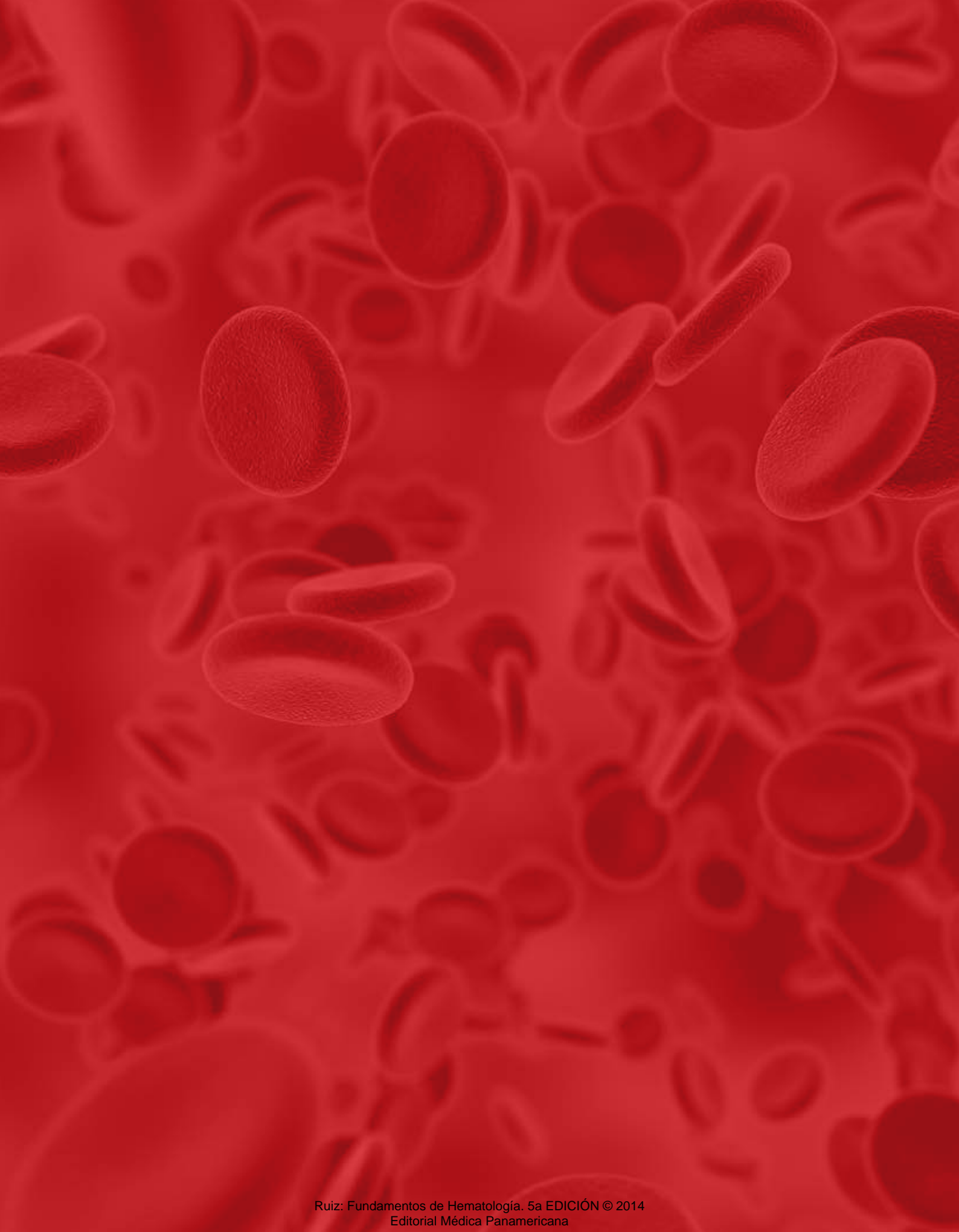


PARTE 2

Anemias

31	03 ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO
45	04 ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS
67	05 ANEMIAS HEMOLÍTICAS. ASPECTOS GENERALES
77	06 ANEMIAS HEMOLÍTICAS CAUSADAS POR TRASTORNOS DE LA MEMBRANA ERITROCÍTICA
99	07 HEMOGLOBINOPATÍAS Y TALASEMIAS
115	08 ANEMIAS HEMOLÍTICAS POR ALTERACIONES DE ENZIMAS ERITROCITARIAS
127	09 ANEMIAS HEMOLÍTICAS INMUNITARIAS
137	10 HIPOPLASIAS Y DISPLASIAS MEDULARES
151	11 ANEMIAS SECUNDARIAS A PADECIMIENTOS NO HEMÁTICOS



CAPÍTULO 3

ANEMIA POR DEFICIENCIA DE HIERRO

*José Carlos Jaime Pérez
Jorge Cuervo Sierra*

Objetivos de aprendizaje

- Reconocer a la anemia ferropénica como la causa más frecuente de anemia en el mundo.
- Comprender el metabolismo del hierro y la fisiopatología de su deficiencia.
- Utilizar de forma adecuada las pruebas de laboratorio para el diagnóstico de la anemia ferropénica.
- Identificar y corregir la causa de la anemia para indicar el tratamiento adecuado.

INTRODUCCIÓN

El hierro es un mineral esencial requerido por cada ser viviente para la síntesis del DNA, el transporte de oxígeno y la respiración. Tiene capacidad para aceptar y donar electrones, lo cual desempeña un papel fundamental en diferentes reacciones enzimáticas. Su exceso puede tener consecuencias adversas para el organismo, como las observadas en la hemocromatosis o la hemosiderosis (disfunción cardíaca, hepática, entre otras).

METABOLISMO Y REGULACIÓN DE LA HOMEOSTASIS DEL HIERRO

Como se ha mencionado, la cantidad de hierro en el cuerpo desempeña un papel importante en el funcionamiento normal y patológico del organismo. El contenido de hierro corporal promedio del hombre adulto y las mujeres posmenopáusicas se estima en 35 mg/kg, aunque es menor en las mujeres que menstrúan. La mayor parte del hierro corporal está contenido en los eritrocitos, cada uno de los cuales cuenta con aproximadamente 1,0 mg de hierro elemental; por lo tanto, el contenido de hierro eritrocitario de un hombre y una mujer adultos se estima en 2 y 1,5 g, respectivamente. Dentro del eritrocito, el hierro en exceso que no es requerido para la síntesis de hemoglobina se fija a una proteína de almacenamiento, la apoferritina, para formar la ferritina. Esta última representa los depósitos corporales de hierro, cuyos valores normales en mujeres y hombres adultos oscilan entre 15 y 300 ng/mL. La hemosiderina, que es un producto de degradación de la hemoglobina que forma parte de las reservas corporales del hierro, se encuentra principalmente en los macrófagos de la médula ósea, el hígado y el bazo. Cantidades menores de hierro se ubican en los músculos en forma de mioglobina y en los tejidos como citocromos y enzimas. Una cantidad muy pequeña de hierro se sitúa en el plasma unida a la transferrina y a la lactoferrina. Cada

La mayor parte del hierro corporal está contenido en los eritrocitos, cada uno de los cuales cuenta con aproximadamente 1,0 mg de hierro elemental; por lo tanto, el contenido de hierro eritrocitario de un hombre y una mujer adultos se estima en 2 y 1,5 g, respectivamente.

molécula de transferrina o lactoferrina une dos moléculas de hierro férrico. El hierro unido a la transferrina está en constante recambio en la medida en que es usado por los tejidos corporales.

