

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE MEDICINA



Análisis de la evidencia científica actual sobre el diagnóstico y tratamiento de las anemias nutricionales: ferropriva por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 para la identificación de las mejores prácticas clínicas en el abordaje médico integral de estas condiciones en el contexto de la salud costarricense (2017 a 2023).

Nombre del sustentante:

Cinthia Yajaira Segura Quirós

Tutor:

Dr. Walter Cartín Sánchez, MQC Especialista en Hematología

Año

2023

Modalidad de tesis para optar por el grado de Licenciatura en Medicina

I Resumen

Las anemias son un importante problema de salud pública que significa una considerable inversión de recursos humanos y económicos para los sistemas de salud. Las anemias nutricionales son particularmente comunes en países en desarrollo, como Costa Rica, y pueden afectar a diversos grupos poblacionales en riesgo, entre ellos niños, mujeres embarazadas y adultos mayores. Estas condiciones pueden ocasionar secuelas cognitivas significativas, inclusive irreversibles, por lo que su detección precisa y temprana es sumamente importante. Existen diversas herramientas diagnósticas que contribuyen al diagnóstico de las deficiencias y anemias nutricionales y que, de ser utilizadas adecuadamente, permiten que se administre el tratamiento de manera oportuna. Sin embargo, en Costa Rica las guías para el diagnóstico y tratamiento no se encuentran actualizadas o no se han adaptado a los recursos nacionales.

Con el objetivo de responder a esta necesidad, se realizó una exhaustiva revisión bibliográfica para examinar la evidencia científica actual sobre el diagnóstico y tratamiento de las anemias nutricionales, con un enfoque cualitativo de alcance descriptivo, siguiendo la clasificación de Hernández Samperi, mediante la cual se identificaron y describieron una serie de variables a través de una revisión sistemática de la bibliografía existente, sin recurrir a métodos estadísticos.

Como parte de este trabajo, se incluyó una descripción de las características fisiopatológicas de las anemias ferropriva, por deficiencia de vitamina B12 y por deficiencia de ácido fólico. Además, se detallaron síntomas y signos relevantes para cada tipo de anemia en estudio, especificando hallazgos importantes dentro de la historia clínica y examen físico. En cuanto a lo referente al diagnóstico, se expusieron las diferentes herramientas existentes y se analizó su utilización, dentro del contexto nacional e internacional, incluyendo las guías internacionales más actuales. Lo anterior se hizo con el fin de identificar las mejores prácticas clínicas que orienten un abordaje médico integral de esta condición en el contexto del sistema de salud costarricense.

A partir de los hallazgos en la literatura presentados en detalle en el presente trabajo, se realizó una propuesta de algoritmo diagnóstico que busca adaptarse a las respectivas herramientas diagnósticas disponibles en nuestro país. Adicionalmente, se expusieron las

diferentes alternativas de tratamiento para estas anemias. Se concluyó que Costa Rica cuenta con tratamiento farmacológico de primera línea y buena tolerancia y diferentes presentaciones tanto a nivel privado como institucional para ambas anemias.

II Agradecimientos

Agradezco enormemente a Dios, guía de mi vida y de cada uno de mis proyectos.

A mi tutor, el Dr. Walter Cartín Sánchez, por su acompañamiento en todo el proceso de esta tesis.

A la Dra. Alyssa Barrantes Chaverri, por toda su colaboración y apoyo.

A la Escuela de Medicina de la Universidad Internacional de las Américas.

III Dedicatoria

Todo este esfuerzo está dedicado de corazón y con orgullo a mi madre, la Sra. Jeannette Segura Quirós, dueña de mi amor y respeto.

A mi padre Juan, mis hermanos y sobrinos, que esto sirva de ejemplo que con esfuerzo, dedicación y de la mano de Dios todo es posible.

IV Tabla de contenidos

II AGRADECIMIENTOS.....	4
III DEDICATORIA.....	5
IV TABLA DE CONTENIDOS.....	6
V LISTA DE TABLAS.....	8
VI LISTA DE FIGURAS	9
VII. LISTA DE ABREVIATURAS.....	10
CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN	13
1.2 Planteamiento del problema.....	15
1.3 Objetivos.....	17
1.3.1 Objetivo general.....	17
1.3.2 Objetivos específicos.....	17
1.4 Justificación.....	18
1.5 Antecedentes.....	20
1.5.1 Antecedentes históricos.....	20
1.5.2 Antecedentes internacionales.....	21
1.5.3 Antecedentes nacionales.....	23
CAPÍTULO II– MARCO TEÓRICO.....	26
2.1 Nutrición.....	27
2.2 Anemia.....	28
2.3 Etiología de las anemias nutricionales.....	29
2.3.1 Etiología de la anemia por deficiencia de hierro.....	29
2.3.1.1 Mecanismo de absorción del hierro.....	29
2.3.1.2 Requerimiento de Hierro.....	30
2.3.2 Etiología de anemia por deficiencia de vitamina B12.....	33
2.3.2.1 Requerimiento de vitamina B12.....	34
2.3.3 Etiología de la anemia por deficiencia de ácido fólico.....	34
2.3.3.1 Requerimiento de folato.....	35
2.4 Fisiopatología.....	35
2.4.1 Fisiopatología de anemia por deficiencia de vitamina B12.....	35
2.4.2 Fisiopatología de anemia por deficiencia de ácido fólico.....	36
CAPÍTULO III- METODOLOGÍA.....	37
3.1 Tipo de Investigación.....	38
3.2 Fuentes de información.....	38
3.3 Criterios de búsqueda.....	38
3.4 Análisis de la información.....	41
3.5 Clasificación de la información según niveles de evidencia.....	43
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	44
4.1 Fisiopatología de la anemia.....	45
4.1.2 Síndrome anémico (SA).....	46
4.2 Propuesta diagnóstica.....	56
4.2.1 Tamizaje por deficiencia de hierro y anemia ferropriva.....	56
4.2.1.2 Historia clínica y examen físico.....	66

4.2.1.2.3 Propuesta para realizar una historia clínica dirigida para la deficiencia de hierro.....	69
4.2.1.2.4 Propuesta para realizar una historia clínica dirigida para la anemia megaloblástica.....	74
4.2.1.3 Exámenes de laboratorio para la anemia por deficiencia de hierro.....	78
4.2.1.3.1 Ferritina sérica.....	82
4.2.1.3.2 Transferrina.....	82
4.2.1.3.3 Receptor soluble de transferrina (STfR1).....	82
4.2.1.3.4. La relación [sTfR/log ₁₀ ferritina].....	83
4.2.1.3.5 Capacidad de Fijación del Hierro (CTfh).....	84
4.2.1.3.6 Índice de saturación (IST).....	84
4.2.1.3.6 Hemoglobina (Hb).....	84
4.2.1.3.7 Reticulocitos.....	86
4.2.1.3.7.1 Hemoglobina reticulocitaria.....	87
4.2.1.3.8 Índices hematimétricos.....	87
2.1.3.9 Otros.....	88
4.2.2 Tamizaje por anemia megaloblástica.....	88
4.2.2.1 Historia clínica y examen físico.....	89
4.2.2.2 Exámenes de laboratorio para la anemia megaloblástica.....	90
4.2.2.2.1 Hemograma y frotis de sangre periférica.....	90
4.2.2.2.2 Médula ósea.....	91
4.2.2.2.3 Lactato deshidrogenasa sérica.....	92
4.2.2.2.4 Bilirrubina.....	93
4.2.2.2.5 Niveles séricos de vitamina B12.....	93
4.2.2.2.6 Niveles séricos de folatos.....	94
4.2.2.2.7 Folato eritrocitario.....	95
4.2.2.2.8 Holotranscobalamina.....	95
4.2.2.2.9 Ácido metilmalónico (AMM) y homocisteína total.....	97
4.1.1.5 Tratamiento.....	98
4.1.1.5.1 Deficiencia de hierro.....	98
4.1.1.5.1.1 Tratamiento no farmacológico.....	101
4.1.1.5.1.2 Tratamiento farmacológico vía oral.....	101
4.1.1.5.1.3 Tratamiento farmacológico intramuscular (IM) o intravenoso (IV).....	104
4.1.1.5.1.4 Transfusión.....	105
4.1.1.5.2 Anemia Megaloblástica. Tratamiento farmacológico.....	108
CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES.....	112
5.1 Recomendaciones.....	114
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	120
CAPÍTULO VII- ANEXOS.....	130
7.1 Anexo 1.....	131
7.2 Anexo 2.....	168
7.3 Anexo 3.....	169
7.4 Anexo 4.....	170

V Lista de tablas

<i>Tabla 1 Alimentos ricos en hierro</i>	31
<i>Tabla 2 Aportes y biodisponibilidad de hierro</i>	32
<i>Tabla 3 Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo</i>	39
<i>Tabla 4 Criterios de inclusión y exclusión</i>	40
<i>Tabla 5 Cantidad de artículos según nivel de evidencia</i>	43
<i>Tabla 6 Fisiopatología de la anemia por deficiencia de hierro</i>	54
<i>Tabla 7 Fisiopatología de la anemia megaloblástica</i>	55
<i>Tabla 8 Guía de interrogatorio para historia clínica</i>	68
<i>Tabla 9 Propuesta historia clínica dirigida para DH</i>	69
<i>Tabla 10 Propuesta historia clínica anemia megaloblástica</i>	74
<i>Tabla 11 Recomendaciones para el examen físico en pacientes con sospecha clínica de anemia megaloblástica</i>	77
<i>Tabla 12 Concentración de hemoglobina para evaluar la gravedad de la anemia ferropriva</i>	85
<i>Tabla 13 Signos y síntomas característicos de la anemia megaloblástica</i>	89
<i>Tabla 14 Suplementos de hierro disponible en Costa Rica</i>	106
<i>Tabla 15 Propuesta para determinar el tratamiento de ADH</i>	106
<i>Tabla 16 Tratamiento para anemia megaloblástica</i>	108
<i>Tabla 17 Propuesta de guía para el tratamiento de la anemia megaloblástica</i>	110
<i>Tabla 18 Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia</i>	131

VI Lista de figuras

<i>Figura 1 Criterios de inclusión y exclusión</i>	42
<i>Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto como base para el diagnóstico de la anemia nutricional en Costa Rica</i>	117
<i>Figura 3 Algoritmo diagnóstico "A". Propuesta para la anemia por deficiencia de hierro</i>	118
<i>Figura 4 Algoritmo diagnóstico "B". Propuesta para la anemia megaloblástica</i>	119
<i>Figura 5 Requerimientos de hierro según la OMS por grupo etario</i>	168
<i>Figura 6 Valores de VCM</i>	169
<i>Figura 7 Dosis profilácticas de hierro a administrar en los distintos grupos de riesgo</i>	170

VII. Lista de abreviaturas

- 2,3-DPG: 2,3 difosfoglicerato
ACOs: Anticonceptivos orales
ADH: Anemia por deficiencia de hierro
ADN: ácido desoxirribonucleico
API: Atención y protección infantil
ATAP: Asistente técnico en atención primaria
AMM: Ácido metilmalónico
CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social
CEN-CINAI: Centros de Educación y Nutrición y Centros Infantiles de Nutrición
CHCM: Concentración de hemoglobina corpuscular media
CTfh: Capacidad de fijación de hierro
CTS: Capacidad total de saturación
DAF: Distribución de alimentos a familias
DCSS: Dirección de compra de servicios de salud
dCytB: Citocromo b duodenal
DH: Deficiencia de hierro
DMT1: Transportador de metales divalentes-1
dTMP: Fosfato desoxitimidato
ENN: Estudio Nacional de Nutrición
ENT: Enfermedades no transmisibles
EvW: Enfermedad de von Willebrand
GR: Glóbulos rojos
Hb: Hemoglobina
Hb Ret: Hemoglobina reticulocitaria
HCM: Hemoglobina corpuscular media
HCP1: hemoproteína transportadora 1
Hg: Hemograma
HOX-1: Hemo-oxigenasa-1
Hto: Hematocrito
Holo TC: Holotrasncobalamina

IBPs: Inhibidor de la bomba de protones
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
INTRAFER: Hierro aminoquelado y ácido fólico
IM: intramuscular
IMAS: Instituto Mixto de Ayuda Social
IST: Índice de saturación
IV: Intravenoso
LDH: lactato deshidrogenasa sérica
Metil-THF: Metil-tetrahidrofolato
OMS: Organización Mundial de la Salud
PCR: Proteína C reactiva
RDW: Amplitud de ancho de distribución de eritrocitos
REDS: Receptores y evaluación de donantes
RISA: Redes integradas de servicios de atención
SA: Síndrome anémico
STfR1: Receptor soluble de transferrina
TC: Trascobalamina
THF: Tetrahidrofolato
Tf: Transferrina
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
VCM: Volumen corpuscular medio
VES: Velocidad de eritrosedimentación
VO: Vía oral
ZPP: Protoporfina zinc

CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

1.1 Introducción

La anemia es un problema de salud que afecta a aproximadamente un tercio de la población mundial¹⁻², lo que significa que alrededor de 800 millones de niños y mujeres³ se ven afectados por esta condición. En los niños, la anemia está vinculada a un desarrollo psicomotor y cognitivo deteriorado⁴, mientras que en los adultos provoca fatiga y una disminución en la productividad. Cuando se presenta durante el embarazo, la anemia se relaciona con un bajo peso al nacer, el parto prematuro y aumenta el riesgo de mortalidad materna y perinatal⁵. Las anemias nutricionales son especialmente comunes en países en desarrollo y afectan a la población en su conjunto. Esto se traduce en una inversión significativa de recursos económicos y humanos hasta que se aclare su causa subyacente.

Bajo este contexto, se decidió realizar una revisión bibliográfica basada en evidencia científica reciente, referente al diagnóstico, así como el tratamiento de las anemias por déficit nutricional; por tanto, se abarcarán las ferroprivas, y aquellas causadas por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, para de esta manera identificar cuáles son las mejores prácticas clínicas alrededor del abordaje médico de una manera integral para esta condición, relativo a la salud costarricense.

Se busca especificar las características fisiopatológicas que generalmente se dan en estas anemias considerando, además, los efectos sobre la salud, para así determinar las sugerencias internacionales, al igual que las nacionales, sobre el diagnóstico y tratamiento de estos tipos de anemias. Por consiguiente, se plantearán las mejores prácticas clínicas viables en este sentido, tanto para la población pediátrica como la adulta costarricense.

El diagnóstico de anemia se presenta cuando la concentración de hemoglobina se encuentra por debajo de los límites inferiores definidos por sexo y edad⁶, de acuerdo con lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Cuando esto ocurre, la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a los tejidos se ve comprometida, provocando síntomas tales como fatiga, capacidad reducida de trabajo físico, falta de aliento, entre otros.

A pesar de que a nivel internacional existen guías a disposición de los médicos para el diagnóstico y tratamiento de las anemias nutricionales, en Costa Rica la literatura que existe está desactualizada o no está adaptada a los recursos nacionales. La importancia del presente trabajo radica en que se pretende hacer una propuesta de algoritmo diagnóstico, adaptado a las respectivas herramientas diagnósticas y terapéuticas disponibles en nuestro país.

1.2 Planteamiento del problema

Cuando se menciona la anemia, se aborda una cuestión de salud pública que afecta a una considerable proporción de la población a nivel mundial, abarcando tanto a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), este problema afecta principalmente a niños pequeños y mujeres embarazadas. De acuerdo con las estadísticas, aproximadamente el 42% de los niños menores de 5 años y el 40% de las mujeres embarazadas padecen esta condición⁷.

Además, la anemia es más frecuente en poblaciones que experimentan carencias nutricionales, lo que la convierte en un indicador de la salud precaria, desnutrición y desafíos socioeconómicos, tanto para el individuo como para su familia y la sociedad en su conjunto. Esto se debe a la amenaza que enfrentan tanto los niños como las madres anémicas en términos de riesgo de mortalidad, así como a los problemas cognitivos relacionados con el desarrollo, el crecimiento y la pérdida de peso asociada a la anemia por deficiencia de hierro. También se observa una disminución en la productividad laboral de los adultos, un bajo rendimiento escolar y un aumento en las tasas de obesidad debido a la fatiga y el sedentarismo que afecta a estos pacientes⁷.

El panorama no es diferente cuando se trata de adultos mayores, ya que enfrentan un mayor riesgo de mortalidad, problemas cardiovasculares y una considerable disminución en su calidad de vida. Además, requieren una mayor atención médica en centros de salud. En este grupo de edad, al igual que en las otras poblaciones mencionadas anteriormente, las anemias nutricionales representan la principal causa de esta enfermedad⁸.

Ante esta preocupante situación de salud pública, surge la imperiosa necesidad de realizar esta revisión bibliográfica. Se hace evidente la urgencia de desarrollar estrategias que permitan un diagnóstico preciso y temprano, así como la implementación de planes de tratamiento oportunos para aquellas poblaciones que están en riesgo o que ya forman parte de las estadísticas indicadas anteriormente. Dado que Costa Rica es un país en vías de desarrollo, se encuentra en una zona de alto riesgo con respecto a este problema de salud y, por lo tanto, es crucial disponer de herramientas actualizadas y adaptadas a la realidad nacional.

En este contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿cuáles son las mejores prácticas clínicas en Costa Rica para el diagnóstico y tratamiento de las anemias nutricionales, incluyendo la anemia ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Examinar la evidencia científica actual sobre el diagnóstico y tratamiento de las anemias nutricionales, incluyendo la anemia ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, con el propósito de identificar las mejores prácticas clínicas que orienten un abordaje médico integral de esta condición en el contexto del sistema de salud costarricense.

