene un efecto antiapoptótico sobre los progenitores eritroides, de modo que bajo su estímulo éstos proliferan y se diferencian. Las citocinas proinflamatorias impiden este

efecto, por lo que en la anemia de trastorno crónico (ATC) se produce un estado proapoptótico. 3. La mala utilización del hierro al provocar malabsorción intestinal del mismo (inhibición de Ireg-1 y posiblemente de DMT-1 por la hepcidina). 4. El aumento de captación de hierro libre por el macrófago (estimulación de DMT-1) y su almacenamiento (aumento de ferritina), e inhibición de su liberación desde el macrófago (inhibición de Ireg-1), mientras que la unión de la Tf al TfR y la internalización del complejo Tf-TfR es inhibida de forma competitiva por la  $\alpha$ 1-antitripsina. Además, algunas citocinas modulan los niveles de ferritina, por una vía no hierro-dependiente, ocasionando un aumento de la síntesis de ferritina en caso de inflamación. Es decir, el hierro queda acantonado en estas y otras células, como las hepáticas, y no está disponible para la eritropoyesis.

## 1.2 Anemia por deficiencia de hierro

La anemia es un problema de salud pública que afecta tanto a países desarrollados y en desarrollo; ocurre en todas las etapas del ciclo de la vida, pero es más frecuente en mujeres embarazadas y en niños menores de 2 años. De acuerdo a la base global de datos sobre anemia que publicó la OMS en el 2008, la frecuencia de ésta entidad en México de acuerdo a género y grupos etarios fue: niños de 0 a 5 años 23.7%; mujeres de 12 a 14.9 años: 8.2%-14.4%; mujeres de 15 a 44.9 años: 15.6%, mujeres gestantes 20.6%; hombres de 15 a 59.9 años: 5.3%. (12)

En el año 2002 la anemia por deficiencia de hierro fue considerada a nivel mundial como uno de los mayores factores contribuyentes de carga global de enfermedades. Se asume que el 50% de los casos de anemia a nivel mundial son debidos a deficiencia de hierro. (12,13)

Los principales factores de riesgo para desarrollar anemia por deficiencia de hierro son: bajo aporte de hierro, pérdidas sanguíneas crónicas a diferentes niveles, mala absorción, períodos de la vida en que las necesidades de hierro especialmente altas, bajo peso al nacer (menor 2,500 g), y alimentación durante el primer año de vida solo a base de leche de vaca natural o en polvo. 12,13 El desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro, y la rapidez

con la que avanza depende de las reservas iniciales, a su vez depende de la edad, sexo, la tasa de crecimiento y el equilibrio entre la absorción de hierro y las pérdidas. (14)

Los requerimientos de hierro son mayores en dos etapas del ciclo vital: en los primeros 6-18 meses de vida post natal y durante la adolescencia principalmente en mujeres debido a la menstruación. La falta ingesta de hierro puede retrasar significativamente el desarrollo del sistema nervioso central. Las estructuras del cerebro pueden llegar a ser anormal debido a la deficiencia de hierro, ya sea en el útero o en la vida postnatal temprana porque el hierro es esencial para la neurogénesis y la diferenciación adecuada de ciertas células cerebrales y regiones cerebrales. La deficiencia de hierro parece alterar la síntesis y el catabolismo de la dopamina y norepinefrina, lo que produce disfunciones en el ciclo del sueño, aprendizaje y memoria. (15)

Las mujeres con anemia por deficiencia de hierro tienen productos prematuros o con bajo peso al nacer con mayor frecuencia; debido que durante el embarazo, el hierro es necesario para una mayor producción de eritrocitos, que compensen el ambiente intrauterino relativamente hipóxico y proporcione el oxígeno suficiente para el desarrollo del producto. El transporte adecuado de hierro a través de la placenta, asegura que los niños nacidos lleguen a término y con peso adecuado. El hierro es necesario para el crecimiento posnatal, ya que incluye expansión del volumen sanguíneo y aumento de la masa corporal magra; por lo tanto los bebés con bajo peso al nacer tienen un riesgo mayor de presentar anemia por deficiencia de hierro. (16)

La pérdida sanguínea menstrual anormal es una causa frecuente de anemia por deficiencia de hierro en mujeres en edad reproductiva, al igual que el sangrado de origen gastrointestinal tanto en hombres como en mujeres. (12)

### 1.3 Epidemiología

La anemia por deficiencia de hierro afecta a todos los niveles socioeconómicos, tiene importantes consecuencias sobre el desarrollo cognitivo y físico en los niños y en el desempeño y la productividad laborar de los adultos. (17)

Los datos de la encuesta nacional de salud y nutrición (ENSANUT 2012), reportaron la prevalencia nacional de anemia en los niños preescolares (1-4 años) de 23.3%. La mayor prevalencia se observó en los niños de 12 a 23 meses de edad (38%). La prevalencia de anemia en los niños preescolares (5 a 11 años) fue de 10.1%. No existe diferencia entre la prevalencia de los niños en áreas rurales y urbanas. La anemia tiene efectos deletéreos sobre el desarrollo de la capacidad de pensamiento abstracto, matemáticas, resolución de problemas y el desarrollo del lenguaje cuando se presenta en niños menores de dos años. De no ser prevenida y atendida en este periodo, los efectos adversos resultan irreversibles. De acuerdo con los datos encontrados en la ENSANUT 2012, la prevalencia de anemia sigue siendo un problema serio en México, especialmente en los niños menores de cinco años. (18)

La prevalencia nacional de anemia en adolescentes de 12 a 19 años es de 5.6%, con predominio en el sexo femenino, al estratificar por grupos de edad, se observó a los 12 años de edad, tanto en adolescentes varones como en adolescentes del sexo femenino. (18)

La prevalencia de anemia en mujeres en edad reproductiva, de acuerdo con la clasificación de la OMS (organización Mundial de la Salud), 17.9% de las embarazadas y de 11.6% de las no embarazadas. En las mujeres embarazadas el grupo de mayor prevalencia es de 12 a 19 años, y en las mujeres no embarazadas 40 a 49 años. En promedio 1 de cada 6 mujeres embarazadas sufren de anemia por deficiencia de hierro. 18,19. En un estudio realizado en el 2013 se determinó que la prevalencia de anemia durante el embarazo fue de 4.8% en el primer trimestre de embarazo, y de 16.32 % del tercer trimestre del embarazo. (19, 20)

La prevalencia de anemia en adultos mayores de 60 años o más es de 16.5%. (18)

## 1.4 Etiología

La causa principal de desarrollar anemia ferropénica es una inadecuación entre la necesidad de hierro para los tejidos del organismo y la cantidad de hierro que tiene el cuerpo debido a las enfermedades en las cuales hay pérdidas de sangre. Las causas en orden de frecuencia son: 1) un aporte deficiente, esto sucede en el grupo pediátrico, en niños durante el crecimiento rápido, especialmente en los niños prematuros o de bajo peso, niños

preescolares, niños que son ablactados tempranamente con leche de vaca y papillas de cereal (alimentos pobres en hierro), la adolescencia por rápido crecimiento; 2) pérdidas anormales (sangrado crónico). En las mujeres adolescentes y adultas que cursan con hemorragias genitales como sangrado uterino disfuncional o secundarias a miomatosis uterina. En los adultos de ambos sexos las causas son patologías crónicas que cursan con hemorragias gastrointestinales, como gastritis erosivas, pólipos, divertículos intestinales o CA de colon, En nuestro país son frecuente las pérdidas sanguíneas por presencia de uncinariasis (*Necator americano* y *Ancylostoma duodenal*); parásitos intestinales que se nutren de sangre, cada uno provoca una pérdida aproximada de 0.5 ml, además de cursar con eosinofilia lo que ayuda al diagnóstico. 3) Requerimientos aumentados, las principales causas de consumo de hierro son el embarazo y la lactancia. En las mujeres embarazadas la anemia por deficiencia de hierro está asociada con un aumento de riesgo de bajo peso al nacer, prematuridad. 4) Falla en la acidificación o absorción de hierro. La mala absorción puede ser causada por trastornos en la mucosa intestinal con mayor frecuencia la enfermedad celíaca, deterioro de la secreción de ácido clorhídrico (uso de inhibidores de la bomba de protones), la colonización por *Helicobacter pylori*, también se asocia a deteriorar la absorción de hierro y aumentar las pérdidas. Otra causa es la deficiencia de hierro congénita, una mutación recesiva de la línea germinal en el gen Tmprss6, que codifica una serina de proteasa tipo II producida en el hígado que regula la expresión de hepcidina. Los defectos genéticos del transportador de DMT1 hierro también se han asociado con la absorción de hierro defectuoso y su utilización. (21,22,23)