El hierro absorbido de la dieta o liberado de los depósitos circula en el plasma unido a la transferrina, que es la proteína transportadora de hierro. La transferrina es una glicoproteína con dos sitios de unión para el hierro y tiene dos formas básicas: monoférrica y diférrica, según el número de átomos de hierro que contiene. La tasa de recambio del hierro unido a la transferrina es muy rápida, en promedio de 60 a 90 minutos. Debido a que la gran mayoría del hierro transportado por la transferrina es utilizado para la producción de eritrocitos en la médula ósea, el tiempo de depuración del hierro unido a la transferrina desde la circulación se ve afectado principalmente por los niveles de hierro plasmático y por la actividad eritroide de la médula ósea. Cuando la eritropoyesis se estimula demasiado, como en el sangrado agudo, aumentan las demandas de hierro y el tiempo de depuración del hierro circulante disminuye. Cuando hay supresión de la eritropoyesis en la médula ósea, los niveles séricos de hierro aumentan y el tiempo de depuración se prolonga por varias horas.

La dieta occidental proporciona en promedio entre 10 y 20 mg de hierro por día, de los cuales se absorbe solo el 5 a 10%. Dicha absorción se puede incrementar en los estados de ferropenia hasta por 5 veces. Normalmente el organismo requiere 1 mg/día de hierro para compensar las pérdidas por heces. La tasa de absorción de hierro está influenciada por varios factores, a saber: depósitos de hierro corporal, el grado de eritropoyesis en la médula ósea, la concentración de hemoglobina en plasma, el contenido de oxígeno sanguíneo y la presencia de citocinas inflamatorias. El hierro se absorbe en el duodeno a través de dos vías, una que permite la absorción del hierro hemo y la segunda para la absorción del hierro elemental. Para la absorción del hierro hemo es fundamental que exista acidez gástrica, la cual permite liberar al hemo de su apoproteína. El hierro hemo posteriormente es oxidado a su estado férrico, formando hemina, y se absorbe a través de un mecanismo poco claro. Es frecuente observar cuadros de ferropenia o anemia ferropénica en pacientes ancianos que cursan con atrofia gástrica y con la consiguiente aclorhidria.

El hierro no hemo requiere ser reducido a la forma ferrosa para poder ser absorbido, siendo fundamental en este último paso la enzima citocromo b duodenal (Dcytb). En la absorción intestinal del hierro existen transportadores, como el transportador de metales divalente (DMT1), que se encarga del transporte en la membrana apical del enterocito. Una vez dentro del enterocito, el hierro puede tomar dos vías: ser liberado por descamación intestinal o ser transportado en el plasma por la proteína ferroportina, la cual está ubicada en la membrana basolateral del enterocito. La ferroportina a su vez es estimulada por la hefastina. El hierro que se libera a la circulación se une a la transferrina y es transportado a los sitios de utilización y almacenamiento del hierro (fig. 3-1).

La dieta occidental proporciona en promedio entre 10 y 20 mg de hierro por día, de los cuales se absorbe solo el 5 a 10%.

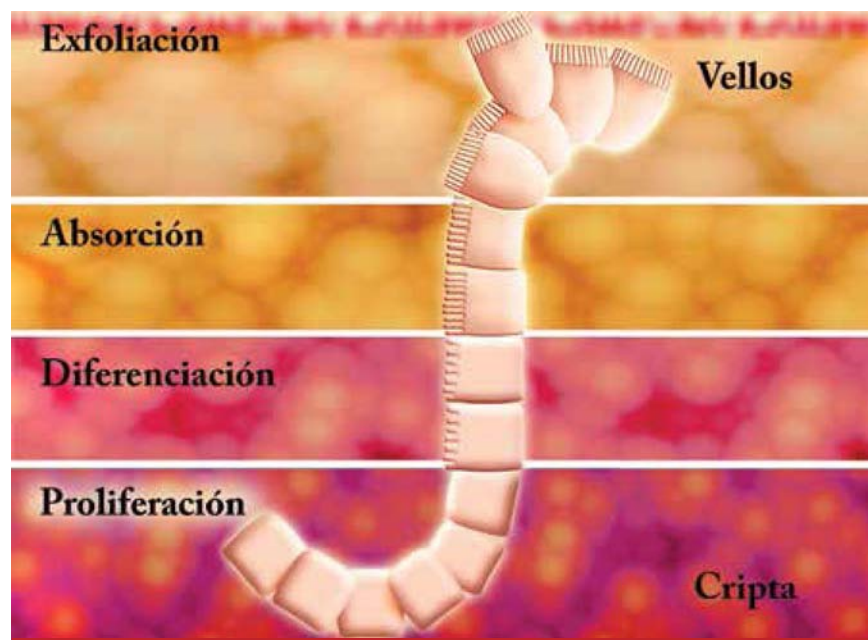


Figura 3-1. Ciclo vital del enterocito duodenal. (Roy C, Enns C. Iron homeostasis: New tales from the crypt. Blood. 2000).

La proteína de la hemocromatosis hereditaria (HFE) se une al receptor de la transferrina en la membrana basolateral y se incorpora a la célula junto con el receptor de la transferrina. Esto hace que ocurra una disminución en la afinidad del receptor de la transferrina con su ligando (la transferrina diférrica), reduciendo así la liberación del hierro del complejo hierro-transferrina. Por lo tanto, la HFE regula y limita la cantidad de hierro absorbido por la vía intestinal. En los casos donde hay mutaciones de la HFE, ocurre sobrecarga de hierro por absorción no controlada desde el intestino.

El hierro unido a la transferrina es transportado a los eritroblastos, donde se une al receptor de la transferrina y entra por endocitosis. Cuando los depósitos de hierro son bajos, disminuye la síntesis de apoferritina y aumenta la síntesis de receptores de transferrina, que se localizan en la membrana del eritrocito. Por lo tanto, el receptor de la transferrina detecta ferropenia aun en los estados inflamatorios agudos que cursan con niveles de ferritina altos que dificultan hacer un diagnóstico de deficiencia de hierro, contando solamente con la concentración de ferritina.

La mayor parte del hierro en el eritrón se une con la protoporfirina para formar la molécula del hemo, que consta de un anillo tetrapirrólico al que se incorpora el hierro por la acción de la enzima ferroquelatasa, la cual se encuentra elevada en el eritrocito en la deficiencia de hierro. El hemo se une con las cadenas de globina α y β para formar la molécula de la hemoglobina. Una vez cumplida la vida media eritrocitaria (120 días), el eritrocito senescente es fagocitado por los macrófagos en el sistema reticuloendotelial. La hemoglobina se rompe, el anillo hemo se escinde y se libera el hierro. Parte de este hierro se almacena como ferritina o hemosiderina, y el resto es transportado fuera de la célula por la ferroportina, para ser posteriormente transportado por la transferrina.