1.3.2 Objetivos específicos

A. Describir las características fisiopatológicas comunes de las anemias ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, en la salud de las poblaciones pediátrica y adulta.

B. Identificar las pautas y directrices, tanto a nivel internacional como nacional, en relación con el diagnóstico y tratamiento de las anemias ferropriva por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12.

C. Definir las mejores prácticas clínicas que pueden ser aplicadas en el diagnóstico y tratamiento de las anemias ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, en la población pediátrica y adulta, en el contexto de la atención médica en Costa Rica.

1.4 Justificación

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo analizar los aspectos relacionados con el diagnóstico y tratamiento de la anemia en Costa Rica, así como en un contexto internacional. El propósito es proponer el uso de un algoritmo diagnóstico en la práctica clínica que permita a los profesionales de la salud alcanzar sus objetivos de acuerdo con los recursos disponibles y la realidad nacional.

Recientemente, se ha estimado que la anemia es responsable colectivamente de más de 68 millones de años de vida con discapacidad, una cifra significativamente mayor que la estimada para la depresión, las enfermedades respiratorias crónicas y los accidentes que causan lesiones, cuando se suman². Esto subraya la importancia de la anemia en la salud humana, así como en el bienestar social y el desarrollo económico de los países.

Las anemias nutricionales se originan debido a una ingesta insuficiente de nutrientes para satisfacer las demandas de síntesis de hemoglobina y eritrocitos⁵. La deficiencia de hierro es la causa más frecuente de anemia, contribuyendo aproximadamente al 50% de todos los casos de anemia en mujeres no embarazadas y embarazadas, y al 42% en niños menores de 5 años a nivel global^{3,6}.

En pediatría, la anemia es una afección común, particularmente la anemia ferropriva, ya que los niños tienen una mayor demanda de hierro debido a las necesidades de crecimiento y desarrollo. En esta etapa de la vida, si la anemia no se trata adecuadamente, las secuelas pueden ser permanentes. Los síntomas clínicos más habituales incluyen debilidad, retraso en el crecimiento y, en el caso de los niños en edad preescolar, posiblemente un menor desarrollo tanto motor como cognitivo.

El diagnóstico de la anemia en pediatría presenta ciertos desafíos. La hemoglobina, que suele ser el primer parámetro evaluado, ya puede estar disminuida cuando la deficiencia de hierro es significativa. Por lo tanto, encontrar otros marcadores que reflejen de manera más precisa el estado de deficiencia de hierro se convierte en una tarea importante. Aunque la hemoglobina es el marcador inicial, se ha demostrado que los niveles de ferritina pueden ser más específicos y ofrecer un diagnóstico más precoz en esta población. Esto es relevante dado que, como mencionamos anteriormente, el diagnóstico y tratamiento tardío de la anemia ferropriva en la infancia puede ocasionar daño irreversible⁹.

A nivel de países desarrollados, la prevalencia de la anemia es aproximadamente del 8%. Sin embargo, en América Latina, esta se considera un problema de salud grave que afecta en mayor medida a niños y mujeres en edad fértil. Se ha identificado que la causa principal en esta región es la deficiencia de hierro, lo que está relacionado con las carencias nutricionales agravadas por las condiciones socioeconómicas de estos países⁹.

Otro grupo de población que comúnmente se ve afectado por la anemia es el adulto mayor. En este grupo, la anemia está relacionada con la fragilidad y los cambios fisiológicos que acompañan el envejecimiento, lo que puede representar un factor de riesgo adicional para problemas cardiovasculares. El manejo de la anemia en adultos mayores es altamente individualizado debido a la diversidad de posibles causas, muchas de las cuales están vinculadas a comorbilidades. Por lo tanto, abordar la anemia en esta población siempre presenta un desafío para los profesionales de la salud. Es esencial lograr un diagnóstico temprano y proporcionar un tratamiento adecuado, ya que este padecimiento en adultos mayores conlleva un riesgo significativo de morbilidad. Según Solano-Sandí y Chuprine, "la prevalencia general de anemia en adultos mayores es del 17%, con un rango del 7% al 11% en adultos mayores que viven en la comunidad, un 47% en residentes de hogares de ancianos y un 40% en pacientes hospitalizados". Considerando el aumento constante de la esperanza de vida, la anemia en esta población se convertirá cada vez más en un tema relevante y un desafío en la práctica médica⁸.

La proporción de anemia atribuible a la deficiencia de hierro varía según la edad, el género, la región geográfica y la prevalencia de otras causas de anemia en una zona particular. Además de la deficiencia de hierro, las deficiencias de vitaminas A, B2 (riboflavina), B6 (piridoxina), B12 (cobalamina), C, D, E, folatos y cobre también pueden dar lugar a anemia debido a su papel específico en la producción de hemoglobina y eritrocitos. Esta revisión bibliográfica se enfocará principalmente en las anemias nutricionales, particularmente aquellas causadas por deficiencia de hierro, vitamina B12 y ácido fólico, debido a su alta prevalencia.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Lozoff, Brittenham, Wolf, McClish, Kuhnert, Jiménez, entre otros, llevaron a cabo un ensayo doble ciego para evaluar los efectos de la terapia prolongada con hierro oral tanto en la anemia por deficiencia de hierro como en el desarrollo infantil. Este estudio se llevó a cabo en Costa Rica entre los años 1986 y 1990, una época en la que la suplementación con hierro no era una práctica común. La población de estudio consistió en 32 niños de entre 12 y 23 meses de edad con deficiencia de hierro y 54 niños no anémicos. El estado de hierro de los participantes se determinó mediante el análisis de sus niveles de hemoglobina en sangre, saturación de transferrina, concentraciones de protoporfirina eritrocitaria y concentraciones séricas de ferritina.

Los niños con anemia fueron sometidos a un tratamiento con hierro oral durante 6 meses, mientras que, en el grupo de niños no anémicos, la mitad recibió hierro y la otra mitad un placebo. Se evaluaron a todos los participantes mediante pruebas de desarrollo y análisis de su estado hematológico antes del inicio del tratamiento, después de 3 meses y nuevamente después de 6 meses. Los resultados de este estudio revelaron que los niños con anemia por deficiencia de hierro continuaron mostrando puntajes más bajos en las pruebas de desarrollo cognitivo en comparación con los niños no anémicos, incluso después del tratamiento y a pesar de la mejora en sus valores hematológicos. Además, se observó que los niños anémicos presentaban desventajas en términos de antecedentes familiares y patrones alimenticios, lo que sugiere que la anemia por deficiencia de hierro podría servir como un marcador de factores que afectan negativamente el desarrollo infantil¹⁰.

Savage, Ogundipe, Lindenbaum, Stabler y Hallen R llevaron a cabo un estudio prospectivo sobre la etiología y la evaluación diagnóstica de la macrocitosis. Esta investigación se realizó con una población de 300 pacientes adultos hospitalizados en un hospital de enseñanza de Nueva York, cuyos valores de VCM (volumen corpuscular medio) eran mayores a 100 fL, lo que indicaba la presencia de macrocitosis. A todos los pacientes se les realizaron hemogramas automatizados completos y frotis de sangre periférica. Además, se llevaron a cabo evaluaciones que incluyeron pruebas de función hepática, niveles séricos

de cobalamina, ácido metilmalónico y homocisteína total. Posteriormente, se clasificó para cada paciente según la causa primaria de la macrocitosis identificada.

El diagnóstico de hematopoyesis megaloblástica se aplicó únicamente a los pacientes que presentaban características clínicas clásicas, como hipersegmentación neutrofílica, macro-ovalocitosis y, en la mayoría de los casos, una respuesta positiva al tratamiento con vitamina B12 y ácido fólico. Para estos pacientes, la deficiencia de cobalamina se diagnosticó en aquellos casos en los que se encontraban bajos niveles séricos de cobalamina junto con niveles séricos normales de folato y elevados niveles séricos de ácido metilmalónico.

Por otro lado, se caracterizó como deficiencia aislada de folatos a los pacientes que presentaban hematopoyesis megaloblástica en presencia de niveles séricos normales de cobalamina y ácido metilmalónico. En casos en los que no se observaban características morfológicas clásicas de hematopoyesis megaloblástica, pero se encontraban niveles normales o altos de cobalamina y niveles elevados de homocisteína, no se diagnosticó como deficiencia aislada de folatos. No se utilizó un punto de corte específico para los niveles de folatos, ya que se ha demostrado tener un bajo valor predictivo para el diagnóstico.

A partir de los datos obtenidos, los investigadores propusieron una guía diagnóstica para las anemias macrocíticas que se basa en la historia clínica y el examen físico, complementados con exámenes de función hepática, niveles séricos de cobalamina, conteo de reticulocitos y frotis de sangre periférica. Sin embargo, se necesita llevar a cabo más estudios para validar estas recomendaciones. En la población estudiada, se encontró que las causas más comunes de macrocitosis eran el uso de ciertos medicamentos y el consumo de alcohol, mientras que la hematopoyesis megaloblástica representaba menos del 10% de los casos¹¹.

1.5.2 Antecedentes internacionales

Tong, Kauer, Chen, Chu, Dou, Smith, entre otros, desarrollaron un sistema de tamizaje para detectar anemias nutricionales y genéticas utilizando un método basado en mediciones de morfología eritrocitaria, que se determinaron mediante software de aprendizaje automático (*machine learning*) aplicado a medidas de dispersión de luz óptica. Para evaluar la viabilidad del proyecto, se utilizaron muestras de sangre de 268 niños en el Hospital Infantil de la Universidad Médica de Chongqing. Este grupo incluyó a 195 niños sanos, 49

niños con anemia por deficiencia de hierro y 24 niños con rasgos talasémicos. El período de estudio se llevó a cabo entre diciembre de 2017 y febrero de 2018.

Las muestras se clasificaron de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) según el tipo de anemia. Luego, se analizaron utilizando un sistema de dispersión elástica de luz para obtener medidas de VCM (volumen corpuscular medio), CHCM (concentración de hemoglobina corpuscular media) y RDW (amplitud de ancho de distribución de eritrocitos). Estos parámetros eritrocitarios se procesaron mediante un modelo de regresión de mínimos cuadrados parciales, lo que permitió obtener resultados altamente precisos en comparación con un analizador de sangre clínico estándar (considerado como el estándar de oro). El sistema desarrollado mostró un rendimiento prácticamente equivalente a la clasificación basada en datos no procesados del instrumento estándar de oro.

Esto confirma que el sistema puede analizar con precisión la morfología de los glóbulos rojos y distinguir entre sujetos sanos, aquellos con anemias por deficiencia de hierro y aquellos con rasgos talasémicos, sin necesidad de utilizar ningún flujo o componentes móviles adicionales. Sin embargo, es importante destacar que el sistema mostró cierta inexactitud en la medición de CHCM, lo que podría llevar a confusiones entre los sujetos con rasgos talasémicos y aquellos con deficiencias severas de hierro¹².

De Franceschi, Iolascon, Taher y Cappellini llevaron a cabo una revisión sistemática sobre el manejo clínico de la anemia por deficiencia de hierro en adultos. Su objetivo fue examinar los avances en el diagnóstico y tratamiento de esta afección. Para realizar esta revisión sistemática, se empleó una estrategia de búsqueda específica en bases de datos clave, incluyendo PubMed, Cochrane Database of Systematic Reviews y guías internacionales relacionadas con el diagnóstico y manejo clínico de anemias por deficiencia de hierro. Estas guías debían haber sido sometidas a revisión por pares y publicadas en revistas indexadas durante el período de 2010 a 2016.

En total, se evaluaron 7 264 títulos de artículos, de los cuales 195 fueron examinados manualmente. Finalmente, se seleccionaron 58 artículos como relevantes para la revisión. A partir de la información recopilada, se propuso un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de las anemias por deficiencia de hierro. Este se basó en la microcitosis como punto de partida y utilizó niveles séricos de ferritina y porcentaje de saturación de transferrina, en combinación con la evaluación de la historia clínica de los pacientes. Además, se recomendó

excluir la presencia de posibles rasgos β -talasémicos, especialmente en áreas endémicas, antes de realizar el estudio de ferritina y saturación de transferrina en casos de anemias hipocrómicas/microcíticas. El propósito principal de este algoritmo fue lograr la detección temprana de las causas subyacentes de la anemia y permitir un enfoque terapéutico más preciso. Sin embargo, se enfatiza la importancia de un enfoque y tratamiento personalizado que se adapte al perfil clínico de cada paciente como la estrategia más apropiada¹³.

1.5.3 Antecedentes nacionales

La Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS) emprendió un estudio en el 2014 con el propósito de evaluar el manejo de la anemia por deficiencia de hierro en niños y niñas de entre 6 y 24 meses de edad en Costa Rica. Esta iniciativa surgió como respuesta a la Evaluación de la Prestación de Servicios de Salud de la Dirección de Compra de Servicios de Salud (DCSS) en el primer nivel de atención de salud. Esta evaluación reveló que la institución tenía un éxito de solo el 26% en el abordaje de las anemias por deficiencia de hierro en esta población, lo que sugería que se estaba tratando de manera inadecuada a este grupo de edad en términos de diagnóstico, derivación y tratamiento.

Para llevar a cabo este estudio, se evaluaron 104 Áreas de Salud utilizando los datos de la DCSS correspondientes al año 2014. Se definió la anemia como una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 11.0 g/dL y se consideró un abordaje adecuado la prescripción de sulfato ferroso oral a una dosis de 4 a 6 mg/kg/día durante al menos 4 meses. También se requirió una medición de hemoglobina de seguimiento entre 30 y 59 días naturales después del inicio del tratamiento farmacéutico. La muestra analizada incluyó 4197 expedientes, de los cuales 3 494 cumplieron con los criterios de evaluación, excluyendo los registros que carecían de datos esenciales como fechas y dosis.

Entre los datos recopilados, se observó que el 93% de los niños diagnosticados con anemia había recibido terapia con hierro, aunque no se tenía información sobre la dosis y la duración exactas del tratamiento. El 7% restante había sido diagnosticado pero no se había prescrito el tratamiento y se sugirió que este porcentaje podría haber optado por recibir atención privada. Solo el 75% de los casos tenía registros de control de hemoglobina para el seguimiento y, de ese grupo, solo el 32% había realizado el control en el período estipulado. En consecuencia, al considerar todas las variables, solo el 23% de los pacientes había cumplido con el abordaje adecuado para la anemia por deficiencia de hierro, tal como se

había establecido, y este porcentaje variaba según la región. Estos hallazgos evidenciaron debilidades significativas en el manejo adecuado de niños con esta condición, a pesar de la importancia demostrada previamente de un tratamiento oportuno. Además, no se encontraron registros de otras enfermedades subyacentes en los expedientes. A pesar de que la mayoría de los pacientes estaban siendo tratados, no se cumplía con la duración de 4 meses estipulada para el tratamiento¹⁴.

Si se consideran las consecuencias desde la perspectiva del desarrollo en niños con anemia por deficiencia de hierro (ADH), se observa que la mayoría de los pacientes atendidos en el primer nivel de atención están expuestos a este riesgo. Sin embargo, de los niños que recibieron un tratamiento adecuado, un poco menos de la mitad lograron tener niveles de hemoglobina dentro de los rangos considerados normales. Esta misma situación se presenta en el caso de los niños a los que se les prescribió un tratamiento inadecuado¹⁴.

El estudio resalta la necesidad de proporcionar capacitación adecuada al personal encargado de las áreas de atención médica para mejorar la gestión de pacientes con ADH. Esto incluye la creación de estrategias en colaboración con los servicios de apoyo para asegurar el cumplimiento efectivo del tratamiento y el control de laboratorios. Es fundamental analizar y fortalecer las estrategias internas en cada Área de Salud, especialmente en aquellas donde el porcentaje de diagnóstico es adecuado.

Es importante recordar que factores socioeconómicos influyen en el manejo apropiado de niños con diagnóstico de ADH. Por lo tanto, un enfoque oportuno y un seguimiento adecuado permiten que el médico coordinador pueda programar visitas con el Asistente Técnico en Atención Primaria (ATAP) y citas para evaluación por parte del Servicio de Trabajo Social, así como referir a un nivel superior si es necesario¹⁴.

En el período del 2014 al 2016, los investigadores Solano, Mora, Santamaría-Ulloa, Marín, Granados y Reyes llevaron a cabo un estudio para determinar la prevalencia de deficiencias nutricionales en niños en edad preescolar que asistían a los Centros de Educación y Nutrición y Centros Infantiles de Nutrición (CEN-CINAI) en la región central sur de Costa Rica y cómo estos se relacionan con factores socioeconómicos.

El estudio fue de tipo observacional y transversal e incluyó a 2 503 niñas y niños de 0 a 7 años de edad provenientes de 13 centros de esta región. Se utilizaron cuestionarios estructurados para evaluar la situación socioeconómica de los participantes, además de

realizar mediciones antropométricas y análisis de hemogramas. Los resultados indicaron que el 15.4% de los niños presentaban deficiencias nutricionales, mientras que el 7.5% padecía de anemia, con una mayor prevalencia en niños menores de 5 años y en aquellos que recibían apoyo de programas de asistencia social como Atención y Protección Infantil (API) y Clientes de Distribución de Alimentos a Familias (DAF).