### 1.5 Manifestaciones clínicas

Los síntomas que presentan son secundarios a la anemia e incluyen debilidad, cefalea, irritabilidad, acufenos, fosfenos y diversos grados de fatiga e intolerancia al ejercicio. Queilosis (fisuras en las comisuras de la boca) y coloiniquia (uñas en cuchara). Sin embargo muchos pacientes son asintomáticos.<sup>1</sup> Muchos pacientes presenta pica, que se refiere un apetito para las sustancias que no son alimentos, tales como son arcilla o tierra (geofagia), almidón. (24) La pagofagia o pica de hielo, se considera muy específica para los estados de deficiencia de hierro (24-25). La beeturia es una manifestación común de la deficiencia de

hierro, en donde la ingestión de betabel conduce a la excreción de orina de color rojo (26).

La deficiencia de hierro es una de las causas más comunes del síndrome de piernas inquietas (SPI), que ha sido descrito como una marcada incomodidad en las piernas que se produce sólo en reposo y se alivia inmediatamente por el movimiento (27).

## 1.5 Diagnóstico

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define anemia con niveles de hemoglobina (Hb) <12 g / dl en mujeres y Hb <13 g / dl para los hombres, aunque los niveles más altos han sido recientemente propuesto, en función del sexo, la edad y raza. En pacientes embarazadas los niveles de hemoglobina deben ser menores de 11 g/dl. La OMS clasifica a la anemia en tres grados: Grado I (leve) de lo normal a 10 g/dl, Grado II (moderada) de 9.9 a 8 g/dl, Grado III (grave) menos de 8 g/dl; esta clasificación cambia para las mujeres embarazadas: Grado I (leve) 10 a 10.9, Grado II (moderada) 7 a 9.9, y Grado III (grave) menos de 7 g/dl. En pacientes no anémicos el más importante indicio clínico de deficiencia de hierro es el síntoma clínico, fatiga crónica (hierro para enzimas implicadas en el metabolismo oxidativo) (12, 28-29)

Se debe considerar que sufren anemia por deficiencia de hierro cuando presentan niveles bajos de hemoglobina Hb (hombres <13 g dl, mujeres <12 g/dl, mujeres embarazadas y niños <11 g/dl, Saturación de transferrina (<20%) y las concentraciones de ferritina (<15 ng/ml). La anemia por deficiencia de hierro es importante determinar los índices de wintrobe los cuales consisten en la determinación del volumen corpuscular medio (VCM), Hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración media de hemoglobina corpuscular (CMHB), en donde los niveles de VCM si son menores de 80 fL se denomina microcítica, HCM si es menor 27 pg se denomina hipocromía (30). La característica morfológica principal de anemia por deficiencia de hierro es microcítica e hipocrómica, aunque estos índices no son patognomónicos, ya que también están presentes en talasemias, enfermedades crónicas, anemia sideroblasticas; el índice wintrobe más importante es la VCM, ya que se ha convertido en el marcador más importante de la serie roja para la detección de la anemia por deficiencia de hierro. El ancho de distribución eritrocitaria (ADE), es la amplitud de la curva de distribución del volumen eritrocitario, si el nivel es mayor de 15 nos hace sospechar

de anemia por deficiencia de hierro, aunque también se encuentra elevado en la anemia megaloblástica, hemolisis. Otro parámetro importante es el nivel de reticulocitos en donde se encuentra niveles menores de 1%, denominándose anemia arregenerativa y es importante para el seguimiento en el tratamiento en anemia por deficiencia de hierro, ya que es un criterio de respuesta. (31-33) Otros hallazgos en la anemia por deficiencia de hierro, son alteraciones de la serie plaquetaria con trombocitosis reactiva por probable aumento de la eritropoyetina aunque en ocasiones puede aparecer trombocitopenia. (34)

En los pacientes con anemia por deficiencia de hierro se debe medir el nivel de hierro sérico, representa la cantidad de hierro unido a la transferrina circulante. La TIBC es una medida indirecta de la transferrina circulante. El rango normal para el hierro en suero es 50-150  $\mu$ g/dl; el rango normal para capacidad total de fijación del hierro (TIBC) es 300-360  $\mu$ g/dl. La saturación de transferrina, que normalmente es 25-50%, se obtiene por la siguiente fórmula:  $\text{hierro sérico} \times 100 \div \text{TIBC}$ . Estados por deficiencia de hierro se asocian a niveles de saturación por debajo del 18%. La concentración de ferritina normal oscila de 40 a 200 ng/ml; el nivel de ferritina por debajo de 15 ng/ml, es diagnóstico de deficiencia de hierro, con una sensibilidad del 59% y una especificidad del 99%, los niveles de entre 15 y 30 ng/ml son muy sugestivos 16-17. En los niños los niveles de ferritina son más bajos menores de 10 ng/ml. Sin embargo, la ferritina es también una proteína de fase aguda y se eleva en la inflamación, infección, enfermedad del hígado y de neoplasias. Esto puede resultar en niveles de ferritina falsamente elevada en pacientes con deficiencia de hierro con coexistencia de enfermedad sistémica. En personas mayores o en pacientes con inflamación, la deficiencia de hierro puede todavía estar presente con valores de ferritina de hasta 60-100 ng/dL.

La progresión a la deficiencia de hierro se puede dividir en tres etapas (Fig. 6). La primera etapa es *el balance negativo de hierro*, en el que las demandas de (o pérdidas de) hierro exceden la capacidad del cuerpo para absorber el hierro de la dieta. Esta etapa resulta de una serie de mecanismos fisiológicos, incluyendo la pérdida de sangre, el embarazo (en el que las demandas de la producción de glóbulos rojos por parte del feto superan la capacidad de la madre para proporcionar hierro), brotes de crecimiento rápido en el adolescente, o

inadecuada ingesta de hierro en la dieta. La pérdida de sangre en exceso de 10-20 ml de glóbulos rojos por día, es mayor que la cantidad de hierro que el intestino puede absorber de una dieta normal. Bajo estas circunstancias, el déficit de hierro debe estar compuesto por la movilización del hierro de los sitios de almacenamiento del sistema retículo endotelial. Durante este período, los depósitos de hierro-reflejan el nivel de ferritina sérica o la depleción de hierro en la médula ósea. Mientras las reservas de hierro están presentes y pueden ser movilizados, el hierro sérico, capacidad total de fijación del hierro (TIBC), y los niveles de protoporfirina de células rojas se mantienen dentro de parámetros normales. En esta etapa, la morfología de los glóbulos rojos y los índices son normales.