El equilibrio del hierro corporal también lo regula el hepatocito, el cual funge como reservorio, captando hierro del sistema portal y liberando hierro de regreso al plasma. La hepcidina es un péptido con propiedades bactericidas y es un regulador de la absorción del hierro y de su almacenamiento. Se une a la ferroportina, internalizándola y degradándola, impidiendo así la salida del hierro desde las células. Los niveles elevados de hepcidina impiden la absorción de hierro y disminuyen su liberación desde el hepatocito y los macrófagos. La hepcidina se eleva notoriamente en las anemias inflamatorias, y disminuye cuando existe anemia y en la deficiencia de hierro sin anemia. Los niveles de hepcidina son regulados por la hemojuvelina y por la proteína de la hemocromatosis (HFE), pero la forma en que regulan su expresión no se conoce (fig. 3-2).

En la génesis de la deficiencia de hierro y de la anemia por deficiencia de hierro existen diferentes estadios que reflejan los acontecimientos progresivos de depleción de dicho metal. Lo primero que ocurre es una disminución de los depósitos de hierro en la médula ósea, el hígado y el bazo, que se ve reflejado por la concentración de ferritina baja, generalmente por debajo de 15 ng/mL. Posteriormente, la capacidad de fijación del hierro total (TIBC) aumenta y los niveles séricos del hierro descienden. La disminución de la hemoglobina y la microcitosis se observan en los estadios tardíos en el desarrollo de la anemia ferropénica.

La eritropoyesis deficiente de hierro se desarrolla en varios estadios, como se indica en el cuadro 3-1.

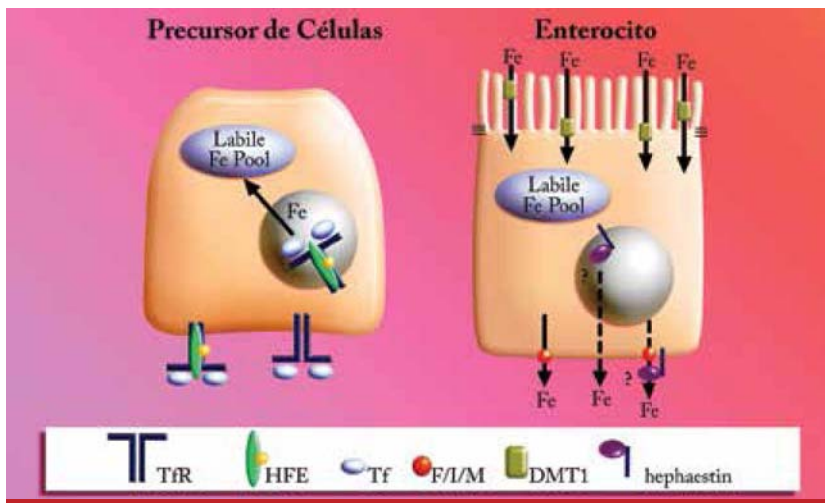


Figura 3-2. Modelo para el establecimiento del sitio de absorción de hierro en la cripta del enterocito. Donde: TfR = receptor de transferrina; HFE = proteína de la hemocromatosis hereditaria; Tf = transferrina; F/I/M = transportador basolateral de hierro ferroportina/lreg1/MTP1; DMT1 = transportador de metal divalente. (Roy C, Enns C. Iron homeostasis: New tales from the crypt. Blood. 2000).

Cuadro 3-1. Estadios de la deficiencia de hierro

Estadio	Manifestación
Prelatente	<ul style="list-style-type: none"> • Depleción de los depósitos de hierro (ferritina baja) • Hierro sérico normal • Hemoglobina normal
Latente	<ul style="list-style-type: none"> • Depleción de los depósitos de hierro (ferritina baja) • Hierro sérico bajo • Hemoglobina normal
Manifiesta	<ul style="list-style-type: none"> • Depleción de los depósitos de hierro (ferritina baja) • Hierro sérico bajo • Hemoglobina baja

EPIDEMIOLOGÍA

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en todo el mundo, aun por encima de la anemia de la enfermedad crónica.

La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en todo el mundo, aun por encima de la anemia de la enfermedad crónica. A nivel mundial, hasta el 50% de los niños menores de 5 años y el 25% de las mujeres adultas tienen deficiencia de hierro. En los países en vías de desarrollo, la anemia ferropénica en la edad pediátrica guarda estrecha relación con la malnutrición; por el contrario, en las mujeres en edad reproductiva la causa más frecuente de deficiencia de hierro y anemia ferropénica son las pérdidas menstruales excesivas. Con cada ciclo menstrual promedio la mujer pierde entre 10 y 15 mg de hierro. En los adultos de ambos géneros el sangrado del tubo digestivo ocupa los primeros lugares como causa de pérdida de hierro y anemia ferropénica. En los países en desarrollo se calcula que el 36% de la población sufre de anemia nutricional, y la prevalencia en escolares y adolescentes de 5 a 14 años es del 21,8%. Los factores que contribuyen a la aparición de la anemia ferropénica en escolares y adolescentes pueden ser el crecimiento rápido, el bajo consumo de hierro en la alimentación y las pérdidas sanguíneas; la deficiencia puede ser unifactorial o multifactorial. Se han encontrado diferentes prevalencias de ferropenia y anemia ferropénica en la edad pediátrica en las poblaciones latinoamericanas (**cuadro 3-2**). En la población adulta mexicana se tienen prevalencias de deficiencia de hierro entre 3,6 y 60%, correspondiendo las cifras más altas a las mujeres embarazadas, y prevalencias de anemia ferropénica entre 0,9 y 27%, igualmente resultando las embarazadas las más afectadas.

Cuadro 3-2. Prevalencia de la deficiencia de hierro y la anemia ferropénica en Latinoamérica

País	Grupo de edad (años)	Anemia (%)	Deficiencia de hierro (%)	Anemia ferropénica (%)
WHO 1995	5-14	46	NE	NE
Cuba	Escolares (6-11)	12,9	NE	NE
Argentina	Adolescentes (12-18)	18	NE	NE
Perú	Adolescentes (12-18)	9,9	NE	NE
Venezuela	7 y 15	13,2	30,5	5,5
Colombia	12-18	5,9	14	2,1
México	Adultos (hombres/mujeres)		3,6/28	0,9/12
México	Adolescentes (12-19) H/M	4,6/11,8	7,9/18,2	NE

NE = no evaluado.

ETIOLOGÍA DE LA DEFICIENCIA DE HIERRO

Con la excepción del desarrollo fetal, en el cual la placenta controla la transferencia del hierro de la madre hacia el feto, el tracto gastrointestinal es el principal sitio de la entrada corporal del hierro. El balance entre la captación del hierro y las pérdidas se mantiene en perfecto equilibrio. Cualquier factor que altere este equilibrio llevará a la deficiencia de hierro. La captación alterada del hierro refleja problemas en el tracto gastrointestinal superior. El sangrado es la principal causa de pérdidas de hierro y puede ocurrir en cualquier sitio a lo largo del aparato digestivo (**cuadro 3-3**).

Captación alterada de hierro desde el tracto gastrointestinal

Pobre biodisponibilidad

El hierro se absorbe principalmente en el duodeno y en el yeyuno superior. La acidez gástrica contribuye a la conversión de las sales de hierro a las formas absorbibles. Muchas plantas producen quelantes fuertes, como los fitatos (polifosfatos orgánicos), que están contenidos en los cereales como el trigo y que alteran la absorción del hierro. Las condiciones que aumentan el pH gástrico impiden su absorción. Cirugías como la vagotomía o hemigastrectomía para la úlcera péptica eran causas frecuentes de deficiencia de hierro, pero en la actualidad el empleo de fármacos bloqueadores de los receptores H₂ constituye una causa habitual de absorción defectuosa de este elemento. La deficiencia de hierro a menudo acompaña y exacerba a la anemia perniciososa. La función alterada de las células parietales reduce la producción del factor intrínseco y, por ende, disminuye la acidez gástrica impidiendo una absorción adecuada del metal.