Los análisis de hemogramas se realizaron mediante equipos automatizados Sysmex TX 1800i y la anemia se definió de acuerdo con criterios de hemoglobina menor a 12.0 g/dL y/o hematocrito inferior al 34%. A pesar de que se observó una disminución en la prevalencia de anemia en comparación con estudios previos, se mantuvo una cifra similar a la reportada en el Estudio Nacional de Nutrición (ENN) del período 2008 al 2009. Se destacó la prevalencia de anemia en niños menores de 3 años en ciertos centros, lo que resalta la importancia de extender los estudios diagnósticos y los programas de tratamiento a esta población.

Un hallazgo relevante fue la presencia de deficiencia de reservas de hierro sin afectación de los niveles de hemoglobina, lo que subraya la necesidad de cuantificar esta deficiencia y considerar su análisis en las políticas de vigilancia y tratamiento. Aunque un porcentaje reducido de la población presentaba desnutrición aguda, lo más destacado fue la alta prevalencia de anemia y sobrepeso en la población de estudio. Además, en el Centro CEN-CINAI de la Uruca y en la niñez beneficiaria del programa DAF, la demanda superó la capacidad de atención del centro.

Se concluye que la condición socioeconómica es un factor de riesgo importante para la anemia nutricional. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que el diseño transversal del estudio no permite establecer relaciones de causalidad y no se recopilaban todos los datos médicos relevantes. Por lo tanto, se destaca la importancia de brindar una atención adecuada a la salud de estos niños, así como llevar a cabo una vigilancia, tratamiento y seguimiento apropiados, especialmente para la población más vulnerable, debido a las altas prevalencias de anemia y deficiencias nutricionales identificadas¹⁵.

CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO

2.1 Nutrición

A lo largo de la existencia del *Homo sapiens*, su alimentación y nutrición han evolucionado de la mano con su cultura e historia. Estas dos necesidades básicas son cruciales tanto para el individuo como para la especie, ya que lo que se consume tiene un impacto directo en la salud, el desarrollo y el crecimiento, dependiendo de cómo se aprovechen, utilicen y absorban sus nutrientes. En la actualidad, estos aspectos han adquirido una importancia aún mayor en la preservación de la salud.

El término "alimento" se refiere a productos que son adecuados para la ingesta y digestión, y están compuestos por nutrientes, que son sustancias químicas necesarias para el funcionamiento óptimo del organismo, incluyendo su crecimiento y desarrollo. Cuanto más variada sea la alimentación, mayor será la diversidad de nutrientes aportados ¹⁶.

Por otro lado, la "dieta" es el plan cotidiano de ingesta de alimentos que cada individuo sigue de acuerdo con sus necesidades diarias de energía y nutrientes. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la "nutrición" como la relación entre la ingesta de alimentos y las necesidades dietéticas del organismo. En los últimos 50 años, la forma en que los alimentos llegan a los consumidores ha experimentado un gran cambio. A pesar de los esfuerzos para mejorar la disponibilidad de alimentos, la malnutrición sigue siendo un desafío. Las dietas poco saludables se han convertido en un factor de riesgo importante para la mortalidad y la discapacidad.

Aunque en algunas regiones se consume en exceso y de manera desequilibrada, lo que conduce a problemas de obesidad, el hambre ha aumentado desde el 2016. Más de 2 millones de personas en todo el mundo no tienen acceso a una ingesta adecuada de nutrientes, lo que se conoce como "hambre oculta". Esto es especialmente preocupante en niños, ya que una nutrición inadecuada y enfermedades recurrentes pueden provocar retrasos en el crecimiento irreversible, lo que, en el caso de niños menores de 2 años, puede resultar en un retraso cognitivo y educativo, además de aumentar el riesgo de obesidad y enfermedades no transmisibles (ENT) en el futuro.

Las personas que padecen "hambre oculta" son propensas a consecuencias graves, como la anemia, que afecta a alrededor de 613 millones de mujeres en edad reproductiva y

contribuye a la mortalidad materna. Aunque las causas de la anemia son diversas, se estima que más de la mitad de los casos se deben a deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B12¹⁷. Dado este contexto, el siguiente apartado se enfocará en las distintas formas de anemia y su relevancia.

2.2 Anemia

La anemia se define como una reducción significativa en la cantidad de glóbulos rojos circulantes, lo que resulta en una capacidad sanguínea insuficiente para transportar oxígeno de manera adecuada¹⁸. Esta condición se caracteriza comúnmente por la disminución del conteo de glóbulos rojos y la concentración de hemoglobina o el hematocrito por debajo de los niveles considerados normales, los cuales varían según la edad, el sexo y la altitud sobre el nivel del mar¹⁹.

Existen tres mecanismos principales que pueden dar lugar a la anemia: eritropoyesis ineficaz, que se refiere a la incapacidad del organismo para producir la cantidad necesaria de glóbulos rojos normales; hemólisis, que involucra la destrucción prematura de los glóbulos rojos; y pérdida de sangre. Las deficiencias nutricionales, las enfermedades infecciosas y los trastornos genéticos de la hemoglobina son las causas más comunes que contribuyen a la anemia. La deficiencia de hierro ocupa uno de los primeros lugares entre las causas de anemia a nivel mundial^{3,6}.

Las anemias se pueden clasificar de acuerdo con su causa, como las anemias nutricionales o las anemias hemolíticas. También se pueden categorizar según el tamaño, la forma y el color de los glóbulos rojos. Por ejemplo, en la anemia microcítica, que incluye la anemia por deficiencia de hierro, la cantidad de hemoglobina en cada glóbulo rojo es baja y las células son más pequeñas de lo normal. La anemia por deficiencia de hierro también puede clasificarse como hipocrómica, ya que los glóbulos rojos tienen menos color que los glóbulos rojos normales. Por otro lado, en las anemias megaloblásticas, los glóbulos rojos son más grandes de lo normal, como ocurre en la deficiencia de ácido fólico y vitamina B12^{3,6}.

El concepto de "anemia nutricional" engloba todas las condiciones patológicas en las que la concentración de hemoglobina en sangre disminuye anormalmente debido a la deficiencia de uno o varios nutrientes hematopoyéticos. Los nutrientes clave en la síntesis de la hemoglobina son principalmente el hierro, el ácido fólico y la vitamina B12^{20,21}.

2.3 Etiología de las anemias nutricionales

En términos generales, las causas de deficiencia de nutrientes pueden atribuirse a una ingesta dietética insuficiente, pérdidas significativas de nutrientes, problemas en la absorción de nutrientes o desórdenes en el metabolismo de estos²¹.

2.3.1 Etiología de la anemia por deficiencia de hierro

2.3.1.1 Mecanismo de absorción del hierro

Al ingresar el hierro al organismo, su absorción se llevará a cabo en el borde apical del enterocito, zona conocida también como cepillo, la cual contiene las proyecciones denominadas microvilli, sitio donde se lleva a cabo la absorción de nutrientes, en el caso del hierro, principalmente mediante el transportador de metales divalentes-1 (DMT1) más un transportador hemo. La conversión de Fe⁺³ (que es el predominante de la dieta o no hemínico) a Fe⁺² (hemínico) se da por las ferorreductasas, principalmente citocromo b duodenal (dCytB) en cuanto se reduce. Si el hierro hemínico es absorbido con alta eficiencia y especificidad por parte de la hemoproteína transportadora 1 (HCP 1), es transportado hasta el citosol por el DMT1.

Esta diferencia en la capacidad de absorción comparado con el sistema Dcytb/ DMT1 es el responsable de la mayor parte de la deficiencia nutricional en aquellas poblaciones que no tienen acceso a las carnes rojas. El hierro en el enterocito es degradado por la hemo-oxigenasa-1 (HOX-1), resultando así el Fe⁺². Seguidamente, los metal chaperones, proteína de unión poly (rC)-1 y 2 (PCBP 1 y PCBP 2) se encargan de transportar el hierro plasmático hasta una proteína de cuatro hélices llamada ferritina y a la ferroportina. El hierro intracelular es almacenado en ferritina. Este almacenamiento es necesario para evitar la toxicidad y asegurar que esté disponible para aquellos periodos de deficiencia. La exportación del hierro basolateral (Fe⁺²) será únicamente mediada por la ferroportina, pero antes es convertido a Fe⁺³ para que pueda ser cargada en el acarreador de transferrina (Tf), esto por medio de la hefestina, que es peroxidasa oxígeno dependiente. Los macrófagos transportadores de hierro se abastecen principalmente de los eritrocitos senescentes (los que están a punto de morir) es de los que principalmente los macrófagos transportadores de hierro, los cuales pasan por un

proceso de proteólisis en el fagolisosoma, seguido de transporte de heme y hierro hacia el citoplasma.

Además de esto, lo pueden hacer también a través del mecanismo convencional de consumo mediado por Transferrina/TfR1. Durante episodios hemolíticos, los macrófagos pueden procesar complejos hemoglobina/haptoglobina y heme/hemopexina, endocitados por receptores CD163 y CD91 respectivamente. Esta exportación depende de la ferroportina y ceruloplasmina. La hepcidina controla la exportación de hierro por enterocitos y macrófagos. Macrófagos y hepatocitos son las células que predominantemente secretan ferritina al plasma²³.

2.3.1.1.2 Requerimiento de Hierro

La cantidad requerida de este metal es variable y se rige en función de la edad y otras funciones fisiológicas (Anexo 2). “El contenido total de este mineral es de 3,8 g en el hombre y de 2,3 g en la mujer, que se distribuyen entre los eritrocitos como hemoglobina, y mioglobina, en forma química hemo y en forma no hemo formando parte de las enzimas, unido a transferrina o hemosiderina como forma de hierro circulante, así como en hígado, bazo y médula ósea”²⁴.

La cantidad absorbida en la dieta no depende solo de la cantidad que contenga el alimento, sino de la biodisponibilidad de este. En los vegetales puede ser del 1 al 5% y, en carnes, desde un 10 hasta un 25%. Su absorción recibe influencia de hasta la interacción entre los propios alimentos; por ejemplo, el no hemínico puede duplicar o hasta triplicar su absorción si se ingiere con proteínas, ya que los aminoácidos aumentan dicha absorción. Cuando se da la formación de quelato soluble al pH intestinal por la interacción de la vitamina C, la absorción se ve favorecida. Esto sucede de igual manera con ácidos como el cítrico o el tartárico. Por otra parte, los taninos (azúcar), oxalatos y fibra disminuyen su absorción. Se habla de:

- Disponibilidad alta: la absorción es del 15 al 20%. Esto se da más si la dieta es variada (origen animal y vegetal) e incluye vitamina C y alimentos ricos en hierro (Tabla 1).
- Disponibilidad media: la absorción media un 10% y la dieta incluye alimentos que dificultan la absorción.

- Disponibilidad baja: absorción de solo el 5%, generalmente estas dietas incluyen cereales y tubérculos vegetales, pero son pobres en alimentos de origen animal y vitamina C²⁴.

Las aportaciones y biodisponibilidad de hierro de algunos grupos alimentarios están disponibles en el Anexo 4. En general, los alimentos fortificados son aquellos a los que la industria suplementa desde un 20% hasta un 100% de los requerimientos diarios. Si la ingesta diaria no satisface la necesidad fisiológica o existen pérdidas excesivas, se observa una anemia de característica hipocrómica y microcítica²⁴.

Tabla 1 Alimentos ricos en hierro

Alimento	Hierro (mg/100g de porción comestible)
Ostras	56,0
Almejas	24,0
Legumbres secas	8,5-5,3
Hígado	8,0-10,0
Pan Integral	2,5
Carne Bovina	2,0-3,5
Huevos	2,0-2,5
Embutidos	2,0-2,5
Pescados	2,0-7,0
Pan blanco	1,7
Pollo	1,5-2,0
Hortalizas	1,0-1,25
Leche de vaca, yogur	0,1

Fuente: Gómez-Álvarez Salinas. El hierro en la alimentación ²⁴

Tabla 2 Aportes y biodisponibilidad de hierro

Aportaciones de hierro	Biodisponibilidad
Carnes y pescados	30%
Frutas y legumbres	30%
Cereales	18%
Productos lácteos	8%
Huevos	7%
Legumbres secas	2%

Fuente: Gómez-Álvarez Salinas (2004). El hierro en la alimentación ²⁴

En cuanto a las causas subyacentes de las deficiencias de hierro, estas pueden manifestarse debido a la incapacidad de la ingesta dietética de hierro para cubrir las necesidades durante un período prolongado o porque las pérdidas de hierro superan la ingesta. Algunas de las causas principales incluyen:

* Baja ingesta de hierro: El hierro se divide en dos tipos: hierro no hemo (Fe+3) y hierro hemo (Fe+2). Este último es más fácilmente absorbido. El hierro hemo se encuentra en alimentos como carnes rojas, pescado y cerdo, mientras que las principales fuentes de hierro no hemo incluyen legumbres, cereales y hierro elemental utilizado en alimentos fortificados y suplementos. Por lo tanto, las personas con malnutrición o dietas deficientes en hierro, como los veganos o vegetarianos, pueden presentar esta deficiencia^{22, 23}.

* Requerimientos aumentados de hierro: Algunos grupos están en mayor riesgo debido a sus mayores necesidades de hierro, como los bebés, los niños pequeños (menores de 5 años) y los adolescentes por su rápido crecimiento. Las mujeres jóvenes que menstrúan y las mujeres embarazadas, especialmente durante el segundo y tercer trimestre, así como después del parto, también tienen requerimientos elevados debido a la expansión de la masa eritroide materna y fetal²³.

* Disminución de la absorción intestinal de hierro: Esto puede deberse a varias causas, que incluyen una superficie absorptiva reducida debido a cirugía bariátrica, gastrectomía, bypass duodenal, enfermedad celíaca, entre otros. También puede deberse a un aumento del pH en el tracto gastrointestinal producto de la gastritis atrófica autoinmune, infección por

Helicobacter pylori o el uso de medicamentos que bloquean la secreción de ácido gástrico, como los inhibidores de protones, por ejemplo²³.

* Pérdida sanguínea crónica: Esto puede ocurrir producto de sangrados en el tracto gastrointestinal, causados por infecciones parasitarias, lesiones gastrointestinales benignas o malignas, uso de medicamentos anticoagulantes, corticosteroides, salicilatos, entre otros. También puede deberse a hemólisis intravascular, hematuria, defectos en la hemostasis o donaciones frecuentes de sangre, entre otros factores²³.

2.3.2 Etiología de anemia por deficiencia de vitamina B12

Dentro de las principales etiologías de la deficiencia de vitamina B12 o cobalamina se encuentran:

- **Insuficiencia dietética:** la cobalamina es un micronutriente esencial soluble en agua, cuyas formas biodisponibles se encuentran naturalmente en alimentos de origen animal, incluyendo carnes rojas, cerdo, pescado, huevo, leche y otros productos lácteos, por lo que su deficiencia es común en personas vegetarianas o veganas y poblaciones de bajos ingresos con estados nutricionales pobres^{25,26}. Además, es común en adultos mayores, debido a hiperclorhidrias secundarias a medicamentos o alteraciones fisiológicas de la mucosa gastrointestinal propiamente²⁶.

- **Alteración en la absorción:** puede suceder por diversas condiciones, entre ellas:

- **Anemia perniciosa:** desorden autoinmune en el que se producen autoanticuerpos contra el factor intrínseco y/o células parietales gástricas. El factor intrínseco es una glicoproteína que se une a la cobalamina en el lumen entérico y contribuye con su absorción en el íleon terminal, los anticuerpos anti- factor intrínseco se unen a este e inhiben el efecto, lo que resulta en una inhabilidad de absorción de B12^{27,28}.

- **Cirugías:** destacan los bypass gástricos, en las cuales las células se reducen y, por tanto, la producción de factor intrínseco disminuye. En casos de ileostomías o resecciones ileocecales, la absorción de esta vitamina toma lugar en el íleon distal, por lo que se reduciría²⁵.

- Otros daños en intestino delgado: inflamación por una enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, sobrecrecimiento bacteriano, infecciones gastrointestinales con *Helicobacter pylori*, infecciones parasitarias, etc.^{25, 28}.

- Drogas: hay fármacos que pueden alterar la absorción de esta vitamina, por ejemplo, algunos que regulan la secreción de ácido gástrico como los inhibidores de la bomba de protones, debido a alteraciones en la liberación de la vitamina B12 proveniente de los alimentos proteicos. Además, se ha visto que el uso de metformina, un hipoglicemiante ampliamente utilizado, puede resultar en una disminución de los niveles séricos de vitamina B12, para lo cual se han planteado múltiples posibles mecanismos, siendo el más aceptado una interferencia en la unión calcio-dependiente entre el complejo IFB 12 y el receptor de la cubulina, ubicado en las microvellosidades del enterocito.

Recientemente, se ha visto también que el óxido nitroso puede ocasionar deficiencia de vitamina B12 mediante una oxidación irreversible del ion cobalto en la adenosilcobalamina y metilcobalamina, inactivando ambas coenzimas y provocando niveles aumentados de ácido metilmalónico y homocisteína. En el caso de esta última droga, resulta particularmente relevante que los niveles séricos de la vitamina B12 normalmente no se encuentran disminuidos, por tanto, se debe usar marcadores como ácido metilmalónico y homocisteína para el diagnóstico²⁵.