Cuando las reservas de hierro se agotan, el hierro sérico comienza a caer. Poco a poco, la TIBC aumenta, al igual que los niveles de protoporfirina de células rojas. Por definición, las reservas de hierro de la médula están ausentes cuando el nivel de ferritina sérica es  $<15 \mu\text{g} / \text{l}$ . Mientras que el hierro en suero permanece dentro del rango normal, la síntesis de hemoglobina no se ve afectada a pesar de la disminución de las reservas de hierro. Una vez que la saturación de transferrina cae a 15-20%, la síntesis de la hemoglobina se deteriora. Este es un período de la eritropoyesis deficiente de hierro. La evaluación cuidadosa del frotis de sangre periférica revela la primera aparición de células microcíticas, y si la tecnología de laboratorio está disponible, uno encuentra reticulocitos hipocrómicos en circulación. Poco a poco, la hemoglobina y el hematocrito comienzan a caer, lo que refleja *la anemia por deficiencia de hierro*. La saturación de transferrina en este punto es de 10-15%. (35)

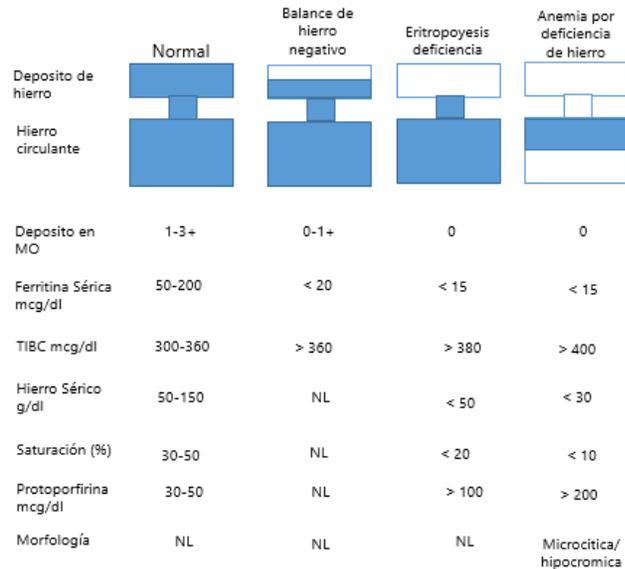


Figura 6. Progresión de la deficiencia de Hierro.

Una vez establecido el diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro, se deben hacer esfuerzos para identificar la causa. La enfermedad celíaca se debe considerar en todos los pacientes, especialmente aquellos con antecedentes de anemia por deficiencia de hierro que no responde a la terapia con hierro por vía oral.

## 1.6 Diagnóstico diferencial

Aparte de la deficiencia de hierro, sólo tres condiciones deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial de una anemia microcítica hipocrómica. El primero es un defecto hereditario en la síntesis de la cadena de globina: la talasemia. Estos se diferencian de la deficiencia de hierro más fácilmente por los valores de hierro sérico; niveles de hierro sérico normales o elevados y saturación de transferrina son características de las talasemias. La segunda condición es la anemia de la inflamación crónica con insuficiente suministro de hierro a la médula eritroide. Por lo general, la anemia de la inflamación crónica es normocítica y normocrómica. Los valores de hierro por lo general hacen que el diagnóstico diferencial sea claro, el nivel de ferritina es normal o aumentado, y el porcentaje de saturación de transferrina y TIBC está típicamente por debajo de lo normal. Finalmente, los síndromes mielodisplásicos representan la tercera y menos común. En ocasiones, los

pacientes con mielodisplasia han deteriorado la síntesis de hemoglobina con la disfunción mitocondrial, lo que resulta en la incorporación de hierro con problemas en hemo. (34-35)

### 1.7 Tratamiento:

El objetivo del tratamiento debe ser el restablecimiento de las concentraciones de hemoglobina, llevar los índices a la normalidad y reponer las reservas de hierro.

El tratamiento de la deficiencia de hierro debe comenzar con la sustitución de la dieta (es decir, cereales y panes fortificados, carne roja, frijoles, vegetales de hoja verde), pero cuando la dieta sola no es suficiente para restablecer las reservas de hierro y hemoglobina a los niveles normales, o cuando la anemia es severa, el tratamiento con suplementos de hierro exógenos deben ser implementadas. (36)

#### **Terapias orales**

El tratamiento con suplementos de hierro; esto se logra con hierro oral, proporciona un medio barato y eficaz para restablecer el equilibrio del hierro en un paciente con deficiencia. Los primeros estudios indicaban que la coadministración de hierro con vitamina C podía ser beneficioso en la absorción de hierro, sin embargo los informes han indicado que esa coadministración puede producir toxicidad grave en el tracto digestivo (5). La administración de hierro debe darse dos horas antes o cuatro horas después de la ingestión de antiácidos. El hierro se absorbe mejor como sal ferroso. Las sales de hierro no deben administrarse con la comida porque los fosfatos, fitatos y tanatos en los alimentos se unen al hierro y afectan su absorción. Un número de otros factores que pueden inhibir la absorción de sales de hierro, incluyendo antiácidos, bloqueadores de los receptores H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, alimentos y bebidas que contienen calcio, suplementos de calcio, ciertos antibióticos (por ejemplo, quinolonas, tetraciclina), y la ingestión de hierro con cereales, fibra dietética, té, café, huevos o leche. La preparación menos costosa es sulfato ferroso; cada tableta contiene 325 mg de sales de hierro, de las cuales 65 mg es de hierro elemental. Los efectos adversos que se presentan son a nivel del tracto gastrointestinal que presenta son malestar abdominal, náuseas/ vómitos, diarrea y/o estreñimiento, sufridas por algunos pacientes parecen estar directamente relacionado con

la cantidad de hierro elemental ingerido. Por lo tanto, la baja incidencia de efectos secundarios en algunas preparaciones se puede explicar por su bajo contenido de hierro elemental (5,36-38).

La dosis recomendada de hierro por vía oral para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en los adultos es de 100 a 200 mg de hierro elemental diario; la dosis recomendada en los niños son de 3 – 6 mg/kg/día de hierro elemental. Los suplementos de multivitaminas y minerales no deben ser utilizados para tratar la anemia por deficiencia de hierro. (37)

Ferranina Fol proporciona conjuntamente hierro polimaltosado y ácido fólico. El hierro polimaltosado, principio activo de Ferranina Fol, es un complejo análogo a la ferritina, cuya molécula de carbohidrato reemplaza la ligadura de apoferritina en el sistema de transporte de hierro a nivel intestinal, quedando disponible para ser empleado por el organismo en la síntesis de hemoglobina. La Ferranina Fol contiene 100 mg de hierro elemental y la dosis que se recomienda es 1 tab cada 24 horas como prevención de anemia por deficiencia de hierro, y 2 a 3 tabletas cada 24 para tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

Autrim 600 (Fumarato ferroso, ácido fólico, vitamina B12, C y E). El hierro se absorbe con más facilidad en su forma ferrosa; el hierro ferroso pasa al interior de las células mucosas y a través de ellas llega directamente al torrente sanguíneo, en la que se une con la transferrina. Las vitaminas del complejo B funcionan solas o como componentes estructurales de moléculas más complejas, en sistemas catalíticos donde habitualmente funcionan como enzimas en el metabolismo de carbohidratos, proteínas o aminoácidos, síntesis de DNA y otras moléculas, maduración de células rojas, función de células nerviosas o reacciones de oxidación-reducción. Vitamina E: Se ha demostrado que la vitamina E evita la oxidación de componentes celulares esenciales y la formación de productos de oxidación tóxicos, como los productos de peroxidación de ácidos grasos no saturados; las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados aumentan la necesidad de vitamina E. Contiene 115 mg de hierro elemental y se administra 1 vez al día.