Inhibición de la absorción del hierro

Tanto el café como el té contienen compuestos que inhiben la absorción del hierro. Los taninos del té constituyen quelantes poderosos que forman complejos estrechos con el hierro iónico y, de esta forma, eluden el aparato de absorción de este elemento. El consumo de té con los alimentos altera la absorción del hierro más marcadamente que cuando se consume entre las comidas. Los quelantes del hierro del café entran a los fluidos corporales, incluyendo la leche materna, lo cual puede exacerbar la deficiencia de hierro neonatal.

Cuadro 3-3. *Causas de deficiencia de hierro*

Mecanismo	Causa	Ejemplo
Captación de hierro alterada	Pobre disponibilidad de hierro Absorción de hierro alterada	Dietas bajas en proteína animal Quelantes del hierro en la dieta anti-H ₂
	Disrupción de la mucosa gastrointestinal Pérdida funcional de intestino	Enfermedad celíaca Enfermedad de Crohn Resección quirúrgica Úlcera péptica
Pérdidas sanguíneas	Sangrado de tracto gastrointestinal	Ingestión de aspirina Divertículos colónicos Malformaciones vasculares colónicas
	Sangrado genitourinario	Cálculos renales Menstruaciones
	Sistema reproductor	Posparto Endometriosis

Disrupción de la mucosa entérica

El esprúe, tanto tropical como no tropical (enfermedad celíaca), puede alterar la absorción del hierro. En esta enfermedad ocurre degeneración del epitelio intestinal e inflamación crónica que llevan a una profunda malabsorción. Algunos pacientes presentan pica o síndrome de Plummer-Vinson por años, antes de diagnosticar la enfermedad celíaca. La leche entera de vaca tiene proteínas que pueden inflamar el epitelio intestinal en los lactantes, conduciendo a una absorción de hierro alterada con una hemorragia de bajo grado asociada. La leche de vaca tiene bajo contenido en hierro (0,5 mg/L) y su absorción es pobre. Adicionalmente, pueden ocurrir sangrados digestivos en estos niños causados por una proteína lábil al calor que lesiona la mucosa intestinal. Otros trastornos alteran la absorción del hierro al producir una disrupción de la mucosa entérica, como en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn), que puede comprometer al yeyuno y el duodeno.

Pérdida de intestino funcional

Cuando se resecan grandes segmentos del intestino, puede haber disrupción de la absorción del hierro. La deficiencia de hierro posquirúrgica se desarrolla lentamente y a veces pasa desapercibida por varios años.

Pérdidas sanguíneas

Pérdidas sanguíneas fisiológicas

El sangrado menstrual es la causa más común de deficiencia de hierro en las mujeres en edad reproductiva. Se considera como hemorragia menstrual promedio 35 mL por ciclo, con un límite superior normal de 80 mL por período. Se han diseñado indicadores visuales de la magnitud del sangrado, como el número de toallas higiénicas o tampones utilizados en cada día del ciclo menstrual. Es importante definir si ocurren sangrados intermenstruales (menometrorragias). Uno de los factores que aumentan la cantidad de sangrado lo constituye la inserción de dispositivos intrauterinos (DIU), y hasta el 13% de las mujeres con DIU desarrollan anemia un año después de haberse insertado el dispositivo intrauterino. Las mujeres posmenopáusicas con anemia ferropénica generalmente requieren la búsqueda de otros sitios de sangrado, principalmente el tubo digestivo.

Defectos estructurales

Las pérdidas sanguíneas debidas a lesiones estructurales son una causa frecuente de deficiencia de hierro. Los divertículos de Meckel son la lesión congénita más frecuente. En los adultos la úlcera péptica es una causa frecuente de sangrado digestivo. La infección por *Helicobacter pylori* se asocia con la enfermedad ácido-péptica y afecta los niveles de hierro y de ferritina. Se ha visto que la infección del antro por *H. pylori* sirve como sitio de secuestro del metal a través de los receptores de membrana bacteriana que capturan y usan el hierro de la lactoferrina humana. Con la erradicación del *H. pylori* se observa una respuesta adecuada tras la terapia con hierro oral. Las hemorroides sangrantes son otra causa frecuente de sangrado gastrointestinal en adultos. Los divertículos colónicos como causa de sangrado son más frecuentes en adultos mayores.

Otros defectos estructurales menos frecuentes son el síndrome de Osler-Weber-Rendu, caracterizado por malformaciones arteriovenosas de los vasos sanguíneos superficiales y cuya manifestación cardinal es la anemia por sangrado crónico. Estos pacientes tienen telangiectasias en orofaringe, cavidad nasal y lengua.

Sangrado uterino disfuncional

El sangrado uterino disfuncional es la causa más frecuente de deficiencia de hierro en las mujeres posmenopáusicas. Casi siempre se acompaña de endometriosis. El sangrado es variable, de manera que algunas mujeres tienen sangrado intenso intermitente y otras cursan con sangrado diario.

Parásitos

La principal causa de sangrado gastrointestinal en el mundo son las infecciones parasitarias. *Necator americanus* y *Ancylostoma duodenale* (uncinarias) son endémicos y pueden ser asintomáticos. El sangrado es microscópico y conduce a grandes pérdidas sanguíneas en semanas a meses.

Situación de México frente a la anemia ferropénica

En México, la dieta contiene alrededor de 6 mg de hierro por 1 000 kcal, pero su biodisponibilidad en la dieta varía considerablemente. En gran parte de la población rural y suburbana de México la dieta básica está constituida por granos y vegetales, en cuyo caso la fuente de hierro tiene que ser transformada para su absorción, y el hierro hemínico está prácticamente ausente de la dieta. Estos factores favorecen el aumento en la prevalencia de la deficiencia de hierro. De la Cruz Góngora y cols. encontraron en una población de 2 447 adolescentes en la encuesta probabilística ENSANUT 2006 que la mediana del consumo de hierro hemo era de 0,26 mg/día y la del hierro no hemo de 10,88 mg/día, valores que estaban por encima de la ingesta recomendada, aunque se encontró que la ingesta de quelantes como los fitatos era de 1 240 mg/día. Se encontró una prevalencia de deficiencia de hierro (estimada por una concentración de ferritina menor de 12 ng/mL) del 18,2 y 7,9% en mujeres y hombres, respectivamente. Los datos más recientes de ENSANUT 2012 muestran una disminución en la prevalencia de la anemia en la población infantil, relacionado muy probablemente con la mejoría en los hábitos alimentarios. En los adolescentes se sigue observando una mayor prevalencia de anemia en las mujeres de 12 años (7,7% contra 3,6%), posiblemente explicado por el inicio de los ciclos menstruales que favorecen la depleción de los depósitos de hierro. En los adultos, la prevalencia de anemia sigue siendo más alta en las mujeres embarazadas (17,9% contra 11,6%), lo cual indica que se debe mejorar el control del embarazo garantizando una adecuada suplementación de hierro y ácido fólico. En la población mayor de 60 años, la prevalencia de anemia es mayor en los hombres (17,8% contra 15,4%).