2.3.2.1 Requerimiento de vitamina B12

El consumo total de vitamina B12 de la dieta entre 4-7 µg/día está asociado con niveles plasmáticos normales y es suficiente para mantener el estado adecuado de esta vitamina en el cuerpo. Las reservas totales de vitamina B12 en el cuerpo son de aproximadamente 2-3 mg²⁵.

2.3.3 Etiología de la anemia por deficiencia de ácido fólico

* Consumo dietético insuficiente: El folato es una vitamina esencial hidrosoluble que se encuentra naturalmente en alimentos como vegetales de hojas verdes, frutas e hígado. El ácido fólico es su forma sintética, con una mayor biodisponibilidad, y se encuentra en

alimentos fortificados y suplementos. Las dietas bajas en vegetales, frutas frescas, legumbres, y granos sin refinar, entre otros, pueden resultar en deficiencia de folatos. Esto suele ocurrir principalmente en poblaciones cuyas dietas se basan principalmente en alimentos procesados, con un consumo limitado de productos vegetales y frescos^{29,30}

2.3.3.1 Requerimiento de folato

Los requerimientos promedio estimados de folatos, de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), para adolescentes (10 - 18 años) es de 330 $\mu\text{g}/\text{día}$ y, para adultos y adultos mayores (19 años o mayores), es de 320 $\mu\text{g}/\text{día}$, mientras que la ingesta nutricional recomendada para ambos grupos es de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ ²⁹. El cuerpo tiene entre 1000-20000 μg de reservas de folatos, por lo que, puesto que requiere cerca de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ para reponer pérdidas diarias, podría tomar entre 8 y 16 semanas para que una deficiencia de folatos sea evidente³⁰.

* Malabsorción: La absorción del folato tiene lugar en el yeyuno a través de la pared intestinal. Por lo tanto, la deficiencia puede estar relacionada con padecimientos como la enfermedad celíaca, el síndrome del intestino corto, la amiloidosis, o cirugías como el bypass gástrico, entre otras, que inhiben su adecuada absorción³⁰.

* Otras causas: El alcoholismo, deficiencias enzimáticas congénitas y ciertos medicamentos también pueden contribuir a la deficiencia de folatos. Las mujeres embarazadas que comienzan la gestación con bajos niveles de folatos pueden desarrollar anemia, la cual puede agravarse debido a los mayores requerimientos de folatos durante la lactancia. Otros grupos con alto riesgo de deficiencia de folatos incluyen a los niños prematuros y a las personas que viven en zonas endémicas de malaria²¹.

2.4 Fisiopatología

A continuación se muestran algunas características fisiopatológicas comunes en la anemia ferropénica, por deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12.

2.4.1 Fisiopatología de anemia por deficiencia de vitamina B12

La vitamina B12 desempeña un papel crucial como cofactor en la actividad de la enzima metionina sintasa. Esta enzima es responsable de convertir la homocisteína en

metionina, que participa en diversas reacciones de metilación en el organismo. Además, como subproducto de esta conversión, el metil-tetrahidrofolato (metil-THF) se convierte en tetrahidrofolato (THF) que, a su vez, genera intermediarios necesarios para la síntesis de ácidos nucleicos.

Este proceso se ve afectado cuando existe una deficiencia de vitamina B12, lo que resulta en un aumento en los niveles de homocisteína. Además, la falta de vitamina B12 impide la formación adecuada de las bases de pirimidina del ácido desoxirribonucleico (ADN) producto de una deficiencia funcional de folato, lo que conduce al desarrollo de una anemia megaloblástica. Estos defectos en la síntesis del ADN también pueden causar problemas en otras líneas celulares que se dividen rápidamente, como los polimorfonucleares^{26,28}.

2.4.2 Fisiopatología de anemia por deficiencia de ácido fólico

El ácido fólico, en su forma activa conocida como tetrahidrofolato (THF), ingresa a las células y requiere una reacción de desmetilación para convertirse en su forma biológicamente activa (THF) que participa en diversas reacciones enzimáticas dependientes de folatos. Para que esta conversión ocurra, se necesita la presencia de la vitamina B12 como cofactor. En ausencia de vitamina B12, el folato se acumula dentro de las células en su forma inactiva. Dado que el THF desempeña un papel crucial en la formación de coenzimas utilizadas en varios sistemas metabólicos, como la síntesis de ácidos nucleicos, nucleoproteínas y eritropoyesis, una ingesta insuficiente de ácido fólico resulta en una división celular ineficaz, acumulación de metabolitos tóxicos y defectos en las reacciones de metilación necesarias para regular la expresión genética³⁰

CAPÍTULO III- METODOLOGÍA

3.1 Tipo de Investigación

Este estudio es una revisión bibliográfica de enfoque cualitativo con un alcance descriptivo, siguiendo la clasificación de Hernández Sampieri. Se identificarán y describirán una serie de variables utilizando una revisión sistemática de la bibliografía existente sin recurrir a métodos estadísticos³¹.

3.2 Fuentes de información

Para respaldar esta monografía, se emplearán fuentes científicas clasificadas según el nivel de evidencia de 1 a 5, siguiendo la sistematización propuesta por Sackett. Esto se realizará de acuerdo con el enfoque y las estrategias de tratamiento de las anemias causadas por deficiencias nutricionales³². Además, se implementará una estrategia de búsqueda que utilizará los siguientes operadores booleanos para obtener información relevante:

3.3 Criterios de búsqueda

Este estudio se llevará a cabo mediante una investigación documental que consistirá en una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible en fuentes de datos científicos. Se examinarán referencias relacionadas con artículos de investigación primaria, revisiones sistemáticas y metaanálisis, utilizando términos tanto en inglés como en español. Los detalles de esta metodología se describen en la Tabla 3.

Tabla 3 Criterios de búsqueda utilizados, según objetivo

Objetivos	Descriptores	Motores de Búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
<p>Describir las características fisiopatológicas generales de las anemias ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, así como también sus efectos sobre la salud de la población pediátrica y adulta.</p>	<p>Anemia, Iron Deficiency</p>	<p>PubMed SciELO Cochrane Medscape HONcode Medline</p>	<p>2017-2023</p>	<p>Inglés / español</p>
	<p>Anemia; Pernicious</p>			
	<p>Anemia, Megaloblastic</p>			
	<p>Anemia Macrocytic</p>			
	<p>Anemia, Hypochromic</p>			
	<p>Anemia, Neonatal</p>			
<p>Señalar las recomendaciones internacionales y nacionales sobre el diagnóstico y tratamiento de las anemias ferropriva por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12</p>	<p>Diagnosis, Differential</p>	<p>PubMed SciELO Cochrane Medscape HONcode Medline</p>	<p>2017-2023</p>	<p>Inglés / español</p>
	<p>Therapeutic Scheme</p>			

Determinar las mejores prácticas clínicas implementables en el diagnóstico y tratamiento de las anemias ferropriva, por deficiencia de ácido fólico y vitamina B12, en la población pediátrica y adulta en el contexto médico costarricense.	Therapeutics	PubMed SciELO Cochrane Medscape HONcode Medline	2017-2023	Inglés / español
	Diagnostic Algorithm			

Fuente: Elaboración propia (2023).

3.4 Criterios de inclusión y exclusión

Tabla 4 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
Artículos sobre el abordaje de anemias microcíticas, ferroprivas	Artículos sobre talasemia y anemia por patología renal
Artículos sobre anemia macrocítica	Artículos sobre anemia no megaloblástica, por hipotiroidismo y hemolíticas
Artículos de a anemias nutricionales	Artículos de anemias no nutricionales

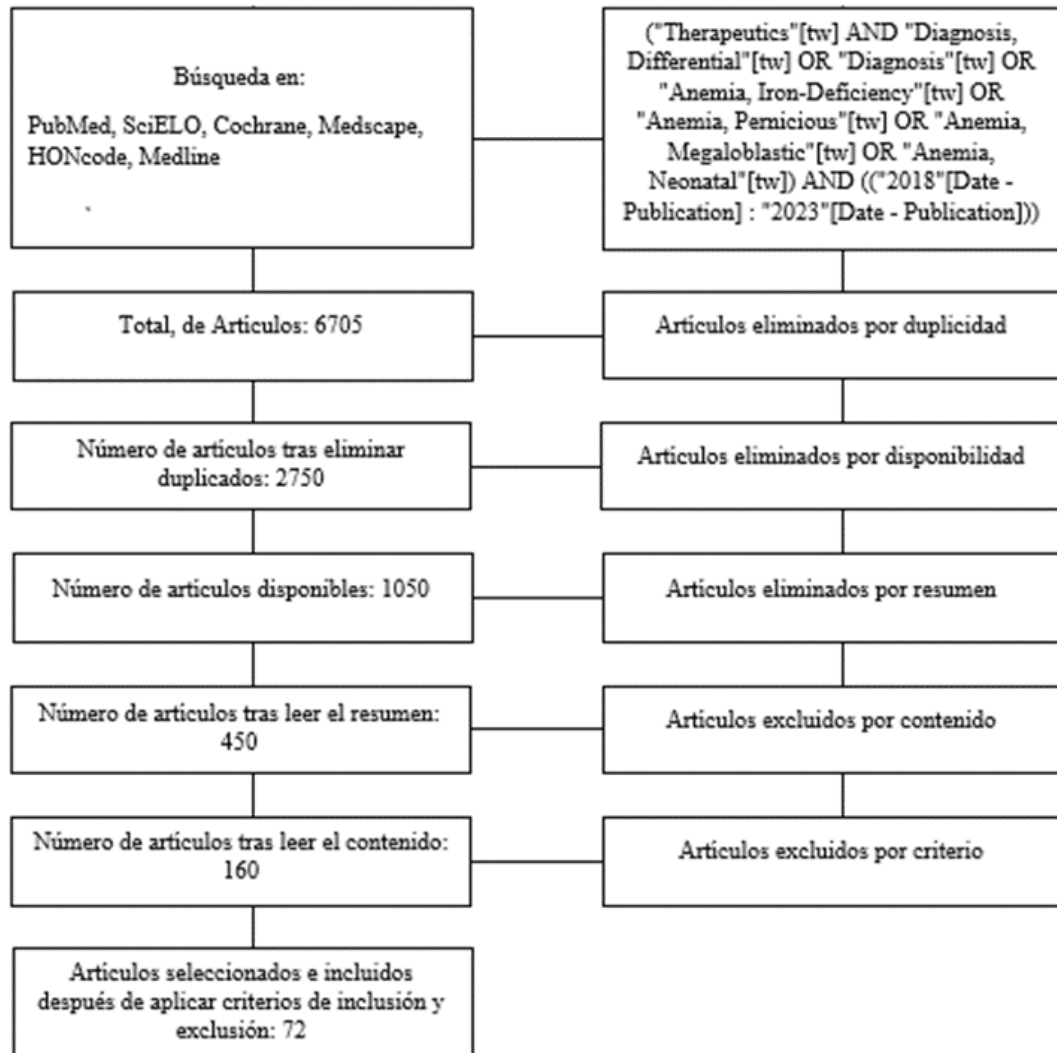
Fuente: Elaboración propia (2023).

3.4 Análisis de la información

Durante la búsqueda de referencias, se encontraron inicialmente 6705 artículos científicos publicados entre los años 2017 y 2023, en inglés y español. Sin embargo, se aplicaron varios criterios de exclusión para refinar la selección. El primer criterio consistió en eliminar los artículos duplicados en los diferentes motores de búsqueda, lo que redujo la cantidad de artículos a 2750. El siguiente criterio utilizado fue eliminar aquellos artículos que no estuvieran disponibles a causa de paywalls, dejando un total de 1 050 artículos. Luego, se procedió a excluir los artículos cuyos resúmenes no se alineaban con los objetivos de esta investigación, lo que dejó un total de 450 artículos.

Continuando con el proceso de exclusión, se descartaron aquellos artículos cuyo contenido fuera relevante con los objetivos y el planteamiento del problema de la presente investigación, disminuyendo el número de artículos a 160. Finalmente, se evaluaron los artículos restantes utilizando criterios adicionales y se excluyeron los que no cumplían con los objetivos de esta investigación, de acuerdo con los criterios de la Tabla 4, lo que resultó en un volumen final de 72 artículos.

Figura 1 Criterios de inclusión y exclusión



Fuente: Elaboración propia (2023).

3.5 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Siguiendo la clasificación de Sackett, hemos desglosado la Tabla 5 para representar la jerarquía de niveles de evidencia de los artículos que respaldan esta investigación.

Tabla 5 Cantidad de artículos según nivel de evidencia

Nivel de Evidencia	Tipo de Estudio	Cantidad según el tipo de estudio	Cantidad según el nivel de evidencia	Porcentaje
1	Ensayo clínico aleatorizado (doble ciego)	3	4	9,75%
	Revisión sistemática de ensayos clínicos	1		
2	Estudio cohorte.	2	2	4,88%
3	Estudio prospectivo de casos y controles	1	3	7,32%
	Revisión sistemática de casos y controles	1		
	Estudio analítico observacional de casos	1		
4	Estudio transversal	1	13	31,71%
	Estudio descriptivo, observacional y transversal	2		
	Revisión retrospectiva de casos	1		
	Revisión sistemática de estudios descriptivos	9		
5	Revisión bibliográfica	11	19	46,34%
	Opinión de expertos	8		

Fuente: Elaboración propia (2023), basada en la tabla Sackett. Anexo 1.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

4.1 Fisiopatología de la anemia

Durante el presente estudio se ha recalcado, en las revisiones bibliográficas que, al hablar de anemia, se está tocando un problema de salud pública que tiene repercusión directa en el desarrollo socioeconómico de las comunidades a nivel global, sin importar si se trata de un país desarrollado o en vías de desarrollo. La anemia no es un diagnóstico como tal, sino un signo que precisa considerarse para encontrar y tratar la patología de fondo, pero que, de no corregirse según su etiología, puede repercutir en el desarrollo cognitivo, tener consecuencias nefastas en el embarazo, aumentar la morbilidad del adulto, la gestante y el niño y, en casos menos graves, afectar las actividades de la vida diaria.

Es importante retomar la información que se trató en el marco teórico sobre el transporte y almacenaje del hierro. Al respecto, se realizó una búsqueda sistemática de evidencia científica por parte de Pérez y colaboradores, en su artículo denominado “Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico”. Ellos basaron su estudio en el diagnóstico morfológico de la sangre periférica y coinciden con la presente investigación en que a diario se absorben de 1 a 2 mg de hierro de la dieta. Esto sucede en los enterocitos duodenales, reduciéndose de hierro +3 a +2 por la acción de la reductasa del citocromo duodenal³³.

Además, se en su estudio también confirmaron que la médula ósea, junto con el bazo y el hígado, son los principales órganos reservorios de hierro. Este último, además, es el productor de hepcidina, hormona encargada de la homeostasis del hierro. Al mismo tiempo, la producción de esta hormona es regulada por el grado de saturación de transferrina, que también responde a procesos inflamatorios e infecciosos, al igual que a los estados de hipoxia³³.

También atribuyen al macrófago, célula reticuloendotelial, la responsabilidad de reciclar el hierro. Por su parte, el hierro liberado se va a almacenar intracelularmente por la ferritina o la hemosiderina se puede entregar a las células progenitoras para la producción de nuevos eritrocitos, atribuyendo así al hierro acción directa en la eritropoyesis. Para que el hierro salga a la circulación, va a necesitar la acción de la ceruloplasmina quien lo oxida a +3 para que se una a la apotransferrina, igual que en los hepatocitos. Los autores recalcan que la hepcidina va a inhibir ese transporte si la homeostasis férrica es normal³³.

Dado que los autores confieren al hierro la responsabilidad principal de eritropoyesis, es lógico que expongan su deficiencia como la causa más frecuente de anemia. Ellos afirman que esto puede surgir como consecuencia de uno o varios tipos de déficit de hierro, también conocido como ferropenias.³³.

4.1.2 Síndrome anémico (SA)

López y colaboradores realizaron una revisión con el objetivo de describir el síndrome anémico, sus aspectos generales y sus presentaciones, en el ámbito colombiano. Esto se llevó a cabo mediante una búsqueda bibliográfica de un margen de 30 años (1990 al 2020). En su publicación, confirman que la anemia se trata de un problema global con repercusión socioeconómica. Entre los conceptos de su revisión, interesa para este estudio específicamente lo relativo a ‘anemia por déficit de hierro’ y ‘anemia megaloblástica’, aunque además abarcan otros tipos de anemia como la hemolítica y la de células falciformes⁴⁵. Los autores mencionan que la prevalencia de la anemia en la población mundial es del 24.8% y, de estos, un 47.4% son preescolares.

Entre las causas que influyen sobre la prevalencia de la anemia, son de interés las fisiológicas, como lo son la etnia, la altitud sobre el nivel del mar y el embarazo. También hay condiciones que conllevan hemorragias o pérdidas sanguíneas, como la menstruación y algunos parásitos. Otras causas particularmente relevantes en el contexto de este trabajo son aquellas que ocasionan una disfunción medular con producción ineficaz o disminuida de glóbulos rojos, dentro de las que se pueden mencionar los orígenes carenciales, como lo son las anemias ferropénicas y las anemias megaloblásticas³⁴.

Con respecto a la anemia ferropriva específicamente, la OMS confiere una prevalencia de anemia ferropénica del 48.8%. El trastorno en la DH o la ADH se presenta cuando hay un desbalance entre lo que se ingiere de hierro, la reserva y las pérdidas de este. Según estos autores, durante la niñez o en la adolescencia habrá un alto requerimiento y bajo consumo en la dieta. Para mujeres en edad reproductiva, la mayor pérdida se dará durante la menstruación y en el embarazo la demanda mineral para el desarrollo del feto³⁴.