Las causas de una respuesta inadecuada al hierro vía oral: 1) Absorción de hierro inadecuada: El consumo concomitante de inhibidores de la absorción de hierro (por ej. Calcio, antiácidos, tetraciclina, te, café), trastornos de la mucosa intestinal como la enfermedad celiaca y/o enfermedad inflamatoria intestinal, alteración de la secreción de ácido gástrico, colonización por *Helicobacter pylori*; 2) pérdidas de hierro en curso o necesidades por encima de la dosis absorbida: sangrado gastrointestinal, menorragia por patología uterina o un trastorno hereditario de la coagulación como enfermedad de von Willebrand, insuficiencia renal en respuesta a agentes estimulantes de la eritropoyetina; 3) condiciones coexistentes que interfieren con la respuesta de la medula: Infección, inflamación, cáncer, insuficiencia renal, deficiencia de Vitamina B12 o folatos, enfermedad primaria de la medula ósea; y 4) diagnóstico incorrecto como síndrome mielodisplásico, anemia congénita, trastornos endocrinos. 36-38

#### Hierro Intravenoso

El hierro intravenoso ha demostrado tener respuesta eritropoyética más rápida y prolongada. Las indicaciones para iniciar son: intolerancia al hierro oral o incumplimiento de la ferroterapia oral, mala absorción intestinal debido a una cirugía, sangrado significativo, uso adyuvante a la eritropoyetina; y la anemia asociada a neoplasias o a quimioterapia. 39

El hierro dextrano es una solución coloidal de oxihidróxido férrico complejado con dextrano polimerizado, contienen 50 mg de hierro elemental/ml, se puede administrar por vía intramuscular o intravenosa. La infusión no debe ser mayor a 50 mg/min, se debe iniciar con una dosis de prueba administrando 25 mg por vía intravenosa lentamente por 5 minutos al dar este producto por primera vez, después de un periodo de observación de 15 minutos, el resto de la dosis puede ser infundido en una seis horas. El hierro dextrano se ha demostrado ser seguro en el embarazo, el periodo periparto. Las reacciones tardías son hipotensión, artralgias, mialgias, malestar general, dolor abdominal, náuseas, vómitos y reacciones alérgicas 36-39.

Complejo de gluconato férrico (Ferrlecit). El peso molecular de gluconato férrico es aproximadamente 350.000 daltons. Sólo está aprobado para uso IV. Los datos de Europa y los Estados Unidos indican que en comparación con el hierro dextrano, el gluconato férrico tiene una reducción en la incidencia de reacciones alérgicas. La eficacia y seguridad es de 125 mg administrado lentamente a una velocidad de 12.5/min o diluido en 100 de solución salina isotónica en infusión de 30 a 60 minutos. No se necesita una dosis de prueba.

Hierro sacarosa (Venoferrum). Fue aprobado por la FDA en noviembre del 2000, es un hidróxido de hierro desacarosa complejo en el agua; peso molecular es 34,000-60,000 daltons. El hierro sacarosa es administrado por infusión intravenosa. Sacarosa de hierro ha demostrado ser seguro y eficaz en la enfermedad renal crónica, enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia inducida por quimioterapia, el periodo periparto, el bypass gástrico, sangrado uterino. Hierro sacarosa no puede ser administrada como una infusión de dosis total y no se recomiendan dosis superiores a 300 mg día. La dosis recomendada para los pacientes con cáncer y anemia que reciben agentes estimulantes de la eritropoyesis es 200 mg infundidos durante 60 minutos, que se repiten cada dos o tres semanas. La dosis máxima es 600 mg por semana. La velocidad de administración no debe exceder de 20 mg/min, y la administración rápida puede ocasionar hipotensión transitoria, taquicardia, disnea. No se recomienda una dosis de prueba.<sup>39-41</sup>

Carboximaltosa férrica (Renegy) El complejo macromolecular de carbohidrato-hidróxido férrico, está diseñado para permitir la liberación sistemática controlada de hierro dentro de las células del sistema reticuloendotelial minimizando el riesgo de liberar grandes cantidades de hierro iónico en el suero. El complejo tiene un peso molecular de aproximadamente 150,000 daltons. Puede administrarse en dosis de hasta 1000mg/semana por vía intravenosa. <sup>42</sup> Se distribuye rápidamente de la sangre a médula ósea y se deposita en el hígado y bazo.

La fórmula para calcular el déficit de hierro para uso de hierro intravenoso es: El déficit de hierro total (TID) se puede calcular utilizando la fórmula de Ganzoni:  $TID (mg) = kg (Hb \text{ ideal} - Hb \text{ real}) (g/dl) \times 0.24 + \text{hierro deposito} (500mg)$ .

**Criterios de respuesta:** Después de iniciado las dosis terapéuticas de hierro, la reticulocitosis debe ocurrir dentro las 72 horas, aunque algunos autores consideran un inicio importante a los 7 días, y los niveles de hemoglobina deben aumentar 1 a 2 g/dL cada 2 semanas o 2 g/dL cada 3 semanas. Teóricamente, 500 mg de hierro absorbido deberá producir 500 cc de concentrado de hematíes, la cantidad aproximada de 2 unidades de sangre, o lo suficiente para elevar la hemoglobina aproximadamente 2g/dl. Es razonable para reponer las reservas de hierro continuar el tratamiento durante 3 a 6 meses después de normalizar la hemoglobina, y en niños de 2 a 3 meses.

## 2. Justificación

La anemia por deficiencia de hierro es una de las principales causas de consulta en unidades de atención primaria al igual que en la consulta de primera vez de Hematología. De manera general el éxito de la terapia con hierro oral se basa solamente en la normalización de los niveles de hemoglobina, pero no considera otros parámetros hemáticos presentes dentro de la descripción de la hematimetría. Los criterios de respuesta solo consideran el ascenso de la cifra de hemoglobina considerando falla si no alcanza el ascenso de 2 gramos por mes de hemoglobina, es importante para esta patología determinar cómo es el comportamiento de todos los índices eritrocitarios posterior al tratamiento de hierro y aún más como se relaciona con los niveles séricos de ferritina (indirectamente valora las reservas de hierro). Este conocimiento nos permitirá realizar una correlación entre los índices con los niveles de ferritina sérica y como se modifican con respecto al tratamiento para poder establecer nuevos criterios de respuesta temprana, falla terapéutica o respuesta parcial y así extender recomendaciones sobre la monitorización de la terapia con hierro

### 3. Objetivo

Establecer como se modifican a través del tratamiento los diversos índices eritrocitarios (MCV, MCH, CMHC, ADE) posterior a una terapia oral con hierro de tipo sulfato ferroso y su asociación con las reservas de hierro medidas indirectamente por ferritina sérica.

### 4. Hipótesis

Al tratarse de una anemia por deficiencia de hierro:

#### 4.1. H0

Si a los pacientes con anemia por deficiencia de hierro se les realiza una reposición con sulfato ferroso los diferentes índices eritrocitarios se modificarán regresando a sus parámetros normales, entonces, si los índices eritrocitarios reflejan la calidad de la serie eritroide al realizar un tratamiento con sulfato ferroso los niveles de ferritina sérica también se incrementarán mejorando las reservas a nivel de hígado, bazo y músculo y mostrarán una relación lineal con los índices eritrocitarios.

### 5. Diseño del Estudio

#### 5.1. Tipo de estudio.

Se realizará un estudio retrospectivo observacional analítico basado en los registros clínicos de pacientes atendidos en el departamento de Hematología desde marzo a octubre del 2014.