En México, la deficiencia y la anemia por deficiencia de hierro en el adulto se presentan más frecuentemente por hemorragia crónica, y en los varones adultos es generalmente secundaria a várices esofágicas y neoplasias de tubo digestivo. En las mujeres la causa más frecuente es el sangrado ginecológico. Entre los medicamentos que más se asocian con hemorragia gastrointestinal se tienen a los AINE, la aspirina, los cumarínicos y los glucocorticoides. En cuanto a las neoplasias del tubo digestivo, la anemia ferropénica puede ser el primer signo de su presencia.

Embarazo, recién nacido y lactancia

Durante el embarazo se pierden casi 1 200 mg de hierro, comprendiendo 270 mg en el feto, 90 mg en la placenta, 450 mg en la expansión eritrocitaria materna y 230 mg en las pérdidas basales, por lo que los requerimientos se elevan notoriamente, dejando a la embarazada susceptible a desarrollar anemia ferropénica si no recibe suplementación. Durante la lactancia, la mujer pierde de 0,5 a 1 mg/día de hierro. Con la pérdida sanguínea asociada al parto se reducen aún más las reservas, favoreciendo la deficiencia de hierro. Con la lactancia se secreta hierro en la leche materna, por lo que resulta muy probable que si una mujer que está lactando no recibe suplementación con hierro desarrollará una deficiencia de este metal. La deficiencia de hierro durante el embarazo es un factor de riesgo para parto prematuro y bajo peso al nacimiento. Los requerimientos fisiológicos en la segunda mitad de la gestación no pueden ser completamente cubiertos con el hierro de la dieta, a menos que las reservas sean de alrededor de 500 mg. De ahí la importancia de suplementar con hierro a las embarazadas, para reducir la prevalencia de su deficiencia en recién nacidos. En los lactantes, el hierro corporal total al nacimiento depende del peso al nacer y de la concentración de la hemoglobina. Los niños nacidos antes de término y los que experimentan sangrado perinatal son muy susceptibles a desarrollar anemia ferropénica de forma temprana.

Durante el embarazo se pierden casi 1 200 mg de hierro, comprendiendo 270 mg en el feto, 90 mg en la placenta, 450 mg en la expansión eritrocitaria materna y 230 mg en las pérdidas basales, por lo que los requerimientos se elevan notoriamente, dejando a la embarazada susceptible a desarrollar anemia ferropénica si no recibe suplementación.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Deficiencia de hierro durante la niñez

La anemia ferropénica en neonatos es muy rara, ya que la placenta le proporciona al feto el hierro necesario para una adecuada hematopoyesis. Excepto en los neonatos nacidos de madres con deficiencia de hierro marcada, la placenta aporta la cantidad necesaria para mantener la hemoglobina en valores normales. Cuando hay depósitos bajos o ausentes de hierro, no se observa el aumento esperado de la hemoglobina después del nacimiento. El primer signo de depósitos de hierro ausentes lo constituye una caída mayor de la esperada en la hemoglobina durante las primeras 6 a 8 semanas de vida. En algunos niños cuyos depósitos no están tan bajos, la anemia puede manifestarse hasta la niñez temprana. Otros manifiestan la anemia hasta que ocurre la fase acelerada del crecimiento (“estirón”). En las adolescentes, este cambio del crecimiento, junto con el inicio de las menstruaciones, favorece la aparición de la anemia ferropénica. Los niños con deficiencia marcada se quejan de fatiga con pequeños esfuerzos. Las manifestaciones graves de deficiencia de hierro, como coiloniquia o glositis, no son frecuentes pero pueden ocurrir en casos de ferropenia de larga duración.

Dentro de los efectos cognitivos de la deficiencia de hierro se incluye una disminución en la capacidad de atención y concentración, con el consecuente bajo rendimiento escolar como efectos extrahematopoyéticos de la deficiencia de este metal, por lo que resulta claro que la deficiencia de hierro puede afectar el desarrollo físico (crecimiento) e intelectual de los niños.

Deficiencia de hierro en adultos

Los adultos tienden a consultar más rápidamente que los niños cuando padecen de anemia ferropénica. Entre los síntomas más frecuentes se cuentan disnea, fatiga y letargia. Estos síntomas no son específicos de la deficiencia de hierro y pueden verse en otros estados carenciales.

Los adultos tienden a consultar más rápidamente que los niños cuando padecen de anemia ferropénica. Entre los síntomas más frecuentes se cuentan disnea, fatiga y letargia. Estos síntomas no son específicos de la deficiencia de hierro y pueden verse en otros estados carenciales. Como la deficiencia de hierro en adultos se asocia casi invariablemente a pérdidas sanguíneas, se debe indagar acerca de la presencia de evacuaciones melénicas que orienten hacia un sangrado digestivo alto. Se deben buscar síntomas asociados con enfermedad ácido-péptica, como dolor epigástrico, pirosis y saciedad posprandial. Adicionalmente, los pacientes con historia de diarrea crónica y dolor abdominal pueden tener como causa de su ferropenia la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (enfermedad de Crohn), que en ocasiones se asocia a síntomas sistémicos (pérdida de peso, fiebre).

La rectorragia sugiere un sangrado del tubo digestivo bajo, y las hemorroides pueden ser la etiología subyacente, aunque siempre es necesario estudiar a fondo a estos pacientes para descartar la presencia de una malignidad colorrectal. Algunos pacientes presentan dolor en la lengua y en la boca secundario a glositis y queilitis angular por ferropenia. La coiloniquia sugiere deficiencia de hierro, pues el lecho ungueal requiere hierro para generar queratina; por lo tanto, los pacientes deficientes de hierro pueden tener una estructura ungueal débil que se torna cóncava tras la presión durante las actividades de la vida diaria. Como hay bloqueo de la formación de queratina en los folículos pilosos, dichos pacientes tendrán cabello frágil, quebradizo. Ocurre además una disminución de la producción de cabello. Las escleróticas azules se asocian a deficiencias de hierro graves y ocurren por adelgazamiento del epitelio, lo cual resalta la coloración azulada de la superficie subepitelial de la esclera; además, el bajo contenido de oxígeno asociado a la anemia magnifica el color azul de estas. Algunos pacientes pueden quejarse de disfagia asociada a la deficiencia grave de hierro, misma que puede deberse al síndrome de Plummer-Vinson, que se vincula al desarrollo de anillos poscricoides que condicionan una constricción esofágica. La pica ocurre de forma variable en los pacientes con ferropenia. Generalmente se caracteriza por el consumo de sustancias como almidón, hielo (pagofagia) y tierra.

Frotis de sangre periférica

El frotis de sangre periférica es un instrumento valioso en la diferenciación de los estados asociados a deficiencias nutricionales y permite orientar o sugerir una etiología en especial, e incluso puede sugerir estados de deficiencias mixtas (déficit de folatos o vitamina B12 junto con deficiencia de hierro). La deficiencia de hierro produce eritrocitos microcíticos e hipocrómicos, con la palidez central abarcando hasta el 90% del diámetro de la célula. El ancho de distribución eritrocitaria (RDW, de *red cell distribution width*) está aumentado. En estados avanzados de deficiencia de hierro se ven eritrocitos de formas bizarras, incluyendo células en forma de lápiz o de cigarro. La ferropenia es una causa de trombocitosis y el observar un aumento del número de plaquetas en el frotis apoya el diagnóstico.