Además, ellos plantean que el hierro se encuentra en dos estados en el cuerpo humano: uno funcional, relacionado con la hemoglobina, mioglobina y aquellas enzimas que lo requieren como cofactor; y uno de reserva, almacenado en el hígado, bazo y médula ósea en

forma de ferritina o hemosiderina. Es por esto por lo que la ferritina es el parámetro de mayor utilidad según los autores si lo que se requiere es identificar la deficiencia de hierro, pero tiene el problema de ser también un reactante de fase aguda, que se vería afectado en procesos inflamatorios. El hierro se aporta cuando los eritrocitos se rompen y se reciclan, así aportan el 95% de lo que requiere el adulto y el 70% del niño, dependiendo de la dieta. Los productos cárnicos son superiores en aporte de hierro sobre los de origen vegetal.³⁴.

Los autores definen que la deficiencia de hierro (DH) pasa por tres fases:

- Bajo consumo de hierro y, por tanto, reducción de sus depósitos
- Una eritropoyesis deficiente, lo que lleva a una disminución de hierro sérico, permitiendo una baja saturación de la transferrina
- Por último, la hemoglobina desciende dos desviaciones estándar bajo lo considerado normal según sexo y edad de acuerdo con la OMS (13 g/dl para hombres, 12 g/dl para mujeres y 11 g/dl para la gestante)³⁴.

En cuanto a la anemia megaloblástica, estos autores la caracterizan como la deficiencia de vitamina B12 y folatos, que son necesarios para la síntesis, duplicación y maduración del ADN, también requerida para GR y otras líneas celulares como leucocitos y plaquetas. Mencionan como principal causa la anemia perniciosa, ya que esta resulta de un desorden autoinmune que afecta la mucosa gástrica, produciendo gastritis y atrofia, falta del ácido clorhídrico (aclorhidria) y una deficiencia del factor intrínseco³⁴.

Esta es mucho más frecuente en adultos mayores a los 60 años y en las mujeres. Según esta revisión, la prevalencia de este tipo de anemia a nivel mundial es de un 5 a 60%; de estos, hasta un 12% de los pacientes son asintomáticos y un 30 a 40% tienen enfermedades crónicas. Para las mujeres del estudio (colombianas), entre los 13 a 49 años, la prevalencia mencionada es del 13.2%, porcentaje menor que para la ferropénica pero que tampoco es despreciable³⁴.

Los autores afirman que el principal sitio de absorción para los folatos es el yeyuno y, a diferencia del hierro, estos sí se encuentran en mayor proporción en vegetales, sobre todo los verdes como espinacas, lechugas, espárragos y brócoli, también la leche, que presenta un bajo aporte de hierro. La reserva de folatos, al igual que en el hierro, se da en hígado y, una vez ahí, se convierten en purinas, la cual es una de sus principales funciones, además de la conversión de homocisteína a metionina y la síntesis de fosfato desoxitimidilato (dTMP)³⁴.

Respecto a la vitamina B12 o cobalamina, recalcan que este participa en la formación del ADN y lípidos neuronales así como en la maduración celular. Para que esto ocurra, debe estar unida al factor intrínseco que es la proteína transportadora de esta. Para que esta unión sea posible, se requiere de la acidez del estómago, esto en la hidroxilación del duodeno. Ahí las enzimas pancreáticas obtienen esta cobalamina libre que, al unirse al factor intrínseco, va a viajar al íleon donde es finalmente absorbida. Ya en circulación, la transcobalamina II la dirige al hígado y a la médula ósea³⁴.

Es imprescindible tomar en cuenta las manifestaciones clínicas y la detección temprana de su déficit, haciendo uso también de los exámenes de laboratorio clínico, ya que las complicaciones pueden llegar a ser irreversibles³⁴.

Según los autores, el paciente puede presentar afectación del sistema nervioso central, gastrointestinal, vascular. Puede ser causal de infertilidad por la atrofia de la mucosa vaginal. En los niños, puede presentarse desde la clínica típica de la DH, como la palidez, debilidad y fatiga, hasta parestesias, hipotonía, convulsiones y malabsorción selectiva de cobalamina. Pueden presentarse afecciones cutáneas como el vitíligo, púrpura y distrofias⁴⁵. Dado estos datos, los autores enfatizan en la importancia de la alta carga epidemiológica, el pronóstico y todas las complicaciones por las que el síndrome anémico amerita mucha mayor atención³⁴.

De manera complementaria al tema de la evaluación del síndrome anémico, Terry, Mendoza y Meneses realizaron una revisión bibliográfica de la anemia en el adulto mayor, tratando de compactar en un solo contexto la descripción de la variedad de causas de este síndrome en este grupo etario, incluyendo su fisiopatología, complicaciones y efectos negativos. Ellos definen como adultos mayores a personas mayores de 65 años e indican que la anemia es común para este grupo al incrementar su prevalencia cada década de vida⁴⁶. Cabe recalcar la importancia de este estudio dado que la expectativa de vida cada vez es mayor y el paciente cada vez es más añoso.

Ellos, al igual que los autores citados anteriormente, también concuerdan con lo establecido en la presente investigación que se desarrolla en este documento: el hecho de que la anemia no es una enfermedad, sino un signo y atribuyen su aparición a la combinación de tres mecanismos básicos: pérdida sanguínea, fallo en la producción de los GR o la destrucción desmedida de ellos, llamada hemólisis³⁵.

Describen en su estudio que, al darse un conjunto de signos y síntomas, se puede hablar del SA. Asimismo, mencionan que el descenso en la masa eritrocitaria va a dar como resultado poco transporte de oxígeno. Esto impacta la calidad de vida del adulto mayor⁴⁶. Al igual que López y colaboradores, ellos hacen referencia los rangos establecidos por la OMS para definir anemia con base a los niveles de hemoglobina para hacer notar que estos se basan en estudios poblacionales que no tomaron en cuenta a personas mayores de 65 años cuando, por causas multifactoriales, el SA se torna frecuente. Actualmente, estos rangos de hemoglobina se han modificado de manera que, para adultos de ambos sexos, se considera normal 12 g/dl si viven a nivel del mar. Mencionan que, pese a esto, los artículos científicos continúan utilizando los rangos establecidos por la OMS³⁵.

Encontraron que aunque se creía que, para este grupo la anemia podría ser causada por el envejecimiento, hay dos razones de peso para considerarla como entidad diagnóstica:

- La mayoría mantienen la cifras de GR y Hb normales
- En el adulto mayor, la causa subyacente de la anemia es encontrada y en su mayoría es corregible. Por tanto, no se cree que el SA se deba a la edad, sino más bien como resultado a la elevada frecuencia de patología anemizantes, de más prevalencia en este grupo etario³⁵.

Los signos y síntomas son muy similares a los mostrados en personas jóvenes, tal es el caso de la palidez de la mucosa y cutánea, hipotensión ortostática, taquicardia, pulso débil frialdad distal, disnea, disminución de la actividad física, entre otros. Cabe destacar, según lo mencionan los autores, que mientras que, en el resto de la población la anemia tiene una causa, en el adulto mayor puede ser multifactorial, dado que puede tener varias comorbilidades y los signos y síntomas se relacionan a la patología de base. Esto puede traer consigo efectos adversos para la supervivencia y calidad de vida de estas personas, por lo que el SA puede complicarse más desde afecciones cardiovasculares, trastornos cognitivos o de conducta, incluso puede haber riesgo de caídas. El deterioro físico y general puede llevar a un mayor ingreso hospitalario y estancias más largas con recuperación más lenta. Dado esto, los autores señalan el riesgo de afecciones psiquiátricas como la depresión, demencia, incluso el Alzheimer, lo que aumenta la mortalidad³⁵.

Por otro lado, los autores afirman que deben considerarse los riesgos quirúrgicos por anemia y postquirúrgicos, mayor incidencia de complicaciones como infecciones y la posibilidad de tener que permanecer en la UCI cuando se utiliza la transfusión. Ellos

describen que esta práctica puede tener riesgos y peores resultados, por lo que afirman que solo se utiliza cuando existe riesgo de falla cardíaca³⁵.

En esta población es muy común la anemia por inflamación que antes era llamada anemia de enfermedad crónica. Para la tercera edad, este es el principal tipo de anemia y, debido a las pérdidas sanguíneas que pueden llevar a la ADH, ambos tipos de anemia se entrecruzan. Cabe considerar que, debido a la alta incidencia de gastritis y problemas gástricos, es también común la anemia por deficiencia de vitamina B12³⁵.

Estos autores también describen el mecanismo de esta anemia en relación con los síndromes de malabsorción, pero también consideran la dieta. Al igual que López y colaboradores, estos catalogan el veganismo y el bajo consumo animal como causal de anemia megaloblástica, pero además el alto consumo de medicamentos. Al respecto Aragón publicó un artículo denominado “Anemias nutricionales. Corrección de la dieta”, en el que define que el organismo no es capaz de sintetizar la vitamina B12, por lo que su aporte debe ser dado por una dieta rica en carnes, leche, pescados y los derivados del huevo, tal como lo mencionan López y colaboradores, y coincidiendo con Terry, Mendoza y Meneses en que la polifarmacia es un factor a considerar en la mala absorción de estos micronutrientes, Como ejemplo, expone a los inhibidores de la bomba de protones (IBPs), ya que se disminuye la acidez gástrica³⁶.

Aragón, además, sugiere en su estudio que corregir las causas de malabsorción puede ser la clave para evitar la anemia en la población mayor. Las reservas de vitamina B12 pueden permanecer por 3 o 4 años antes de que aparezca la anemia, por tanto suplir las necesidades nutricionales en estos pacientes es imprescindible antes de que se dé el problema de mala absorción. Según el autor, muchos de los problemas neurológicos, como la pérdida de memoria, la poca fluidez verbal la coordinación, convulsiones entre otras manifestaciones del sistema nervioso central, pueden prevenirse con un correcto aporte dietario³⁶.

Los extremos de la vida son los más afectados por la anemia. Habiendo expuesto la condición del adulto mayor, es preciso considerar la fisiopatología de la anemia en pediatría. Allieri y colaboradores realizaron una investigación basada en una revisión bibliográfica tipo documental denominada “Actualización de anemias en pediatría”, tal como los otros autores citados. En concordancia con lo observado en esta investigación, ellos afirman que la anemia es un problema de salud pública que repercute en los aspectos socioeconómicos en diferente

forma pero de manera global y concuerdan en que, aunque afecta a toda la población, tiene mayor prevalencia en niños y mujeres de edad fértil. El tipo de anemia que más se da en esta población es la ferropénica por deficiencia de hierro³⁷.

Para analizar la fisiopatología, estos autores clasifican las anemias de acuerdo con la respuesta de la médula ósea, tomando cuenta el valor porcentual de los reticulocitos. De esta forma, si la médula responde, se estaría hablando de una anemia regenerativa como es el caso de anemias hemolíticas o por hemorragias y, en caso contrario, una anemia arregenerativa. Los valores porcentuales normales de los en los primeros meses de vida son de entre 0.5 a 1% y ya de forma estable para el resto de la vida 1.5%, en este sentido si los valores se encontraran elevados respecto a los rangos mencionados, se trataría de una anemia regenerativa³⁷. Para aquellas anemias donde no hay tanta respuesta medular, se pueden clasificar aquellas que son más crónica, por ejemplo la ADH, donde hay alteración de la síntesis de hemoglobina, o las que se dan por defectos en la eritropoyesis, como la deficiencia de folatos, infiltración neoplásicas o aplásicas, ya sea hereditarias o adquiridas³⁸.

Otra forma de clasificación que brindan los autores es por morfología, basándose en este caso en el valor del volumen corpuscular medio (VCM), cuyo valor normal es de 70 a 100 fL. Menos de esta cifra sería microcítica y generaría padecimientos como ADH, talasemias e infecciones crónicas. Mayor a esto sería macrocítica como la megaloblástica, ya sea por deficiencia de vitamina B12 o ácido fólico. Cuando se trata de valores dentro del rango, se denomina normocítica y es el caso de hemorragia aguda o anemia aplásica⁴⁸. Como tercera opción, clasifican la anemia de acuerdo con la instauración como bruscas la aguda o hemólisis, y crónicas las patologías que inducen a insuficiencia³⁷.

Anteriormente se mencionó que López y colaboradores definieron la ADH en tres fases, las cuales se basaron Alleri y colaboradores para clasificar los tipos de anemia ferropénica a partir de la fase 3, cuando ya hay afectación de la hemoglobina. Ellos definen estos tipos concordando con la afección de la hemoglobina para todos los tipos de anemia que se relacionan con carencias nutricionales, de la siguiente manera:

- Anemia leve: cuadro asintomático o ya con manifestaciones como cansancio, palpitations y disnea; Hb entre 10.0 a 10.9 g/dL.

- Anemia moderada: mismo cuadro clínico anterior más anorexia y palidez. Acá la Hb puede oscilar entre 7.0 a 9.9 g/dL

- Anemia severa: ya hay compromiso sistémico, dolor, cefalea, vértigo, cambios en la conducta, deterioro cognitivo, incluso sensibilidad al frío, el cuadro gastrointestinal, puede incluir vómitos y náuseas. La Hb estaría por debajo de 7.0 g/dL.³⁷.

Entre las causas, la que exponen estos autores como principal es la ingesta deficiente, de estos nutrientes (hierro, vitaminas del complejo b, ácido fólico), esto cuando la zona no es endémica de malaria y parasitosis. Además, ellos concluyen que, aunque la anemia se puede presentar en cualquier edad, en particular al nacer y la infancia, la más frecuente es la anemia ferropénica, por causa de la ingesta deficiente de hierro, ya sea propiamente del neonato al nacimiento o de parte de la gestante. Todo esto se acrecienta cuando hay problemas socioeconómicos³⁷.

Lozano aborda en su trabajo la fisiopatología del síndrome anémico. Él expone la importancia de esto dado que concuerda con los autores citados anteriormente en que el término de anemia ha sido utilizado de manera errónea como diagnóstico, cuando en realidad su manifestación indica la presencia de una enfermedad subsecuente y se debe principalmente a la hipoxia tisular a la que se está exponiendo el organismo. Por ello, dice que se presentan los siguientes mecanismos compensadores³⁸:

- El principal es la capacidad de la hemoglobina de ceder el oxígeno a los tejidos, esto por la hipoxia como consecuencia del metabolismo anaerobio del ácido láctico y descenso del pH, conocido como efecto Bohr³⁸.

- Lozano describe que el segundo mecanismo compensador aparece de manera tardía, pero es más efectivo y consiste en el aumento del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG). Este va a actuar sobre la hemoglobina para disminuir eficazmente su afinidad por el oxígeno. Seguido aparece la redistribución del flujo sanguíneo, dado que los órganos con más demanda de oxígeno serán el cerebro y el miocardio³⁸.

- Una vez que la hemoglobina tiene un descenso por debajo de 7.5 g/dl, se da el aumento del gasto cardiaco, el cual puede cuadruplicarse en situaciones graves, como en la fase de anemia severa descrita por Allieri y colaboradores. Indica Lozano en su estudio que este aumento del gasto cardiaco se debe a la disminución de las resistencia periféricas (poscarga). A este grado, esa disminución de la concentración de oxígeno sirve de estímulo para que aumente el flujo cardiaco, donde la presión sistólica permanece normal, pero la diastólica puede descender de manera que la tensión diferencial va a aumentar³⁸.

●En teoría, el mecanismo más apropiado será cuando se da un aumento en la producción de glóbulos rojos, pero esto, además de ser más lento, es dependiente de la respuesta eficaz de la médula ósea en la anemia ferropénica. Indica el autor que este aumento en la eritropoyesis se presenta debido a la hipoxia renal, aunque también puede darse en la extrarrenal³⁸.

●Lozano describe que, en cuanto a la compensación por parte del aparato respiratorio, este es casi nulo, ya que, en la situación eupneica, los hematíes pasan de manera eficaz por los pulmones y la disnea, o la taquipnea de esfuerzo, se va a dar más bien por la respuesta deficiente del centro respiratorio con una hipoxia pulmonar que se asocia a este³⁸.

Por otra parte, González y Olavegoya presentaron una revisión bibliográfica denominada “Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?”, con el fin de aportar evidencia para poder discriminar entre una anemia gestacional o una hemodilución fisiológica. Ellos recalcan la necesidad del hierro como micronutriente, pero también mencionan que su exceso puede ser dañino. El rango necesario diario lo definen como de 1 a 2 mg absorbido por día, lo cual será regulado por la hormona hepática que inhibe la ferroportina (proteína transportadora de hierro; esta hormona recibe el nombre de “hepcidina” y disminuye el hierro y su liberación)³⁷.

Recalcan que, durante el embarazo, habrá una mayor demanda de hierro y que la hemoglobina va a disminuir debido a una mayor expansión vascular, determinando la hemodilución, la cual se da en el segundo trimestre de embarazo y que regula en el tercero³⁷.