#### 5.2. Universo de trabajo.

Se estudiaron todos los pacientes con diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro, atendidos en servicio de Hematología del Hospital General de México, de marzo a octubre del 2014. .

#### 5.3. Tamaño de muestra.

El tamaño de la muestra se realizó por conveniencia analizándose todos los casos que cumplieran los criterios y eliminando a aquellos que no cumplieran con un seguimiento completo como lapso mínimo de tres meses posterior al inicio de tratamiento.

### 6. Criterios de selección

#### 6.1. Criterios de inclusión.

- Edad 18 a 60 años

- Ambos géneros
- Pacientes con diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro evidenciada por una anemia microcítica, hipocrómica con un ancho de distribución alto y una cinética de hierro que muestre disminución en el nivel de ferritina
- Pacientes que se encuentran con *tratamiento de novo*
- Pacientes que puedan ser atendidos de manera ambulatoria
- Pacientes en edad reproductiva pero que no se encuentren embarazadas

### 6.2. Criterios de exclusión.

- Pacientes con deficiencia conjunta de vitamina B12 o ácido fólico
- Pacientes embarazadas
- Tratamiento con hierro previamente en un lapso menor de 12 meses
- Pacientes que se encuentran con hemorragia activa al momento de la evaluación
- Pacientes que cursen con un síndrome mielodisplásico asociado
- Pacientes con soporte de transfusión o hospitalizados
- Pacientes portadores de cáncer
- Infección por virus de inmunodeficiencia adquirida o hepatitis activas
- Pacientes con antecedente de uso de eritropoyetina humana

### 6.3. Criterios de eliminación.

- Expediente clínico no completo
- Pacientes que no cuenten con biometría hemática de seguimiento posterior al tratamiento ni con los niveles de ferritina sérica
- Pacientes que solicitaron cambio de hospital
- Pacientes que requirieran terapia transfusional durante el tratamiento de hierro.

## 7. Variables

### 7.1. Variables independientes

Variable independiente		
Nombre	Tipo	Medición
Edad	Cuantitativa continua	Años cumplidos al momento del estudio
Género	Cualitativa dicotómica	0. Hombre 1. Mujer
Hemoglobina basal	Cuantitativa continua	Gramos de hemoglobina
Volumen corpuscular basal (MCV)	Cuantitativa continua	Femtolitros (fL)
Hemoglobina corpuscular media (HCM)	Cuantitativa continua	Picogramos
Ferritina	Cuantitativa continua	mg/dl
ADE	Cuantitativa continua	Porcentaje

### 7.2. Variables dependientes.

Variable dependiente		
Nombre	Tipo	Medición
Éxito al tratamiento	Cualitativa dinominal	0. Sin éxito 1. Con éxito Definición de la variable Se define como éxito a aquellos individuos que completen la elevación por lo menos de 2 gramos de Hemoglobina por mes
Ferritina	Cuantitativa continua	mg/dl

## 8. Análisis estadístico

Se realizara análisis estadístico con el software estadístico SPSS versión 20.0, de forma inicial se realizara estadística descriptiva para valorar la media de edad de la población general y la frecuencia establecida en porcentaje de individuos tanto del género masculino y del género femenino. Se utilizara estadística paramétrica para identificar si existen diferencias de la media de hemoglobina entre los grupos establecidos (género). Se

considerara una diferencia significativa a un valor de  $p \leq 0.05$ , considerándose la medición aun 95% de Intervalo de Confianza.

Análisis estadístico		
Tipo	Prueba	Justificación
<i>Paramétrica</i>	<i>T de student</i>	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Diferencia de medias de los valores de hemoglobina, MCV, HCM posterior al primer mes de tratamiento y la última valoración realizada</li> <li>1. Diferencia de medias entre los valores de hemoglobina al momento del diagnóstico entre géneros</li> <li>2. Establecer diferencia de medias de la cifra de hemoglobina entre los diferentes grupos de edad</li> </ol>
<i>Paramétrica</i>	Análisis de correlación y regresión lineal	Se realizara para establecer la correlación entre los niveles de hemoglobina y los demás parámetros de la biometría hemática con los niveles de ferritina sérica en los diferentes momentos del estudio

## 9. Consideraciones éticas

Este tipo de estudio es de tipo observacional, analizando el comportamiento de la hematimetría en relación con los valores de ferritina sérica en pacientes los cuales son sometidos a un tratamiento de reposición con hierro oral, este tratamiento con el aporte de hierro elemental vía oral es el estándar general para la atención de pacientes con deficiencia de hierro. El consentimiento informado se aplicara para la toma de muestras y para el análisis de la biometría hemática

## 10. Resultados

Un total de 120 pacientes cumplieron los criterios de inclusión y fueron analizados. El 85.8% correspondieron al género femenino (n=103) y el 14.2% al género masculino (n=17). La media global de edad fue de 42 años (rango 16 a 83 años), siendo discretamente mayor para el género masculino (52 años versus 41 años). Más del 50% de los pacientes mostraron sintomatología asociada al síndrome anémico, pero síntomas menos específicos como pica

se reportaron en un 44.2% de los casos (n=53). A la exploración física tanto la palidez de tegumentos, como la caída de cabello fueron los datos más frecuentes, la platoniquia se presentó en un 45.5% de los casos (n=55). Los valores de la biometría hemática y la cinética de hierro al diagnóstico se describen en la Tabla 2. La principal etiología fue hemorragia uterina anormal (51.2%), asociada a miomatosis uterina en la mayoría de los casos, la hemorragia digestiva alta fue la segunda causa (20.6%) debida en su mayoría a gastritis erosiva o úlceras gástricas. Dentro de las causas poco frecuentes los trastornos psiquiátricos se asociaron solo en un 1.6%, pero el hipotiroidismo se presentó en alrededor del 5.8% de la serie. La deficiencia de hierro precedió en el diagnóstico de diabetes *mellitus*, enfermedad renal crónica e inclusive en embarazo un 0.8% de los casos respectivamente. La deficiencia de hierro se asoció de manera considerable al diagnóstico de cáncer digestivo (Ca de colon) hasta en 2.5% de los casos, en su mayoría pacientes del género masculino (n=3). Las dosis empleadas para el tratamiento vía oral e intravenosa se indican en la Tabla 3. Los principales efectos adversos referidos con la administración vía oral fueron: náuseas, epigastralgia, estreñimiento; mientras que la administración intravenosa ocasionó fiebre en 4 pacientes después de la administración del hierro.

*Tratamiento.* Alrededor del 58.3% de los pacientes (n=70) iniciaron tratamiento mediante una terapia oral mientras que el 41.6% (n=50) inició el tratamiento con una terapia endovenosa. En cuanto a la terapéutica las principales sales orales fueron fumarato ferroso y hierro polimaltosado; el único tratamiento endovenoso fue hierro sacarosa (calculo el déficit fue por la fórmula: Dosis total = Peso paciente (kg) \* (Hb ideal – Hb real) x 2.4 x 500 (reservas calculadas). Un total de 19.9% de los casos requirió modificación del tratamiento (n=24), por presentar falla al mismo; el hierro polimaltosado fue el principal con un 19.2%, se realizó cambio de dosificación a la vía endovenosa y a fumarato ferroso, y este último con una falla al tratamiento de 0.7% (tabla 4).