PRUEBAS DE LABORATORIO

Citometría hemática

La deficiencia de hierro disminuye marcadamente el volumen corpuscular medio (VCM). Generalmente, el VCM se encuentra en el rango de 60 a 70 fL, y valores menores sugieren talasemia. En estos casos la determinación de la ferritina sérica sirve para confirmar el diagnóstico de ferropenia o sugerir la posibilidad de una talasemia. El tamaño de la célula y la hemoglobina media de la célula definen la concentración de hemoglobina corpuscular media (CHCM), la cual estará baja pues la ferropenia disminuye el contenido de hemoglobina celular de forma más importante que la disminución del tamaño de la célula.

Medición de hierro medular

La ausencia de depósitos de hierro en el aspirado de médula ósea es el patrón de referencia para el diagnóstico de deficiencia de hierro, y actualmente tiene poca utilidad como herramienta diagnóstica debido a que es un procedimiento incómodo e invasivo.

Cuadro 3-4. Valores normales de hierro sérico y saturación de transferrina

Valores normales	Hombres:	75-175 µg/dL
	Mujeres:	65-165 µg/dL
	Niños:	50-120 µg/dL
	Recién nacidos:	100-250 µg/dL
Saturación de transferrina	Hombres:	10-50%
	Mujeres:	15-50%

Perfil de hierro

El hierro sérico es un pobre indicador de los depósitos de hierro y se encuentra bajo o normal en la deficiencia de hierro. Este valor tiene variación diurna, presentando valores más altos al final del día. La capacidad de fijación de hierro total (TIBC) refleja la máxima cantidad de hierro que la transferrina puede unir, y usualmente está elevada o en el rango superior de lo normal en los estados de deficiencia de hierro. La saturación de hierro (relación de hierro sérico a TIBC) normalmente varía entre 20 y 50%, y en la deficiencia de hierro suele estar baja (< 10%) (**cuadro 3-4**). Una ferritina sérica menor de 12 ng/mL es diagnóstica de deficiencia de hierro. En procesos inflamatorios (p. ej., artritis reumatoide), cuando coexiste deficiencia de hierro, la concentración de ferritina puede ser normal; sin embargo, es raro que sea mayor de 50 ng/mL (**cuadro 3-5**).

Otros marcadores de deficiencia de hierro

La protoporfirina cinc del eritrocito está elevada en la intoxicación por plomo y en la deficiencia de hierro, pues los niveles aumentan con la disrupción de la síntesis de hemo. Este examen tiene poca especificidad pero alta sensibilidad. La medición del receptor soluble de la transferrina (sTfR) está elevada en pacientes con deficiencia de hierro y es normal en la anemia de la enfermedad crónica.

TRATAMIENTO

Suplementación con hierro oral

La administración del hierro por vía oral es la forma óptima para la corrección de la deficiencia de hierro. En los estados de deficiencia se aumenta la absorción del hierro hasta 4 a 6 mg/día. Sin embargo, esta cantidad es insuficiente para cubrir el déficit total de hierro, que se estima en 2 a 4 g en la deficiencia grave.

De hecho, el contenido de hierro de las tabletas, que promedia los 50 mg, excede la capacidad de absorción gastrointestinal, por lo que usar más de una tableta al día en teoría podría aumentar los efectos adversos sin mejorar su absorción. La coloración oscura de las heces asociada al consumo de hierro oral de hecho depende del hierro no absorbido.

Dentro de las formulaciones usadas, el sulfato ferroso proporciona entre 65 y 80 mg de hierro elemental por tableta. Como ventaja está su bajo costo, pero tiene efectos adversos frecuentes como pobre

La administración del hierro por vía oral es la forma óptima para la corrección de la deficiencia de hierro. En los estados de deficiencia se aumenta la absorción del hierro hasta 4 a 6 mg/día. Sin embargo, esta cantidad es insuficiente para cubrir el déficit total de hierro, que se estima en 2 a 4 g en la deficiencia grave.

Cuadro 3-5. Valores normales de la ferritina en suero

Hierro sérico	Hombres:	18-270 ng/mL o µg/L
	Mujeres:	18-160 ng/mL o µg/L
	Niños:	7-140 ng/mL o µg/L
	Recién nacidos:	25-200 ng/mL o µg/L
Significado	La ferritina sérica refleja los almacenes corporales de hierro y se corresponde con el hierro corporal total a razón de 1 µg = 10 mg de hierro almacenado	

tolerancia gastrointestinal. El gluconato ferroso y el fumarato ferroso son buenas alternativas, con un costo similar al del sulfato ferroso y buena tolerancia en general.

Otra formulación de reemplazo de hierro es el complejo de hierro-polisacárido, que tiene hierro iónico en un complejo coordinado con grupos de oxígeno polar en el polisacárido. Este hierro polisacárido tiene microesferas bien hidratadas que permanecen en solución en un amplio rango de pH. Es muy bien tolerado, inclusive mejor que el sulfato ferroso, aunque su principal desventaja es un costo más elevado. Múltiples estudios han cuestionado su eficacia al compararlo con el sulfato ferroso o con el fumarato ferroso, y se ha sugerido que es mejor y más económico el emplear estas últimas presentaciones junto con un medicamento que mejore la tolerancia gastrointestinal, como un inhibidor de la bomba de protones.

El hierro carbonil es una formulación que proporciona el hierro en una forma no iónica como parte de un complejo macromolecular, es bien tolerado, aun en grandes dosis, y tiene un contenido de hierro del 98%. Tiene forma esférica de 2 μm , lo que lo hace significativamente más pequeño que las otras formulaciones, y es una presentación muy bien tolerada.

El mecanismo de captación gastrointestinal tiene mayor avidez por el hierro iónico Fe (III) que por el hierro ferroso Fe (II); por lo tanto, los componentes oxidantes que convierten el hierro ferroso a férrico aumentan su absorción gastrointestinal. Las sales de hierro se absorben mejor cuando se toman con el estómago vacío a primera hora de la mañana, cuando el pH es más bajo. Cuando hay sospecha de falla al tratamiento oral, se debe verificar primero que el paciente tenga una adecuada adherencia, pues los efectos adversos gastrointestinales son causa frecuente de mala adherencia a la terapia con hierro oral.

El ácido ascórbico es un quelante débil del hierro que previene la formación de sales de hierro insolubles en el tracto gastrointestinal, manteniendo el hierro en una forma soluble que es fácilmente absorbida. Se recomienda tomar las tabletas del hierro en conjunto con ácido ascórbico para estimular su absorción gastrointestinal, y si este es el caso, se prefiere tomarlas en la noche, momento en el cual hay una reducción en la motilidad gastrointestinal que aumenta el tiempo de permanencia del hierro en la porción superior del intestino, ayudando a su absorción con una mejor tolerancia.

El hecho de cambiar la formulación de hierro o el usarlo de noche junto con ácido ascórbico resuelve muchos de los inconvenientes relacionados con la pobre tolerancia del paciente. El hemo es la forma de hierro que más fácilmente se absorbe y su absorción no depende del mecanismo para la captación del hierro iónico; por lo tanto, no se ve afectado por los límites diarios de absorción férrica observado con las sales de hierro. Las carnes rojas son la fuente más abundante de hierro hemo de la dieta, pero desafortunadamente la carne a veces no es una opción, ya sea por preferencias en la dieta o por razones económicas.