Se habla de anemia moderada a un rango de hemoglobina entre 7 a < 9 g/dL y ya una severa si la hemoglobina está < 7 g/dL, lo cual es indicador de riesgo y aumenta la morbimortalidad de la madre y el neonato. En esto basan la importancia de definir cuándo se trata de anemia o de hemodilución fisiológica⁵³. Los autores exponen la condición en la que no se da esta hemodilución, por ejemplo, en zonas al nivel del mar. La ausencia de hemodilución se asocia también a resultados adversos, los cuales aumentan la probabilidad de preeclampsia, diabetes mellitus, restricción del crecimiento intrauterino, parto pretérmino (debido al menor flujo sanguíneo por la eritrocitosis) e incluso puede darse la muerte fetal tardía asociados rangos de Hb mayores de 13 g/dL³⁷.

Tabla 6 Fisiopatología de la anemia por deficiencia de hierro

<u>Ingesta deficiente de hierro</u>	Deficiencia dietaria de alimentos ricos en hierro hemo
<u>Absorción inadecuada</u>	Sitio anatómico de absorción: Intestino delgado Se afecta si hay inhibidores como ácido fítico y polifenoles Se favorece en presencia de la vitamina C
<u>Pérdida de hierro</u>	Pérdidas agudas o crónicas no cuantificadas como en: Menorragia Úlcera gastrointestinal Hematuria Rectorragia Hematemesis Hematoquecia
<u>Almacenamiento y liberación</u>	En hígado bazo y médula ósea en forma de ferritina Ante niveles bajos se libera por medio de la hepcidina
<u>Transporte y utilización</u>	Viaja unido a la transferrina Se produce su síntesis en células esenciales La eritropoyesis depende del hierro
<u>Desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro</u>	Se pierde el equilibrio de la compensación entre la absorción, el almacenamiento y las pérdidas Esto afecta la síntesis de hemoglobina y la producción de glóbulos rojos
<u>Hallazgos en el hemograma</u>	Si ya hay anemia: Hemoglobina baja según sexo y edad Anemia microcítica: VCM < 80 fL Arregenerativa: producción de reticulocitos baja

Fuente: Elaboración propia, basada en revisión bibliográfica ³⁴⁻³⁷ (2023).

Los otros tipos de anemia microcítica no serán tema de discusión del presente trabajo

Tabla 7 Fisiopatología de la anemia megaloblástica

<p><u>Ingesta insuficiente de vitamina B12 o ácido fólico</u></p>	<p>Dieta con deficiencia en la ingesta o restricción de estos nutrientes: Veganos Vegetarianos</p>
<p><u>Absorción deficiente</u></p>	<p>Sitio anatómico de donde se da la absorción: Ácido fólico del intestino delgado. Se puede ver afectado por patologías de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) como enfermedad de Crohn y celiaquía Vitamina B12: íleon terminal. Está mediada directamente con el factor intrínseco, por lo que la falta de este que se da en casos de anemia perniciosa que puede afectar su absorción eficaz.</p>
<p><u>Inhibición de la síntesis de ADN</u></p>	<p>La deficiencia de estos nutrientes va a afectar la síntesis del ADN, lo que conlleva a una acumulación de precursores nucleares (megaloblastos) y hematopoyesis inefectiva</p>
<p><u>Alteración en la maduración de los glóbulos rojos</u></p>	<p>Estos glóbulos rojos inmaduros ovalados de gran tamaño, megalocitos, tienen una vida media más corta que el eritrocito normal. Esto resulta en anemia</p>
<p><u>Manifestaciones clínicas</u></p>	<p>Además de la clínica común del síndrome anémico, palidez, fatiga y debilidad, se presentan síntomas neurológicos a nivel del sistema nerviosos periférico como el entumecimiento. Dificultad para caminar Hormigueo</p>
<p><u>Hallazgos en el frotis periférico</u></p>	<p>Anemia macrocítica con poiquilocitosis y anisocitosis Presencia de megalocitos</p>

	<p>Cuerpos de Howell-Jolly (fragmentos de residuos del núcleo)</p> <p>Reticulocitos aumentados</p> <p>Neutrófilos aumentados</p>
--	--

Fuente: Elaboración propia, basada en revisión bibliográfica ³⁴⁻³⁷ (2023).

Los otros tipos de anemia macrocítica no serán tema de discusión del presente trabajo

4.2 Propuesta diagnóstica

4.2.1 Tamizaje por deficiencia de hierro y anemia ferropriva

De acuerdo con la información recabada, se determinó que es necesario enfocar el cribado de deficiencia de hierro en pacientes con factores de riesgo o en aquellos que presenten síntomas sugestivos de anemia. Entre los grupos que se deben considerar de riesgo están:

Niños en edades entre 6 meses hasta edad escolar: a partir de los 6 meses de edad puede darse una inadecuada ablactación que incluya los alimentos que sean fuente de hierro dietario, así como presentarse alergia a la proteína de la leche de vaca que podría traducirse en pérdidas de sangre oculta en heces. A pesar de esto, hay algunos autores que afirman que no existe suficiente evidencia científica en la que se pueda sustentar el realizar tamizajes en niños de 6 a 12 meses o ferropenia en niños menores a 5 años, como Pérez Surribas y colaboradores³³.

Sin embargo, en esta investigación se prefiere mantener la recomendación de manera consistente con lo establecido en el Lineamiento Técnico de la CCSS desde el año 2000³⁴. En este lineamiento, se establece que, por normativa, en el primer nivel de atención de manera básica se debe realizar un hemograma como parte del tamizaje de anemia a niños de 6 meses y un año de edad. Respecto a los menores de 5 años, es preciso considerar, tal como lo menciona el Lineamiento Técnico de la CCSS³⁸, la evidencia en la población infantil costarricense que lleva a la OMS a calificar la situación de la anemia a nivel nacional como problema de salud pública moderado y grave en algunos sectores.

Basándose en esa información, en esta propuesta se prioriza a esta población como aquellos con factores de riesgo, debido a la posibilidad de que se presenten secuelas cognitivas. Pese a que algunos autores recalcan que las evidencias de la acción de hierro en el desarrollo cognitivo son puramente mecanicistas, tal como lo mencionan por ejemplo

McCann y colaboradores en su revisión sistemática “El papel del hierro en el desarrollo del cerebro”, donde se afirma que el hierro juega un papel importante en el neurodesarrollo y que hay estudios en animales que sugieren la importancia de la suplementación en el embarazo y la infancia, no está claro si la carencia de hierro realmente impacta en el resultado del desarrollo neurológico y, de ser así, si el impacto varía dependiendo del momento en el que se exponga a la suplementación de hierro³⁹.

Estos autores realizaron búsquedas en cuatro bases de datos dividiendo a los niños en tres grupos por edades de 0-6 meses, 6-24 meses y 2-4 años para estudiar la diferencia de la deficiencia de hierro o la administración de suplementos durante el embarazo. Incluyeron las evaluaciones del neurodesarrollo y no se observó una relación clara en ninguno de los estados de tiempo entre el estado de hierro y el neurodesarrollo. Sin embargo, se detectó la existencia de muchos estudios heterogéneos, por lo que se concluyó que, a pesar de la existencia de buena evidencia mecanicista, se necesita más investigación de alta calidad principalmente dentro del embarazo y la primera infancia³⁹.

Por otro lado, autores como Donker y colaboradores en su artículo “Las funciones críticas del hierro durante el viaje del feto a la adolescencia”, basado en una revisión narrativa, señalan la asociación de la anemia con el desarrollo cognitivo deficiente, además de la respuesta inmune subóptima. Incluso recalcan la relación de la anemia por insuficiencia de hierro materno al riesgo de parto prematuro y bajo peso al nacer, haciendo énfasis en la necesidad de un sistema regulador que sea altamente sofisticado para mantener la homeostasis del hierro a nivel sistémico y celular, sin olvidar que, aunque el sistema inmune necesite hierro, la virulencia de muchos patógenos son dependientes de hierro. Esto es realmente importante en la primera infancia, donde los niños necesitan más hierro que el adulto, pero son más vulnerables a estos patógenos por su sistema inmune inmaduro⁴⁰.

Estos autores exponen la importancia del hierro en esta población y su papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central, indicando que la deficiencia de hierro en la vida temprana puede inducir a modificaciones epigenéticas mediadas por histonas que, a su vez, alteran la expresión genética crítica para la regulación de la plasticidad del hipocampo. Estas histonas desmielinizadas contienen hierro de la familia JARID⁴⁰.

Basta recordar que el cerebro basa su desarrollo en una especie de andamiaje donde el éxito de cada etapa depende del éxito de la etapa anterior. Los autores señalan que, mediante

la resonancia magnética, es posible demostrar un aumento considerable de hierro desde la infancia hasta la adolescencia. A pesar de que se desconocen las cantidades de hierro con exactitud, hacen la comparación de la supresión de la eritropoyesis en periodos de suministro limitado de hierro, donde se sabe que las células precursoras van a liberar hierro para proteger el cerebro y otros órganos dependientes de hierro, no así en el desarrollo fetal, donde la prioridad no será el cerebro, sino los eritroblastos. Según estas afirmaciones, el cerebro infantil tendrá deficiencia de hierro antes de que aparezca la anemia. Ellos se basan en modelos preclínicos que demuestran que, en la vida temprana, la deficiencia de hierro se asocia a anomalías del desarrollo neurológico tanto a corto como a largo plazo⁴⁰.

También hacen ver que esta evidencia mecanicista y los estudios observacionales vinculan la ADHD con el deterioro cognitivo, conductual y motor. Recomiendan cautela al sugerir relacionar estos hallazgos con otras deficiencias nutricionales, afecciones inflamatorias, entorno socioeconómico, entre otros y hacen énfasis en que no existe evidencia clara sobre el efecto beneficioso de la suplementación de hierro en la primera infancia como sí la hay en niños anémicos de edad escolar. Aunque también señalan que sí existe evidencia de que la suplementación oral de hierro en niños pequeños reflejó el desarrollo relativamente rápido de habilidades motoras en el primer año, lo que muestra la gran heterogeneidad entre los ensayos y la calidad limitada que dieron ambigüedad con el resultado⁴⁰.

Al comparar ambas investigaciones, se nota que coinciden en la necesidad de estudios controlados, ya sea con placebo o de mayor calidad y peso estadístico para poder evaluar realmente el impacto de la suplementación de hierro y el desarrollo cognitivo en niños pequeños. Sin embargo, no desvalida los estudios mecanísticos ni contradicen la suplementación de hierro, por lo que en esta investigación se recalca la importancia de mantener niveles adecuados de hierro en niños pequeños para su óptimo desarrollo cognitivo a futuro. Pero sí se sugiere el uso de una herramienta de laboratorio que no busque la anemia únicamente, sino la deficiencia de hierro. En consecuencia, contrario a la sugerencia de la CCSS, se recomienda optar por análisis más específicos como la ferritina, cuya importancia diagnóstica se expondrá más adelante, por sobre el rango de hemoglobina en esta población.

● Niñas que presenten su menarca: la adolescencia es considerada una etapa de elevado requerimiento de hierro, según lo afirman diferentes autores. Por ejemplo, en la guía argentina para el manejo de la anemia, se menciona que la dieta puede no aportar el hierro

necesario, tanto en los varones como en las mujeres, pero en estas últimas es particularmente importante, puesto que las pérdidas de hierro asociadas a la menarca pueden ocasionar deficiencias de hierro o exacerbarlas.

Larsen y colaboradores concuerdan con lo expuesto en la guía argentina. A partir de las conclusiones de su estudio transversal con participantes reclutados de la red Children's Hospital of Philadelphia, ellos adicionaron a su investigación la historia clínica electrónicas donde obtuvieron información de las medidas hematológicas relacionadas con el estado de hierro de sus participantes. Además lograron evaluar el rendimiento mediante la batería neurocognitiva computarizada basada en la web de Penn (The University of Pennsylvania Computerized Neurobehavioral Test Battery) y la integridad de la sustancia blanca del cerebro fue también evaluada y considerada en el estudio por medio de resonancia magnética⁴¹.

Concluyeron que la diferencia respecto al sexo de los adolescentes surgía después de la menarca y asociaban que a mayor nivel de hemoglobina mejor rendimiento cognitivo, lo que también se asociaba a una mayor integridad de la sustancia blanca cerebral en la submuestra de neuroimagen³⁷. El nivel de hierro era más bajo en mujeres que en varones y, en las mujeres con bajo nivel socioeconómico, la disminución era aún más marcada, lo que tenía mayores consecuencias neurocognitivas en este periodo crítico para el desarrollo neurológico del individuo. Ellos consideran que esto debe ser “una ventana importante para una intervención que tiene potencial de reducir disparidades de salud en poblaciones de riesgo”⁴¹.

En consonancia con lo antes mencionado, Munro y colaboradores realizaron una revisión de expertos con el fin de concientizar las condiciones que tienen relación con el sangrado menstrual abundante, las cuales pueden ser amplias y de largo alcance en este caso para las adolescentes. Afirman que la deficiencia de hierro consecuente al sangrado menstrual abundante cuenta con evidencia de estar asociada con el deterioro cognitivo, incluso en aquellas aparentemente sanas⁴².

Este grupo de expertos realizó reuniones virtuales en múltiples ocasiones con el fin de llegar a un consenso para obtener procedimientos de detección y diagnóstico tanto en la detección temprana como en el tratamiento coherente del sangrado menstrual anormal DH y la ADH. Ellos evidencian que, al tratarse de un tema que entrecruza varias especialidades,

hace que se pierda la conciencia tanto pública como profesional de lo amplio que puede ser este problema y la necesidad de la creación de políticas y pautas para su detección. La falta de conciencia de un sangrado anormal y la normalización de los síntomas menstruales puede llevar a que culturalmente esto se normalice desde la adolescencia incluso por los padres. Ellos enfatizan la necesidad del hierro como oligoelemento esencial de importancia crítica en muchos de los procesos del organismo, incluyendo enzimáticos, actividad del miocardio, músculo esquelético, la producción de neurotransmisores y la función del sistema inmune⁴².

Para la comprensión de su trabajo, se basaron en estudio de niñas y mujeres adolescentes que se presentaron a donar sangre. Este estudio comparó el historial de donadores realizado en los Estados Unidos y demostró una prevalencia en la ausencia de reservas de hierro de un 18% y un 50% de DH, indicando que se trató de aproximadamente el doble que en las mujeres adultas. Mencionan que, según el Estudio de Epidemiología de Receptores y Evaluación de Donantes (REDS), los datos son similares a los reportados en Estados Unidos, Canadá y Australia: 17.7% de las mujeres deben aplazar su donación por tener hemoglobinas menores a 12,5 g/dL. Se asocia la menarquia al inicio de los episodios de sangrados agudos y es acá donde se descubren coagulopatías no diagnosticadas. Tal es el caso de la enfermedad de von Willebrand (EvW)⁴².

Afirman, además, que esta condición se da en países de ingresos bajos poniendo como ejemplo a Pakistán, donde la prevalencia de la anemia entre las adolescentes es de un 50%. Se cree que en países de ingresos bajos y medianos, con mayor prevalencia de desnutrición, el agotamiento del hierro impulsa a las niñas y adolescentes a la DH y la ADH. Como se verá más adelante, esto se termina reflejando en mujeres en edad fértil con deficiencia de hierro y anemia ferropriva. Los autores señalan que los datos son limitados dado que no existen pautas que dirijan su detección por medio de laboratorio⁴¹.

Al momento de la presente investigación, no se encontraron datos recientes al respecto en población costarricense, lo que valida la importancia de considerar a este grupo etario de riesgo para la salud pública en tamizajes activos, dado la condición socioeconómica latinoamericana. Por ejemplo, Álvarez y colaboradores realizaron un estudio descriptivo observacional y transversal que incluyó 76 adolescentes femeninas en edades comprendidas entre los 11 y 19 años en el Policlínico “Ramón López Peña”, en Santiago de Cuba. Este estudio fue intencional, ya que incluyó 45 adolescentes anémicas. Se evaluaron diferentes

condiciones, desde estado nutricional, prácticas toxicológicas, edad de su menarca hasta las características de sus menstruaciones. Concluyeron que la anemia es un problema multifactorial y de alta prevalencia en estas edades, así como muchos factores de riesgo y falta de profilaxis⁴³. Es por esto por lo que se incluye a esta población en el instrumento diagnóstico del presente estudio.

- Mujeres embarazadas o en climaterio: Como ya se ha venido mencionando, los datos acerca de DH y la ADH son escasos de manera global, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo, como es el caso de la mayor parte de América Latina y el Caribe. Cañarte-Quimiz y Castro-Jalca realizaron en el año 2022 un estudio narrativo documental cuyo objetivo principal fue describir la anemia por déficit de nutrientes en este grupo etario con un enfoque sobre las características socioeconómicas, su prevalencia y los factores de riesgo, como la pobreza, lo cual hace propenso el bajo consumo de alimentos ricos en hierro, vitamina B12 y folatos. Sin embargo, la anemia más encontrada fue debido a la deficiencia de hierro ⁴⁴.

Estas autoras mostraron como principal causa de la anemia la baja ingesta de nutrientes debido a la pobreza en edades de 13 a 49 años. América del Sur fue la zona geográfica con mayor prevalencia, pero también identificaron factores de riesgo como la multiparidad, falta de educación, patrones culturales y hábitos dietarios. En edades mayores a los 29 años, describieron anemia debido, además, a miomatosis, enfermedades crónicas, hipertensión, cáncer, enfermedades cardiovasculares, diabetes y osteoporosis, causas incluso de mortalidad. A pesar de que la incidencia de anemia es mayor en países de bajos recursos económicos, no es un problema ajeno a los países desarrollados y de mayor estatus económico⁴⁰. Resulta importante resaltar que estas autoras concuerdan con el hecho de que el no alcanzarse progresos significativos a la hora de combatir esta condición en esta población se deba a pobres acciones no sistematizadas o a la carencia de mecanismos efectivos de evaluación⁴⁴.