*Eficacia del tratamiento.* Se realizó un seguimiento de 3 meses, evaluándose inicialmente a las 2 semanas de instaurada la terapia, al mes y a los 3 meses. Con los tratamientos empleados se obtuvo un incremento de las cifras de hemoglobina de 1 a 2 g/dl, a las 2 semanas de inicio de este, con mayor respuesta a fumarato ferroso y hierro sacarosa; no

encontrándose diferencia entre los niveles de hemoglobina entre el fumarato ferroso vs hierro sacarosa ( $p=0.575$  a las 2 semanas,  $p=0.490$  al mes,  $p=0.490$  a los 3 meses), en la comparación de fumarato ferroso vs hierro polimaltosado, se obtuvo mayor respuesta con fumarato ferroso a los tres meses ( $p=0.175$  a las dos semanas,  $p=0.426$  al mes, y a los tres meses  $p=0.001$ ). Los niveles de ferritina se incrementaron en mayor cantidad con fumarato ferroso y hierro sacarosa; en la comparación de fumarato ferroso vs hierro polimaltosado, fue mayor la respuesta con fumarato ferroso (mes  $p=0.004$ , 3 meses  $p=0.001$ ). En la comparación de las sales orales vs hierro sacarosa, se obtuvo una  $p=0.000$  al mes y los tres meses, fue superior la administración de hierro intravenoso (Tabla 5). En la figura 1 A se esquematizan los niveles de hemoglobina, volumen corpuscular medio y en la 1 B la ferritina y hierro sérico.

**Tabla 1.** Principales características de los pacientes y valores de la primera hematiemría.

Criterios diagnósticos de anemia por deficiencia de hierro		
Criterio	Hombres	Mujeres
Hemoglobina	< 14 g/dL*	< 13 g/dL*
Límite de referencia:	16.1 ± 0.8 (+ 1) g/dL	14.3 ± 0.68 (+1) g/dL
Hematocrito	< 39 %*	< 36 %*
Límite de referencia:	47.6 ± 2.5 (+3) %	42.4 ± 2.13 (+3) %
Ferritina sérica	< 20 ng/mL	< 20 ng/mL
Límite de referencia:	40-300 ng/mL	20-200 ng/mL
Hierro sérico	< 60 ng/mL	< 60 ng/mL
Límite de referencia:	60-170 ng/mL	60-170 ng/mL

Pie de Tabla 1: \*Valores ajustados a la altura de la Ciudad de México (2,250 metros sobre el nivel del mar, se coloca entre paréntesis el factor empleado).

**Tabla 2.** Principales características de los pacientes y valores de la primera hematimetría.

Característica	n =	(%)	
<b>Genero</b>			
Femenino	103	85.8	
Masculino	17	14.2	
<b>Etiología</b>			
Deficiencia de hierro (sin otra patología)	5	4.1	
Artritis Reumatoide/ Lupus	5	4.1	
Insuficiencia hepática	4	3.3	
Depresión mayor / Esquizofrenia	2	1.6	
Diabetes Mellitus tipo 2	1	0.8	
Hipertiroidismo	1	0.8	
Hipotiroidismo	7	5.8	
Enfermedad renal crónica	1	0.8	
Pénfigo	1	0.8	
Hemorragia digestiva alta	25	20.8	
Angiodisplasia	1	0.8	
Sangrado uterino anormal	62	51.6	
Tumor benigno (Leiomiomatosis)	1	0.8	
Cáncer	4	3.3	
<b>Hematimetría al diagnóstico</b>			
	Media	Mediana	Rango
Hemoglobina (g/dl)	8.4	8.6	5.2 – 12.5
Hematocrito (%)	27.9	28.3	17.2 – 38.2
Volumen Corpuscular medio (fl)	65.4	64.5	52.2 – 80.4
Hemoglobina corpuscular media (pg)	19.9	19.6	14.2 – 30.2
Ancho de distribución eritrocitaria (%)	19.9	20	13.2 – 36.4
Reticulocitos (%)	1.05	0.5	0 – 8.2
Leucocitos ( x 10 <sup>3</sup> /mcl)	6.48	6.25	2.3 – 15.1
Neutrófilos (x 10 <sup>3</sup> /mcl)	3.98	3.7	1.3 – 13
Linfocitos (x 10 <sup>3</sup> /mcl)	1.84	1.7	1.68 – 5.7
Plaquetas (x 10 <sup>3</sup> /mcl)	357.8	351.5	50 – 824
Ferritina (ng/ml)	8.0	4.5	1.0 – 56
Hierro sérico (mcg/dl)	19.4	18	7.0 – 65
Saturación de hierro (%)	5.5	4.3	1.0 – 16.5
Capacidad de fijación (mcg/dL)	436.46	438	186 – 597
Transferrina (mg/dl)	377.7	396.5	4.68 – 527
Déficit de hierro (mcg/dl)	957.8	1121	245 – 2284

**Tabla 3.** Suplementos de hierro exógeno empleados.

		Medicamento		
<b>Formulación de hierro</b>	Fumarato ferroso 350 mg	Hierro polimaltosado 357.143 mg	Hierro sacarosa 2,700 mg	
<b>Forma farmacéutica</b>	Tableta	Tableta	Ampolleta con 5 mL	
<b>Vía de administración</b>	Vía oral	Vía oral	Vía endovenosa	
<b>Equivalente de hierro elemental</b>	115 mg	100 mg	100 mg	
<b>Dosis administrada</b>	1 tableta cada 24 horas por 3 meses	1 tableta cada 12 horas por 3 meses	Dosis total = Peso paciente (kg) * (Hb ideal – Hb real) x 2.4 x 500 (reservas calculadas) Fraccionar la dosis total a fin de aplicar 200 mg 3 veces por semana (600 mg/semanal) por 1 mes, 200 mg/semana por 2 meses, dependiendo el déficit calculado.	
<b>Incidencia de efectos adversos</b>	Nauseas, epigastralgia, estreñimiento	Nauseas, epigastralgia	Fiebre	