Suplementación parenteral de hierro

El reemplazo del hierro de forma parenteral permite superar el problema de la capacidad limitada de absorción del hierro a nivel gastrointestinal. Las formulaciones parenterales pueden corregir rápidamente las deficiencias extremadamente graves de hierro. El hierro parenteral es la única opción disponible para corregir los déficits de hierro en personas que carecen de la función del intestino delgado por enfermedad o resección quirúrgica. Dicha presentación se puede usar de forma intravenosa o intramuscular.

Las dos clases más comunes usadas para reemplazo parenteral son el hierro dextrán y una variedad de formulaciones donde las interacciones polares con los grupos de oxígeno en los componentes de sacarato estabilizan al hierro iónico. Cada clase tiene sus ventajas y desventajas. El hierro dextrán fue la primera formulación disponible para reposición de hierro de forma parenteral; se puede administrar vía intravenosa en dosis de hasta 6 g en una sola aplicación, además de su bajo costo. Se necesita aplicar una dosis de prueba para descartar posibles reacciones anafilácticas con la infusión terapéutica. Sin embargo, el riesgo de anafilaxis con el hierro dextrán es bajo, contrario a la creencia general (menor del 1%). En caso de usar la vía intramuscular para aplicar el hierro dextrán, no se debe exceder la dosis de 1 g por aplicación. Se pueden presentar áreas de decoloración en el sitio de aplicación del hierro que pueden persistir por años, por lo que se debe utilizar la técnica en zeta en el cuadrante superior y externo de los glúteos. El dolor en el sitio de la inyección es un efecto frecuente y también se ha descrito la aparición de sarcomas de tejidos blandos. Los problemas sistémicos más frecuentes al usar el hierro dextrán parenteral incluyen fiebre, mialgias y artralgias hasta 12 a 24 horas posteriores a su administración. Estas ocurren hasta en el 20% de los casos y pueden ser controladas con esteroides parenterales. El hierro dextrán es una mezcla de hierro y dextrán que las células reticuloendoteliales depuran de la circulación con una vida media de 2 días. La maquinaria celular del macrófago libera el hierro del polímero dextrán y lo coloca dentro de la transferrina circulante. El hierro transferrina puede entonces ser usado para la eritropoyesis, pues la variante dextrán no proporciona la cantidad necesaria para la eritropoyesis. El hierro dextrán se puede detectar en la circulación con las pruebas de laboratorio de rutina, dando como resultado una saturación de transferrina en exceso de 100%,

haciendo que los niveles de hierro sérico pierdan valor por un par de semanas tras el uso del medicamento. En Europa se ha usado por varias décadas el hierro dextrán de forma parenteral con pocos efectos adversos.

Con el hierro sacarato el problema principal es la limitada cantidad de hierro que puede ser administrada intravenosamente durante una sesión única, que generalmente es de 250 mg, impidiendo así la corrección de una deficiencia grave de hierro con una sola administración. Las ventajas del hierro sacarato y del hierro gluconato incluyen la baja incidencia de anafilaxia, sin haberse reportado casos fatales. Dentro de las desventajas se tiene su costo y la incapacidad de corregir el déficit con una sola infusión.

La fórmula clásica para calcular la dosis de hierro intravenoso (fórmula de Ganzoni) se expresa así:

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = \text{peso (kg)} \times [(\text{Hemoglobina ideal (g/dL)} - \text{Hemoglobina actual})] \times 2,4 + 500$$

Se estima un incremento de 1 g/dL en la hemoglobina por cada 200 mg de hierro administrado. Se observa efecto sobre la eritropoyesis a partir del séptimo a décimo día y un aumento de la hemoglobina de 2 g/dL en 2-4 semanas. Como pauta básica podemos usar el hierro sacarato diluyendo 100-200 mg en 100-250 cc de suero fisiológico para pasarlo en 30 minutos, con una dosis máxima de 600 mg/semana. Resulta necesario administrar una pequeña dosis inicial de prueba para descartar el desarrollo de reacciones anafilácticas. Se han usado dosis altas de hierro sacarato aplicándolo en dosis de 500 mg por día, diluido en 250 cc de suero fisiológico para pasarlo en 3 horas, por dos dosis.

El hierro dextrán es el único producto de hierro parenteral que puede administrarse por vía intramuscular. Sin embargo, el dolor en el sitio de la inyección, la tinción de la piel y su movilización y absorción impredecibles hacen que cada vez se use menos esta vía.

Evaluación de la respuesta

Como dato de adecuada respuesta a la terapia de reemplazo de hierro debe observarse reticulocitosis tras 4 a 7 días de haber iniciado la reposición. La concentración de la hemoglobina del reticulocito (HCr) como marcador temprano de la deficiencia de hierro puede ser de utilidad, ya que se observa una rápida normalización de su valor que coincide con la respuesta al tratamiento. Con el hierro parenteral se puede observar una respuesta en el nivel de hemoglobina después de 1 a 2 semanas de tratamiento, aunque algunos pacientes pueden tardarse varias semanas para alcanzar respuesta. Se observa un aumento del nivel de hemoglobina en las primeras 4 semanas del inicio del hierro oral; para corregir la anemia, se pueden necesitar entre 4 y 6 meses de su ingestión con estricto apego y debe continuarse por varios meses para poder reponer los depósitos tisulares. Se puede usar la determinación de ferritina sérica como indicador del estado de los depósitos de hierro y orientarnos sobre la duración del tratamiento.

DEFICIENCIA GENÉTICA DE HIERRO

Esta variante se encuentra representada por la anemia por deficiencia de hierro refractaria, trastorno autosómico recesivo debido a mutaciones del gen *TMPRSS6*, el cual codifica la enzima matriptasa-2. Dichas mutaciones dan lugar a una elevación crónica de los niveles de hepcidina plasmática, por lo tanto alterando la absorción duodenal de hierro y la liberación de hierro desde el bazo. Esta patología se caracteriza por una anemia microcítica grave con una saturación de transferrina muy baja y una ferritina plasmática normal o alta. Los niveles de hepcidina están “anormalmente normales” o elevados, ya que la respuesta fisiológica esperada debería ser una hepcidina baja. La anemia es más pronunciada en los niños que en los adultos. La suplementación con hierro es ineficaz y el uso del hierro parenteral solo produce mejoría parcial, pues el proceso de reciclaje del hierro por los macrófagos se ve obstaculizado por la deficiencia de la ferroportina, que a su vez es producto de los niveles incrementados de hepcidina. El uso de agentes que bloqueen la hepcidina es un área importante de investigación en este padecimiento.

CONCLUSIONES

- La anemia por deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en el mundo y es una patología relativamente fácil de diagnosticar y tratar.
- Es importante reconocer sus manifestaciones clínicas para tratar la causa de base que genera dicho padecimiento, a fin de evitar su cronicidad y difícil control.
- El tratamiento debe ser individualizado para su adecuada resolución.

PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. Es un signo temprano en la deficiencia de hierro y puede ser de valor en el diagnóstico diferencial con respecto a otras entidades clínicas:
 - a. Anisocitosis
 - b. Poiquilocitosis
 - c. Microcitosis
2. ¿Cuál es el primer índice hematológico que se altera en una anemia por deficiencia de hierro?
 - a. Ferritina
 - b. VCM
 - c. HCM
3. En México, la anemia por deficiencia de hierro se presenta más frecuentemente por:
 - a. Desnutrición
 - b. Hemorragia crónica
 - c. Pica
4. ¿Cuál es la primera opción para la administración de hierro?
 - a. Vía parenteral
 - b. Vía oral
 - c. Vía intramuscular
5. En la anemia asociada a parasitosis, es frecuente encontrar:
 - a. Linfocitosis
 - b. Linfopenia
 - c. Eosinofilia

BIBLIOGRAFÍA

- Agudelo G, Cardona O, Posada M. Prevalencia de anemia ferropénica en escolares y adolescentes, Medellín, Colombia, 1999. *Rev Panam Salud Publica/Pan Am J Public Health*. 2002; 13(6).
- Auerbach M, Witt D, Toler W, Fierstein M, Lerner R, Ballard H. Clinical use of the total dose intravenous infusion of iron dextran. *J Lab Clin Med*. 1988; 111: 566-570.
- Bridges K, Pearson H. Iron deficiency. En: Bridges K, Pearson H. *Anemias and other red cell disorders*. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 99-120.
- Brittenham G. Disorders of iron metabolism: Iron deficiency and overload. En: Hoffman R, Benz E, Shattil S. *Hematology. Basic principles and practice*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier; 2005. p. 481-487.
- Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficient-anemia. *Best Pract Res Clin Hematol*. 2005; 18: 319-32.
- Corazza G, Valentini R, Andreani M, et al. Subclinical coeliac disease is a frequent cause of iron-deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol*. 1995; 30: 153-156.
- Creed-Kanashiro HM, Uribe TG, Bartolini RM, Fukumoto MN, López TT, Zabaleta NM, et al. Improving dietary intake to prevent anemia in adolescent girls through community kitchens in a periurban population of Lima, Peru. *J Nutr*. 2000; 130: 459S-461S.
- De la Cruz-Góngora V, Gaona B, Villalpando S, et al. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Pública Méx*. 2012; 54 (2): 135-145.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012. Resultados Nacionales. Instituto Nacional de Salud Pública. México: SSA; 2013.
- Gambling L, Lang C, McArdle HJ. Fetal regulation of iron transport during pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 2011.
- Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood*. 2003; 102: 783-8.
- Ganzoni AM. Intravenous iron-dextran: Therapeutic and experimental possibilities. *Schweiz Med Wochenschr*. 1970; 100: 301-3.

- Gillooly M, Bothwell T, Charlton R, et al. Factors affecting the absorption of iron from cereals. *Br J Nutr.* 1984; 51: 37-46.
- González-Llano O. Anemia ferropénica. En: Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. *Hematología. La sangre y sus enfermedades.* 3a ed. McGraw-Hill; 2012. p. 22-25.
- Gracia B, Pradilla A. Hemoglobina y ferritina en la población escolar de nivel socioeconómico bajo. Cali: Universidad del Valle, Secretaría de Salud de Cali; 2000.
- Hungerford D Jr, Linder M. Interactions of pH and ascorbate in intestinal iron absorption. *J Nutr.* 1983; 113: 2615-2622.
- Kanakakorn K, Cavill I, Jacobs A. The metabolism of intravenously administered iron-dextran. *Br J Haematol.* 1973; 25: 637-643.
- Layrisse M, Chávez JF, Castellano MH, Bosch V, Tropper E, Bastardo B, et al. Early response to the effect of iron fortification in the Venezuelan population. *Am J Clin Nutr.* 1996; 64: 903-907.
- Lozoff B, Jiménez E, Wolf A. Long-term developmental outcome of infants with iron deficiency. *N Engl J Med.* 1991; 325: 687-694.
- Mahlknecht U, Weidmann E, Seipelt G. The irreplaceable image: Black tea delays recovery from iron-deficiency anemia. *Haematologica.* 2001; 86: 559.
- Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long-standing iron deficiency anaemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 617-622.
- Mast AE, Blinder MA, Lu Q, Flax S, Dietzen DJ. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood.* 2002; 99(4): 1489-1491.
- Mora JO, Mora OL. Deficiencias de micronutrientes en América Latina y el Caribe: Anemia ferropriva. Washington, D.C.: Organización Panamericana de la Salud, Agencia de las Naciones Unidas para el Desarrollo, Roche Regional América Latina, Opportunities for Micronutrient Interventions Project (OMNI); 1998.
- O'Donnell MA, Carmuega SE, Durán P. Preventing iron deficiency in infants and preschool children in Argentina. *Nutr Rev.* 1997; 55: 189-194.
- Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación, Organización Mundial de la Salud. Necesidades de vitamina A, hierro, folatos y vitamina B12: Informe de una consulta mixta FAO/OMS de expertos. Roma: FAO; 1991.
- Osaki T, Ueta E, Arisawa K, Kitamura Y, Matsugi N. The pathophysiology of glossal pain in patients with iron deficiency and anemia. *Am J Med Sci.* 1999; 318: 324-329.
- Pérez-Exposito AB. Anemia y deficiencia de micronutrientes en mujeres mexicanas de 12-49 años de edad (tesis de maestría). Madrid: Instituto de Salud Pública Carlos III; 2001.
- Piedras-Ríos J, Córdova-Caballero M, Álvarez-Hernández X. Utilidad de algunos parámetros hematológicos en el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro en niños y mujeres. *Bol Med Hosp Infant Méx.* 1981; 38: 911-922.
- Pritchard D, Quinnell R, Moustafa M, et al. Hookworm (*Necator americanus*) infection and storage iron depletion. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1991; 85: 235-238.
- Rodríguez JG, Cabrera HA, Calderón VM, Rodríguez SA, Romero IMC, Sánchez EM. Alimentación y anemia en un grupo de escolares de primaria. *Rev Cub Aliment Nut.* 1997; 11: 26-34.
- Ruiz-Argüelles GJ. Ineffectiveness of oral iron hydroxide polymaltose in iron-deficiency anemia. *Hematology.* 2007; 12(3): 255-256.
- Ruiz-Argüelles GJ. Iron deficiency anemia in low and middle income countries. *Blood* 2013; 122: 2289.
- Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol.* 2004; 76: 74-8.
- Umbriet J. Iron deficiency: A concise review. *Am J Hematol.* 2005; 78: 225-31.
- United Nations Children's Fund, World Health Organization. Joint Committee on Health Policy: World summit for children. Geneva: WHO; 1995.
- Uzel C, Conrad M. Absorption of heme iron. *Semin Hematol.* 1998; 35: 27-34.
- Van Wyck D, Cavallo G, Spinowitz B, et al. Safety and efficacy of iron sucrose in patients sensitive to iron dextran: North American clinical trial. *Am J Kidney Dis.* 2000; 36: 88-97.
- Zumberg M, Leissinger C. Acquired underproduction anemias. American Society of Hematology Self Assessment Program. 3rd edition. Washington, D.C.: ASH; 2007. p. 79 -83.

RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS DE AUTOEVALUACIÓN

1. a
2. c
3. b
4. b
5. c