Por su parte, Grandez-Urbina y colaboradores realizaron un estudio observacional, descriptivo y transversal en el que incluyeron a todas las mujeres en edades de los 15 a 45 años de la comunidad nativa de Eseeja, en Madre de Dios, Perú. El muestreo fue de tipo censal: no se controlaron variables como parasitosis, menorragia, embarazo, enfermedad hematológica, ni se incluyó a las mujeres que no quisieron participar del estudio. Su objetivo

fue identificar los grados de anemia, los niveles de hemoglobina y la prevalencia de la anemia⁴⁵.

Como resultados se obtuvo que el nivel de hemoglobina reportado fue de 10.75 ± 1.08 gr/dL, el 77.63% de las mujeres tenían el nivel de hemoglobina <12 g/dl, el 29.5% entre 11.0 y 11.9 g/dL y el resto entre 7.0 y 10.9 g/dL. No encontraron mujeres con anemia severa ni relación entre la hemoglobina y la edad, a diferencia de otros estudios semejantes con los que compararon su investigación. En ellos se ha reportado una tendencia a que la prevalencia de anemia disminuya conforme aumente la edad, lo que demostró una alta prevalencia de anemia entre las mujeres de edad fértil de esa comunidad, concordando con el problema de salud pública a nivel global que se ha venido discutiendo⁴⁵.

Fajardo, Narcisa y Azúa (2023) realizaron un estudio de diseño documental descriptivo explicativo, con enfoque cualitativo. Con el objetivo de fundamentar en el periodo gestacional la anemia ferropriva, basaron los criterios diagnósticos en los niveles de hemoglobina, índices férricos y ferritina⁴². Los autores mostraron una fluctuación en los niveles de hemoglobina por causa de la disminución de eritrocitos a través de los trimestres de embarazo. Enfatizaron la dependencia de un diagnóstico que identifique los factores que la provocan para así prever las nefastas consecuencias⁴⁶.

Este estudio concuerda con Grandez-Urbina que en países subdesarrollados la ADH representa un 75% de los casos de anemia en este grupo poblacional aproximadamente, así como que se debe principalmente a la desnutrición, pero también al deterioro de eritrocitos. Estos incluyen los requisitos a lo largo de los estadios del embarazo como el déficit de hierro prenatal. Ellos señalan que este déficit no solo afecta la eritropoyesis, sino también otros órganos, lo que produce trastornos no hematológicos que van a verse vinculados con la tasa de morbilidad en la niñez. Además, como otros de los estudios incluidos anteriormente en esta investigación (cuando se mencionó como factor de riesgo a la niñez), el bajo rendimiento en la escala de desarrollo y trastornos de aprendizaje⁴⁶.

Posteriormente, definieron anemia como el nivel de hemoglobina menor a 11 g/dL durante el primer y tercer trimestre de embarazo y $<10,5\%$ en el segundo. Hacen notar que la anemia dilucional o fisiológica es frecuente en el embarazo de mujeres sanas por la necesidad de expansión de volumen necesaria para satisfacer los requerimientos del feto y placenta. También mencionaron que esta condición es causa del bajo nivel de hemoglobina.

Por esa razón, se definen estos rangos menores a los considerados en las mujeres no embarazadas que es <12 g/dL para considerar anemia⁴⁶.

Por otro lado, identificaron como factor de riesgo para la mujer embarazada los extremos de la vida reproductiva. Hay una asociación entre la anemia y los peores resultados maternos y perinatales atribuidos a los factores de riesgo ya mencionados, por lo que reconocen la importancia de la detección de la DH sin anemia⁴⁶.

La Sociedad Argentina de Hematología, en su Guía de Diagnóstico y Tratamiento de las Anemias del 2019, indican que el recién nacido tiene las reservas de hierro para cubrir sus necesidades hasta los 4 a 6 meses, provenientes principalmente del aporte materno, esto durante la vida intrauterina. El hierro materno es incorporado por el feto en el tercer trimestre de embarazo. Por consiguiente, el niño prematuro nace con estas reservas disminuidas. Los autores recalcan que actualmente está en discusión si la deficiencia de hierro materna influye sobre el estado de las reservas de hierro del neonato, pero mayormente la evidencia, según ellos mencionan, arroja que los niños de madres anémicas nacen con reservas disminuidas⁴³. Esto concuerda con el estudio de Fajardo, Narcisa y Azúa sobre la importancia de identificar la DH en mujeres en embarazo⁴⁶.

Respecto a Costa Rica, la CCSS cuenta con el programa de Atención Integral del Embarazo y Postparto. Este conjunto de actividades lo realizan los servicios de salud con el fin de brindar a toda mujer embarazada y a sus futuros hijos e hijas una atención integral de calidad, identificando así las condiciones de riesgo. Buscar ser equitativo, precoz, completo y periódico⁴⁷.

Durante la primera consulta y en las semanas 35 y la 36, se realiza un hemograma para detectar anemia. Asimismo, se prescribe hierro y ácido fólico, y se educa a la futura madre respecto a la importancia de la continuidad del tratamiento. Indica esta guía que, en caso de no responder al tratamiento, debe referirse a hematología. En la semana 36 se enviará un hemograma para determinar hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto) en caso de anemia o riesgo de sangrado⁴⁷.

Esta guía considera que en hemoglobinas con valores <11 g/dL se debe solicitar una ferritina sérica. Sin embargo, nótese que este proceder estaría esperando la presencia de anemia para identificar la DH, lo cual contradice los estudios anteriores que enfatizan en la necesidad de identificar la DH antes de que se evidencie la ADH⁴⁷.

La CCSS concuerda con Fajardo, Narcisa y Azúa en que, para el primer y tercer trimestre, se considera anemia valores de hemoglobina <11 g/dL y en el segundo trimestre <10.5 g/dL. Asimismo, considera la Hb un Hto en el primer y tercer trimestre <35% y en el segundo <32%⁴³. Pese a que el tratamiento para la ADH se estará discutiendo más adelante, cabe destacar que la CCSS dará como tratamiento a la anemia gestacional hierro fumarato 200 mg/día vía oral (VO) y, en el caso de deficiencia de ácido fólico, 1 mg/BID/ VO⁴⁷.

● Adultos jóvenes y adultos mayores con enfermedades crónicas o con dietas restrictivas: En el caso del adulto joven, un factor de riesgo a considerar es la práctica de deportes, principalmente si se trata de atletas de alto rendimiento. Al respecto la Máster en Ciencias del Deporte Aida Vidal González presentó una investigación sistemática de más de 10 años sobre la anemia en el deporte, donde se destaca la relación que tiene la Hb con el rendimiento físico del deportista, por lo que un aumento en la producción de glóbulos rojos puede mejorar ese rendimiento del atleta, así como que su disminución puede limitarlo, esto se si se considera asertivamente la anemia solo como un signo patológico y no como un diagnóstico *per se*⁴⁸.

La autora menciona que el término de anemia del deportista se emplea desde el año 1970 y se adapta según la disciplina. Su uso se atribuye principalmente, en el caso del embarazo, a una dilución fisiológica producto del aumento del volumen plasmático. No se considera una patología si el nivel de glóbulos rojos es normal, sobre todo en hombres. Por tanto, la autora considera que los deportistas de alto rendimiento están propensos a padecer anemia; sin embargo, recalca que una de las causas de esta anemia puede ser también la DH, una causa común de la fatiga en el deportista. En su investigación, afirma que las anemias relacionadas al metabolismo del hierro son la carencia nutricional más común y la de mayor importancia en el deporte⁴⁸.

También destaca los pocos estudios que hay respecto a esta población, ya que se selecciona otro tipo de muestra para los estudios de ADH. La autora sugiere que la ADH es un evento final a lo largo de un balance negativo del hierro. como en otros estudios presentados, en esta investigación la autora señala que las necesidades de hierro en los varones son más elevadas durante el desarrollo puberal por un mayor aumento del volumen sanguíneo, la masa muscular y la mioglobina, pero esto cambia cuando la mujer llega a la

menarca, debido a la pérdida menstrual. Señala que, mientras los anticonceptivos orales ACOs, pueden disminuir el flujo, los dispositivos intrauterinos pueden aumentarlos⁴⁸.

Por otra parte, advierte que un mecanismo adaptativo del organismo es el volumen minuto cardíaco aumentado, así como el aumento de la fluidez sanguínea por la baja concentración de hemáties, para evitar la hipoxia cuando la demanda es alta. Esto baja la capacidad y prolonga el tiempo de recuperación. Así es como un síntoma de anemia sería la pérdida de resistencia, aumento de resfriado e infecciones, pero como esto también se ve en sobre entrenamientos, es común que se dé un mal diagnóstico. Por ello, se hace preciso realizar determinaciones de ferritina o hemoglobina para determinar la DH o, en su defecto, la ADH⁴⁸, tal como lo sugieren la mayoría de los autores citados en este trabajo.

Por su parte, la guía argentina establece que, en el caso del adulto, es importante considerar las fases previas a la ADH, recordar que en la fase donde la ferropenia es latente (primera fase) los depósitos de ferritina y hemosiderina van a estar disminuido o, inclusive, podrían estar ausentes en médula. También debe recordarse que acá el paciente puede estar asintomático, en cuyo caso la ferropenia puede pasar desapercibida⁴³. En la segunda fase, la eritropoyesis ferropénica, el aporte del hierro es insuficiente para la síntesis de hemoglobina, pero los valores de los eritrocitos podrían ser normales. Nótese que esta fase también podría pasar desapercibida⁴⁷.

Cuando ya se presenta la anemia ferropénica, la disminución en los glóbulos rojos y hemoglobina es evidente y el cuerpo ya manifiesta los síntomas de hipoxia. Esto es igual al resto de la población, con la salvedad que en esta población, producto de las comorbilidades, el diagnóstico de anemia ferropénica es altamente sugestivo de malignidad, por lo que debe ser estudiado y detectado a tiempo. Por ello, debe incluirse en el screening pruebas inmunoquímicas en heces y pruebas de imagen como los estudios endoscópicos, tal como también lo recomienda la guía de gastroenterología inglesa^{47,57}.

En el adulto, un valor normal de ferritina no es significativo, dado las comorbilidades y procesos inflamatorios. En esta población tiene mayor peso, por avidez del organismo, la capacidad total de saturación (CTS)⁴⁷. Si hay dudas sobre el perfil del paciente, la presencia de sintomatología asténica o de microcitosis son de altamente sugestivos⁴⁷.

Se debe buscar evidencia o identificar cuáles son los balances negativos de hierro:

- Aporte insuficiente

- Síndromes de malabsorción
- Pérdidas, ya sean evidentes o no percibidas de sangre
- Requerimientos aumentados⁴⁷.

4.2.1.2 Historia clínica y examen físico

El tamizaje debe acompañarse de una historia clínica dirigida y un examen físico exhaustivo, prestando atención a los hallazgos sugestivos de una anemia o ferropenia (ver Tabla 6). Se recomienda dirigir la entrevista inicialmente a investigar el tipo de dieta del paciente, si practica alguna dieta vegetariana, vegana o restrictiva, así como su ingesta de carbohidratos, si es abundante o racional. En el caso de niños, es importante establecer si recibió lactancia materna y por cuánto tiempo. Si ya es mayor de seis meses a 5 años, la ingesta de alimentos ricos en hierro o fortificados resulta de vital relevancia; por tanto, debe tenerse claro si consume fórmulas u otras leches, así como si se incluyen carnes, frutas y verduras en su dieta diaria. Si hay datos de deterioro cognitivo, es de suma importancia considerar su búsqueda en la historia clínica. Además de datos dietarios, deben incluirse antecedentes de prematurez o si la madre tuvo varios partos, incluso si tuvo datos de anemia en el embarazo, o cualquier patología perinatal. Los datos geográficos de residencia orientan a lugares endémicos de parásitos. Debe también obtenerse información en caso de existir pérdidas de sangre por epistaxis y trastornos digestivos, incluyendo hematoquecia, melena y rectorragia; menorragias en caso de niñas adolescentes o mujeres en edad reproductiva; historia de hemoptisis. Asimismo, debe tomarse en cuenta si el paciente está recibiendo suplementación de hierro. Estas recomendaciones hacia la historia clínica se basan en las indicadas por las guías internacionales, por ejemplo la Guía de Diagnóstico y Tratamiento Argentina del 2019⁴⁷.

En cuanto al examen físico, se debe considerar qué parte de esta población puede no presentar anemia debido a que, como se mencionó en el metabolismo del hierro, el déficit de enzimas celulares que contienen el hierro y la mioglobina puede darse de manera muy lenta en algunos individuos. Sin embargo, se coincide con lo indicado en la Guía de Diagnóstico de Deficiencia de Hierro Canadiense, donde también se señala la importancia del examen físico para el diagnóstico en estos pacientes, puesto que, incluso si aún no está instaurada la anemia por causa de la deficiencia, se pueden presentar síntomas no hematológicos o en algunos casos ser asintomáticos⁴⁷.

Los signos y síntomas pueden ser inespecíficos y muy amplios, por lo tanto se debe atender al detalle. Estos pueden incluir fatiga sin otra explicación acompañada de palidez de la piel, insuficiencia para realizar ejercicios aeróbicos, cefaleas recurrentes, intolerancia al frío e incluso tener cuadros depresivos, por lo que es común que haya bajo rendimiento en el trabajo o estudio. Algunos pacientes pueden presentar deseo incontrolable de consumir hielo (pagofagia) y otros tipos de pica 47.

Otro hallazgo físico importante puede ser la queilitis angular también conocida como rágades comisurales. La inflamación en esta zona puede tornarse áspera. Otro rasgo característico es que pueden presentar fragilidad en las uñas o la coiloniquia (conocida como uñas en forma de cuchara), además resulta común la pérdida de cabello 47.

También indican los autores que están relacionados embarazos con resultados adversos, como partos pretérmino, ruptura de membranas prematuras, incluso cuadros hipertensivos e insuficiencia placentaria. En cuanto al sistema inmune, no es raro que su función se vea afectada³⁶. Estos datos confirman la necesidad de realizar una historia clínica y examen físico dirigidos y exhaustivos. Otros hallazgos pueden observarse en la Tabla 8.

Tabla 8 Guía de interrogatorio para historia clínica

Población general	Niños	Mujer en edad reproductiva	Adultos
Edad	Prematurez / Gemelar	Menorragia (en la menarca o en el climaterio)	Antecedente de enfermedad crónica
Sexo	Patologías perinatales	Embarazos múltiples	Pérdidas sanguíneas
Etnia	Déficit de hierro de la madre	Antecedente de enfermedades perinatales	Trastornos gastrointestinales
Ubicación geográfica	¿Lactancia exclusiva? Duración de la lactancia	Hemorragia intrauterina (transfusión fetomaterna o gemelo-gemelar)	Comorbilidades
Hábitos de pica	Volumen de ingesta diaria de leche	Hipertensión gestacional	Medicamentos que disminuyen la acidez gástrica
Tipo de dieta	Ablactación: ¿inclusión de todos los grupos nutricionales, ingesta de carne y alimentos ricos en hierro?		Gastrectomía o bypass
Déficit de atención	¿Deterioro cognitivo?		Cirugía bariátrica
Donación de sangre periódica o postoperatorio			

Fuente: Elaboración propia (2023), basada en las guías internacionales.