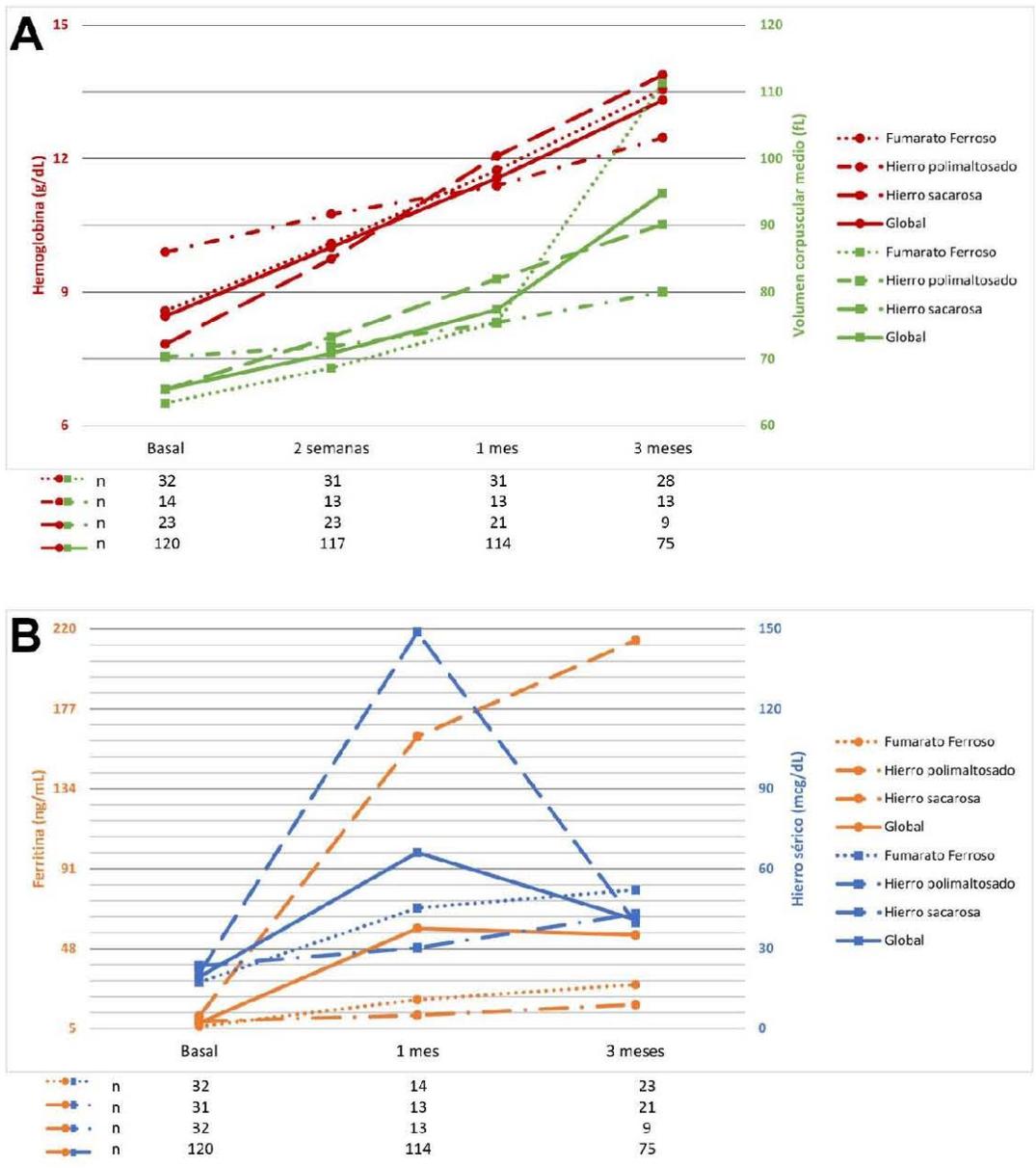
**Tabla 4.** Frecuencia de las diferentes estrategias terapéuticas registradas

Tratamiento	N =	%
Fumarato ferroso monoterapia	32	26.7
Hierro polimaltosado	14	11.7
Hierro sacarosa	23	19.2
Hierro sacarosa plus mantenimiento oral	27	22.5
<b>Falla terapéutica</b>		
Fumarato ferroso a hierro sacarosa	1	0.7
Hierro polimaltosado a hierro sacarosa	9	7.5
Hierro polimaltosado a fumarato ferroso	14	11.7

**Tabla 5.** Comparativa de los valores de hemoglobina y ferritina con las diferentes estrategias durante los 3 meses de seguimiento.

<b>Hemoglobina (g/dL)</b>				
	Basal	2 semanas	Mes	3 meses
<b>Fumarato ferroso</b>	8.57 (5.3-11.7)	10.08 (6-11.9)	11.74 (8.3-13.9)	13.56 (11.6-15.5)
<b>Hierro polimaltosado</b>	9.98 (7.9-10.5)	10.74 (6.8-13.2)	11.39 (9.3-13)	12.46 (10.6-14.6)
<b>Hierro sacarosa</b>	7.83 (5.3-10)	9.83 (6.8-13.2)	12.05 (8-15.1)	13.97 (13.1-14.6)
<b>Valor de la prueba T</b>				
<b>Fumarato ferroso versus hierro polimaltosado</b>	0.003*	0.175	0.426	0.001*
<b>Fumarato ferroso versus hierro sacarosa</b>	0.079	0.575	0.490	0.305
<b>Fumarato ferroso o Hierro polimaltosado vs Hierro sacarosa</b>	0.002*	0.130	0.686	0.416
<b>Ferritina (ng/mL)</b>				
	Basal	2 semanas	Mes	3 meses
<b>Fumarato ferroso</b>	6.20 (1.2-26.9)	NA	20.51 (7.8-44.2)	28.68 (10.5-56)
<b>Hierro polimaltosado</b>	8.89 (2.4-26)	NA	12.20 (4-28.2)	17.90 (9.3-36)
<b>Hierro sacarosa</b>	11.71 (1.2-56)	NA	162.08 (34.6-512)	213.86 (63-724.8)
<b>Valor de la prueba T</b>				
<b>Fumarato ferroso versus hierro polimaltosado</b>	0.161	NA	0.004*	0.001*
<b>Fumarato ferroso versus hierro sacarosa</b>	0.031	NA	0.000*	0.000*
<b>Fumarato ferroso o Hierro polimaltosado vs Hierro sacarosa</b>	0.367	NA	0.000*	0.000*

**Figura 1.** Parámetros de la biometría hemática y cinética de hierro con las diferentes estrategias durante los 3 meses de seguimiento.



## 11. Discusión y conclusiones

La anemia por deficiencia de hierro es un problema de salud pública que afecta tanto a países desarrollados y en desarrollo; ocurre en todas las etapas del ciclo de la vida, pero es más frecuente en mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas y en niños menores de 2

años. La causa más frecuente de anemia por deficiencia de hierro en mujeres adolescentes y adultas, es la hemorragia genital como sangrado uterino disfuncional o secundarias a miomatosis uterina. En los adultos de ambos sexos las causas son patologías crónicas: hemorragias gastrointestinales (gastritis erosivas, úlceras gástricas, pólipos, divertículos intestinales o cáncer de colon).<sup>17,18</sup> En nuestro estudio se encontró predominio del sexo femenino; como etiología principal el sangrado uterino anormal secundario a miomatosis uterina, en segundo lugar sangrado de tubo digestivo alto (gastritis asociada a *Helicobacter pylori*), enfermedades autoinmunes como hipotiroidismo y cáncer de colon con predominio en el sexo masculino, como lo reportado en la literatura.<sup>19,20</sup> Los síntomas que presentan los pacientes son secundarios a la anemia e incluyen debilidad, cefalea, irritabilidad, acufenos, fosfenos, platoniquia, sin embargo muchos pacientes son asintomáticos; las manifestaciones clínica en nuestros pacientes, fueron semejantes, solo llama la atención que el 45.5% de los casos (n=55), presento platoniquia. En cuanto al diagnóstico de la anemia por deficiencia de hierro se base en los niveles de hemoglobina, índices de Wintrobe; el índice más importante es la VCM, ya que es el marcador más importante de la serie roja, aumento del ancho de distribución eritrocitario, trombocitosis y ferritina disminuida, todas estas alteraciones se presentaron en nuestros pacientes, donde algunos pacientes presentaron cifras muy elevadas de plaquetas de hasta 800,000, algo que no es habitual en pacientes con anemia por deficiencia de hierro. El objetivo del tratamiento es el restablecimiento de las concentraciones de hemoglobina, llevar los índices a la normalidad y reponer las reservas de hierro. El tratamiento de la deficiencia de hierro debe comenzar con la sustitución de la dieta,<sup>21,22</sup> cuando la anemia es severa, el tratamiento con suplementos de hierro exógenos deben ser implementadas, con suplemento vía oral y hierro intravenoso, existe a disposición varias formulaciones que varían en función del tipo de sal de hierro (sulfato ferroso, fumarato ferroso, hierro polimaltosado, hierro dextrano, hierro sacarosa, carboximaltosa férrica).<sup>14,23,24</sup> La dosis recomendada de hierro por vía oral para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en los adultos es de 100 a 200 mg de hierro elemental diario<sup>24,27, 36-42</sup>. En el Hospital General de México en el servicio de hematología se administra a nuestros pacientes fumarato ferroso, hierro polimaltosado, y

hierro sacarosa, desde hace 6 años ya no se utiliza hierro dextrano, por presentar mayor incidencia de reacción anafiláctica. Para valorar la eficacia de las diferentes alternativas de tratamiento se empleó fumarato ferroso, hierro polimaltosado, hierro sacarosa, administrando la dosis de hierro elemental indicado en literatura, durante un periodo de 3 meses donde se observó una efectividad similar en normalizar las cifras de hemoglobina, el volumen corpuscular medio, y hierro sérico con fumarato ferroso y hierro sacarosa, y con menor respuesta para el hierro polimaltosado, así mismo con incremento mayor en los niveles de ferritina para hierro sacarosa en comparación con hierro vía oral, pero al comparar fumarato ferroso vs hierro polimaltosado se observó mayor incremento en los niveles de ferritina, con fumarato ferroso.

En conclusión, las sales de hierro vía oral y la terapia endovenosa muestran efectividad similar cuantitativa para la corrección de la anemia (normalización de hemoglobina y VCM), destacando hierro sacarosa como mejor suplemento para restituir las reservas corporales de hierro, sin embargo consideramos que los suplementos con hierro vía oral deben continuarse por 3 meses más para restablecer las reservas corporales totales. El mejor suplemento vía oral es el fumarato ferroso, y deberán realizarse ensayos clínicos controlados para confirmar esta observación.

## 12. Referencias

1. Gutiérrez RM. Síndromes hematológicos. México: Editorial Prado, 2006. Pág. 217- 235.
2. Forrellat M, Gautier H, Fernández DM. Metabolismo del Hierro. Rev. Cubana Hematol Inmuno Hemoter 2000; 16(3):149-60.
3. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med 1999; 41:1986-95.
4. Muñoz M, García-Erce J, Remacha AF. Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part I: iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol 2011;64:281-286.
5. Muñoz M, García-Erce J, Remacha AF. Remacha AF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. J Clin Pathol 2011; 64:287-296.
6. Paredes AR. Metabolismo del Hierro. Rev Mex Med Tran 2009; 2(Supl 1):S87-S89.
7. Muñoz M, Campos A, García JA, Ramírez G. Fisiopatología del metabolismo del hierro: implicaciones diagnósticas y terapéuticas. Nefrología 2005; 25 (1): 9-19.
8. Muñoz GM, Molero LS, García-Erce. Fisiopatología del metabolismo del hierro y sus implicaciones en la anemia perioperatoria. Anemia. 2008; 1:47-60.
9. Remacha AF. El metabolismo del hierro (FE): nuevos aspectos metabólicos y fisiopatológicos. En: García Conde J (ed.) Hematología, citocinas, inmunoterapia y terapia celular. Madrid: Aran, 2001: 189-203.
10. García Rosolen N, Eandi Eberle S, Feliú Torres AM. Conceptos actuales sobre fisiología y patología del hierro. Hematología 2010;14 (2): 48-57.
11. Alla V, Bonkovsky HL. Iron in nonhemochromatotic liver disorders. Semin Liver Dis 2005; 25(4): 461-72.
12. Worldwide prevalence of anemia 1993-2005. WHO global database of anaemia. Benoist B, McLean E, Egli I, Cogswell M(eds). Suiza, World Health Organization, 2008. Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596657_eng.pdf)
13. Guía de práctica clínica. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niños y adultos. México, Secretaria de salud 2010.

14. Safrastian N, Carlos Castillo CHI, Lara PE. Guía para el seguimiento de pacientes con anemia ferropénica. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(3):191-197.
15. Martínez-Salgado H, Casanueva E, Rivera-Dommarco J, Viteri FE. Iron deficiency and anemia in Mexican children. Preventive and therapeutic interventions. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008; 65(2):86-99.
16. Beard JL. Why Iron Deficiency Is Important in Infant Development. *J Nutr* 2008;138:2534–2536
17. Chaparro CM. Setting the Stage for Child Health and development: Prevention of Iron. Deficiency in Early Infancy. *J Nutr* 2008; 138: 2529–2533.
18. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición. Estado de nutrición, anemia, seguridad alimentaria en la población mexicana, México, Instituto Nacional de Salud Pública. 2012.
19. Shamah-Levy T, Villalpando S, Mundo-Rosas V, De la Cruz-Góngora V, Mejía-Rodríguez F, Gómez-Humarán IM. Prevalencia de anemia en mujeres mexicanas en edad reproductiva, 1999-20112. *Salud Pública Méx* 2013; Vol. 55(sup 2):190-198.
20. O’Farrill-Santoscoy F, O’Farrill-Cadena M, Fragoso-Morales LE. Evaluación del tratamiento a mujeres embarazadas con anemia Ferropénica. *Ginecol Obstet Mex* 2013;81:377-381.
21. Safrastian N, Carlos Castillo CHI, Lara PE. Guía para el seguimiento de pacientes con anemia ferropénica. *Rev Hosp Jua Mex* 2007; 74(3):191-197.
22. Jeffery L. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2013;3:a011866.
23. Pasricha SR, Flecknoe-Brown SC, Allen KJ, Gibson PR, McMahon LP, Olynyk J, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anaemia: a clinical update. *Med J Aust* 2010; 193 (9): 525-532.
24. Simpson E, Mull JD, Longley E, East J. Pica during pregnancy in low-income women born in Mexico. *West J Med.* 2000;173(1):20-24.
25. Reynolds RD, Binder HJ, Miller MB, Chang WW, Horan S. Pagophagia and iron deficiency anemia. *Ann Intern Med.* 1968;69(3):435-440.
26. Sotos JG. Beeturia and iron absorption. *Lancet.* 1999 Sep;354(9183):1032
27. Allen RP, Auerbach S, Bahrain H, Auerbach M, Earley CJ. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol.* 2013;88(4):261-4.
28. World Health Organization. United Nations Children’s Fund. United Nations University. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention, and control. A guide for programme managers. Génova: WHO, 2001. Disponible en: [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf)
29. Beutler E, Waalen J. The definition of anemia: what *is* the lower limit of normal of the blood hemoglobin concentration? *Blood.* 2006;107(5):1747-50.
30. Díaz de Heredia C, Bastida P. Interpretación del hemograma pediátrico. *An Ped Contin.* 2004;2:291-6.

31. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I. Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol*. 2013;161(5):639-48.
32. Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood*. 2010;116(23):4754-61.
33. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. *Gut* 2011;60:1309-1316
34. Blesa Baviera. Anemia ferropénica. *Pediatr integral* 2008; XII(5):457-64
35. Adamson JW. Chapter 98. Iron Deficiency and Other Hypoproliferative Anemias. *Harrison's Internal Medicine*. En: *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 18th edition. D. Longo, A. Fauci, D. Kasper, S. Hauser, J. Jameson, J. Loscalzo, eds. New York, McGraw Hill, 2011.
36. Beutler E. Disorders of iron metabolism. En: Lichtman MA, Williams WJ, Beutler E, et al, (eds). *Williams hematology*. 7th ed. New York: McGraw-Hill Medical, 2006: 511-553.
37. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz JD. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci* 2010;55(3):548-559.
38. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008;121(11):943-948.
39. Silverstein SC, Rodgers GM. Parenteral Iron Therapy Options. *Am J Hematol*. 2004;76(1):74-8.
40. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, García-Erce JA. Intravenous iron in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, October 7, 2009; 15(37):4666-4674.
41. Auerbach M, Ballard H. Clinical use of intravenous iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2010;2010:338-347.
42. Geisser P. The pharmacology and safety profile of ferric carboxymaltose (Ferinject): structure/reactivity relationships of iron preparations. *Port J Nephrol Hypert* 2009;23(1):1-6.