4.2.1.2.3 Propuesta para realizar una historia clínica dirigida para la deficiencia de hierro

Tabla 9 Propuesta historia clínica dirigida para DH

Datos personales	Datos demográficos	Nombre Edad Sexo Lugar de residencia Estado civil Escolaridad Ocupación
	Antecedentes heredofamiliares (AF)	¿Conoce datos sobre la existencia de cuadros similares en familiares de primera línea?
Historia médica	Antecedentes personales patológicos (APP)	Enfermedades crónicas Cirugías previas (prestar atención si han sido gastrointestinales o ginecológicas) Transfusiones Uso crónico de medicamentos: ¿cuáles y durante cuánto tiempo?
	Antecedentes personales no patológicos (APNP)	Alergia a medicamentos o suplementos vitamínicos Alergia o intolerancia a alimentos Vacunas Realiza deportes de alto impacto
	Antecedentes gineco-obstétricos (AGO). Si se trata de una mujer	¿A qué edad se presentó la menarca? Patrón del flujo menstrual: Cantidad

		<p>Duración</p> <p>Presencia de coágulos</p> <p>Color</p> <p>Regular o irregular</p> <p>Intensidad y características del dolor en caso de presentarse</p> <p>Gestas, partos, abortos y cesáreas</p>
	Presentación	<p>Motivo de consulta</p> <p>Hay presencia de síntomas tales como:</p> <p>Fatiga</p> <p>Debilidad</p> <p>Vértigo</p> <p>Irritabilidad</p> <p>Capacidad de concentración disminuida</p>
	Tiempo y evolución de los síntomas	<p>¿Cuándo comenzaron?</p> <p>¿Con el tiempo, han ido disminuyendo o han empeorado?</p> <p>¿Se han presentado de manera cronológica o todos aparecieron al mismo tiempo?</p>
Historia dietética y de estilo de vida	Patrón alimentario	<p>Detallar la dieta habitual</p> <p>Consultar principalmente por el consumo de alimentos ricos en hierro</p>
	Hábitos alimentarios	<p>Tiene dietas especiales:</p> <p>Por restricción</p> <p>Por cultura</p> <p>Por preferencia</p> <p>Por situación económica</p>

	Hábitos de consumo	Toma bebidas alcohólicas: frecuencia y cantidad aproximada Fuma tabaco u otros Vapeo Otras drogas ilícitas
Historia social	Laboral	¿Tiene trabajo o realiza alguna actividad que le confiere ingresos económicos de manera constante? Búsqueda de exposición a agentes tóxicos Condiciones o características de la actividad que podrían afectar la absorción del hierro: combinación de factores físicos tales como calor, humedad, irradiación que puedan alterar la protección dérmica o aumentar la respuesta a ciertas sustancias
	Social	¿Con quién vive? Características de la vivienda ¿Recibe apoyo social?
Evaluación de factores de riesgo	Embarazo, lactancia, (en caso de mujeres)	Recopilar información sobre su estado actual como si practica la lactancia exclusiva o si toma suplementos vitamínicos propios del periodo gestante y su estado: revisar apartado de “presentación de los síntomas”
	Historial de pérdidas de sangre	Si es adolescente que ya tuvo la menarca o mujer en edad reproductiva, asegurarse de

		<p>tener los datos de la entrevista de la AGO sobre patrón menstrual.</p> <p>En caso de adulto joven o mayor, historial de:</p> <p>úlceras gastrointestinales</p> <p>traumatismos</p> <p>otro evento donde se pudiera ver involucrada la pérdida sanguínea como antecedente de enfermedad renal</p>
	Población pediátrica	<p>Nacimiento: término, pretérmino</p> <p>Número de hijos</p> <p>Si tiene menos de 6 meses: lactancia exclusiva</p> <p>Si tiene 6 meses o más. Descripción de la ablactación</p> <p>Recopilar toda la información posible sobre el tipo de dieta</p>
Evaluación psicosocial	Niveles de estrés	<p>Condiciones en la vida del paciente que puedan afectar su nivel de estrés como pérdida de trabajo, estudios, condiciones personales, entre otros</p>
Evaluación de síntomas específicos	Síntomas gastrointestinales	<p>Cambios en el patón defecatorio</p> <p>Dolor abdominal</p> <p>Presencia de sangre en heces u orina</p>
	Síntomas neurológicos	<p>Ataxia</p> <p>Neuropatía periférica: entumecimiento, hormigueo, pérdida de sensibilidad</p>

		Para distinguir de estados avanzados de deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico
Exámenes anteriores	Resultados de pruebas anteriores en el expediente médico	Recopilar y analizar los estudios previos de análisis de laboratorio que puedan brindar información sobre la función del hierro del paciente como: Hemograma Examen general de orina Índices férricos Ferritina
Conclusiones y plan de acción	Resumen y conclusiones	Recapitular toda la información que se obtuvo y decidir conclusiones preliminares
	Plan de acción	Propuesta para análisis de laboratorio específicos: Ferritina Hemograma Índices férricos Prueba de sangre oculta en heces Frotis de heces por parásitos, etcétera Recomendaciones preliminares para el tratamiento y seguimiento

Fuente: Elaboración propia basada en revisión bibliográfica ^{34.51} (2023).

4.2.1.2.4 Propuesta para realizar una historia clínica dirigida para la anemia megaloblástica

Tabla 10 Propuesta historia clínica anemia megaloblástica

Datos personales	Datos demográficos	Nombre Edad Sexo Lugar de residencia Estado civil Escolaridad Ocupación
	AHF	¿Conoce datos sobre la existencia de cuadros similares en familiares de primera línea?
Historia médica	Historia de presentación	¿Cuál es el motivo de consulta? Síntomas actuales como: Fatiga Debilidad Palidez Neuropatía periférica: entumecimiento, hormigueo Disnea Palpitaciones Duración y progresión de los síntomas
	AP	Enfermedades crónicas: principalmente EII, celiacía cirugías, prestar interés a aquellas que estén relacionadas con el aparato digestivo Transfusiones Medicamentos o suplementos vitamínicos, especialmente de vitamina B12 o ácido fólico

	APNP	Alergias a medicamentos o alimentos ¿Practica algún deporte?
	GO (en caso de mujeres)	Menarca Patrón menstrual
Historia dietética y de estilo de vida	Patrones alimentarios	Hay que pedir que describa la dieta actual Preguntar por la ingesta de alimentos ricos en vitamina B12 y ácido fólico
	Hábitos alimentarios	Dietas especiales: Veganos Vegetarianos Intolerancia a la lactosa Celiaquía
	Hábitos de consumo	Alcoholismo Fumado Otras drogas o sustancias
Historia social	Historia laboral	¿Se expone en su lugar de trabajo a agentes químicos tóxicos que podrían afectar la absorción de vitamina B12 o ácido fólico?
	Historia social	¿Con quién vive? ¿Cómo son las condiciones y características de la vivienda? ¿Recibe apoyo social?
Evaluación de síntomas y signos específicos	Gastrointestinales	Cambios en el patrón defecatorio Dolor abdominal Pérdida de peso no intencional
	Neurológicos	Ataxia Entumecimiento

		Hormigueo
Factores de riesgo	Adulto mayor	Comorbilidades ¿Qué alimentos ya no le llaman la atención? ¿Cumple con los tiempos de comida?
	Mujer en edad reproductiva	Patrón menstrual
	Cirugía	Bariátrica Colostomía Resección de intestino delgado Colectomía
	EII	Enfermedad de Crohn Síndrome del intestino irritable Enfermedad celíaca
	Oncológicos	Cáncer gastrointestinal
Evaluación psicosocial	Nivel de estrés	Situaciones de la vida diaria que puedan afectar la salud del paciente
Exámenes anteriores	Revisar en el expediente médico	Laboratorios u otras pruebas relacionadas con la función de la vitamina B12 o ácido fólico
Condiciones y plan de acción	Resumen y conclusiones	Recapitular información Conclusiones preliminares
	Plan de acción	Propuesta de estudios de laboratorio, pruebas diagnósticas. Recomendaciones de tratamiento y seguimiento

Fuente: Elaboración propia basada en revisión bibliográfica (2023) ^{34,51}.

Tabla 11 Recomendaciones para el examen físico en pacientes con sospecha clínica de anemia megaloblástica

Síntomas generales	Circulatorios	Respiratorios	Neuromusculares	Trastornos controversiales
Fatiga	Hipotensión	Disnea	Cefalea	Predisposición a accidente cardiovascular
Palidez de piel y mucosas	Taquicardia	Disminución en el rendimiento aeróbico	Síndrome de las piernas inquietas	Retardo de crecimiento
Pica / Pagofagia	Insuficiencia cardíaca		Vértigo	Espasmo del sollozo
Irritabilidad / depresión	Telangiectasia hemorrágica hereditaria		Deterioro cognitivo	Síntomas abdominales
Resultado adverso del embarazo	Pérdidas sanguíneas		Visión nublada	Atletas de resistencia

Cambio en las uñas y pérdida de cabello			Intolerancia al frío	
Queilitis angular				
Trauma o infección por aumento a la hepcidina				
Enfermedad Renal				
Consumo de AINES e IBP				

Fuente: Elaboración propia basada en las guías internacionales^{39,40,53}(2023).

Respecto a las anemias nutricionales, el presente estudio propone el siguiente algoritmo primario, descrito en la Figura 2, como herramienta para iniciar su diagnóstico, en la población costarricense, basándose en lo expuesto anteriormente.

4.2.1.3 Exámenes de laboratorio para la anemia por deficiencia de hierro

Para continuar con el proceso diagnóstico propuesto, se debe realizar siempre en estas poblaciones exámenes de laboratorio, iniciando con un hemograma completo y niveles de ferritina, ya que la deficiencia de hierro puede darse, tal como se mencionó anteriormente, con o sin anemia. Esta segunda es la más importante de identificar, dado que su captación temprana es un punto esencial para el fin de esta investigación y concuerda con lo propuesto por las diferentes guías internacionales consultadas³³.

Lo anterior coincide con lo expuesto en el estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico, expuesto por Pérez y colaboradores. Ellos relacionan la deficiencia de hierro con

una absorción insuficiente de este y lo desglosan en tres etapas que van en secuencia, donde se pueden ir evidenciando la progresión de alteraciones en pruebas de laboratorio:

- Depleción de los depósitos de hierro: el hierro disminuido se refleja con un descenso progresivo de la concentración de ferritina sérica³³.

- Eritropoyesis ferropénica: ya se da una disminución en la eritropoyesis, dado que el hierro de depósito también está disminuido. En esta etapa se observa ferropenia con un índice de saturación de transferrina bajo, ya que esta es la encargada del transporte del hierro. Por tanto, su saturación es baja, pero su concentración es elevada. De igual manera, el receptor soluble de transferrina estará elevado. Los autores describen que, a pesar de ser la segunda etapa de la ferropenia, la hemoglobina para este momento tiene valores de concentración en sangre normales³³.

- Anemia ferropénica (déficit absoluto de hierro): ya el depósito de hierro en esta etapa se ha consumido y la concentración de hemoglobina hasta este momento se ve significativamente disminuida. En sangre periférica se pueden presentar hallazgos como un menor volumen corpuscular medio (microcitos). La concentración de la hemoglobina corpuscular media también estará disminuida (hipocromía). En caso de que no coexista un proceso inflamatorio, podrá encontrarse niveles de ferritina bastante bajos³³.

Otro panorama que exponen los autores es cuando, a pesar de haber depósitos de hierro suficientes, su movilización no es lo suficientemente rápida. Por tanto, no satisface las necesidades cuando hay aumento de demanda durante la estimulación intensa de parte de la eritropoyetina, ya sea endógena o por agentes estimulantes de la eritropoyesis. Este escenario es clásico de las anemias por enfermedades crónicas, infecciosas o neoplásicas. Nótese que acá el denominador común es el componente inflamatorio. El hierro es secuestrado por la producción excesiva de citocinas inflamatorias, estimulando la captación de hierro por los macrófagos y acumulando ferritina y hemosiderina, por lo que sus niveles están aumentados en este caso. La presente investigación propone que, en caso de sospecha de proceso inflamatorio con niveles falsos de ferritina elevada, se correlacione la clínica con otros reactantes de fase aguda como los niveles séricos de proteína C reactiva (PCR), la velocidad de eritrosedimentación (VES) y, de manera negativa, los niveles de albúmina sérica que deberían estar disminuidos³³.

Referente a lo anterior, la guía internacional canadiense recomienda que, en caso de sospecha de la presencia de enfermedades crónicas, se ordene, además de otros reactantes de fase aguda, los niveles de índice de saturación de hierro y transferrina en ayunas. En caso de una deficiencia de hierro, la concentración de transferrina estará elevada y el índice de saturación $\leq 20\%$, lo que sería diagnóstico de deficiencia de hierro en caso de que pudiera pasar desapercibida⁵⁶.

La Sociedad Argentina de Hematología, referente a las anemias carenciales en su Guía y de Diagnóstico y Tratamiento actualizada en el 2019, hace hincapié que, dado que los estudios de laboratorio no son 100% sensibles o específicos, ante una alta sospecha clínica se realicen pruebas para complementar la sospecha diagnóstica, cumpliendo los criterios mínimos para poder establecer la etiología de la anemia en caso de que ya esta esté presente. Para la anemia ferropénica describen y coinciden en que la ferritina estará baja, la saturación de transferrina aumentará lo mismo que el receptor de transferrina y la protoporfirina⁴⁷.

Estos autores describen que, para los procesos donde hay deficiencia de hierro, pero enfermedad crónica asociada, la capacidad del transporte del hierro se puede ver disminuida, por lo que la saturación de transferrina podría estar normal e incluso con una ligera disminución, lo mismo que el receptor soluble de transferrina que podría estar normal. Además coinciden en que, en estos casos, los niveles de ferritina sérica podrían estar normales e incluso aumentar⁴⁷.

En las directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología, para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en adultos, se recomienda que la DH sea confirmada mediante estudios de hierro antes de la investigación. Estos autores recalcan que el marcador más útil para la DH es la ferritina sérica, pero, en aquellos casos que la clínica no concuerde con valores falsamente elevados de esta, se confirme con otros análisis entre los que pueden ser útiles la saturación de transferrina⁵⁷.

La Sociedad Británica además señala que, en caso de que la DH esté confirmada, se incluya en los análisis de laboratorio una microscopía de orina, pruebas para la detección de sangre oculta en heces con pruebas inmunoquímicas y transferrina en heces (para sangrados del tracto digestivo alto), aunque niegan la evidencia científica actual para evaluación de riesgo. La detección de la enfermedad celíaca, y en casos donde se amerite, debe incluir estudios endoscópicos complementarios como en presencia de sangrado activo⁵⁷.

Además, estos autores recomiendan que, debido a que la ADH es una de las principales causas de morbilidad a nivel global y puede ser causada por varias enfermedades gastrointestinales inclusive el cáncer, es prioritaria la investigación con urgencia en adultos con un nuevo diagnóstico de ADH sin explicación obvia. Relacionan la deficiencia funcional del hierro con la enfermedad renal crónica. También la presentan como común en la insuficiencia cardíaca (ICC), siendo multifactorial en ambos casos⁵⁷.

En el panorama costarricense, el Lineamiento Técnico Diagnóstico y Manejo de anemia Ferropénica en niños y niñas, el cual fue puesto en vigencia durante el desarrollo del presente trabajo, señala que las pruebas bioquímicas o los datos serían: una capacidad total de saturación de la transferrina alta, una ferritina baja, hierro sérico bajo. Además, indican que, para el índice de saturación de transferrina su nivel sería bajo, lo cual coincide con los hallazgos mencionados en las guías internacionales, con la diferencia que en la CCSS no se hace uso de la ferritina como búsqueda de DH, sino cuando ya se pretende diagnosticar la ADH. Incluso mencionan que, en caso de solo contar con el análisis de hemograma, se recomienda realizar diagnóstico presuntivo y confirmar con una prueba terapéutica positiva, lo que pone en manifiesto que la CCSS, pese a tener el recurso de las pruebas diagnósticas de la deficiencia de hierro, no busca diagnosticar la deficiencia, sino tratar la anemia como tal. Esto corresponde a la fase avanzada de esta manifestación fisiopatológica, donde ya el cuerpo reacciona a la hipoxia celular, lo cual da valor al presente trabajo⁴⁵.

Para la prevención de la anemia por deficiencia de hierro, la CCSS pone en práctica directrices tales como: atención prenatal de calidad, el pinzamiento del cordón tardío (de 1 a 3 minutos), promoción de la lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad y otorgamiento de educación para implementar después de esto una alimentación rica en fuentes dietéticas de hierro, incorporación de profilaxis con administración de hierro. Sin embargo, no se indica la búsqueda de la deficiencia de hierro como tal, ya que basan su tamizaje en los resultados obtenidos en un hemograma completo. Como ya se ha venido discutiendo, esta práctica no es recomendada pues el tamizaje debe enfocarse en encontrar la deficiencia de hierro en sus fases tempranas. Esta práctica podría responder por qué prevalece la anemia en la población sobre todo pediátrica en alto rangos, pese a los esfuerzos por tratar. Estos esfuerzos serían más beneficiosos si se usaran esos recursos para la detección temprana⁴⁵.

4.2.1.3.1 Ferritina sérica

Esta amplia familia de proteínas son las encargadas del almacenamiento del hierro, capaces de contener hasta 4 500 átomos de hierro. Dado que la mayoría de las células del organismo producen ferritina y secretan una porción de ferritina glicosilada al plasma, la concentración plasmática refleja la cantidad de depósitos de hierro en el organismo, siempre que se esté en ausencia, como ya se ha venido mencionando, de procesos inflamatorios. Por esta razón, las guías internacionales concuerdan en que se trata del marcador más eficaz para el tamizaje de la deficiencia de hierro en su fase temprana, superado únicamente, según los autores Donker y colaboradores, por la aspiración de médula ósea. No obstante, este último al ser tan invasivo raramente es utilizado, sobre todo si se trata de población infantil o pacientes frágiles. Por tanto, este biomarcador se convierte en estas poblaciones, al igual que en el adulto promedio, en la base para la evaluación de las reservas del hierro corporal intracelular^{33,45,47,47,50-58}.

4.2.1.3.2 Transferrina

Su función radica en transportar el hierro que proviene de la absorción intestinal, del catabolismo de la hemoglobina y de los depósitos tisulares, hacia principalmente los reticulocitos y eritroblastos. Su concentración se eleva en la ferropenia, el embarazo y en terapia con anticonceptivos orales. Además, puede verse disminuida en varias patologías neoplásicas, inflamatorias, malnutrición y hepatocelulares, o cuando hay sobrecarga férrica. Pese a que las guías incluyen su medición en caso de que la ferritina esté falsamente elevada y la clínica concuerde con DH o ADH, en el artículo de Pérez y colaboradores, los investigadores exponen que la sensibilidad en el diagnóstico de la ferropenia puede verse limitado en casos de malnutrición, ya que hay disminución de su síntesis, pero su concentración plasmática puede ser normal^{33,45,47,47,50-58}.

4.2.1.3.3 Receptor soluble de transferrina (STfR1)

Esta glicoproteína transmembrana cuenta con un extremo aminoterminal unido al citoplasma, uno extracelular y un tercer dominio hidrofóbico. Cada receptor se puede fijar a dos moléculas de transferrina y en un pH adecuado (7.4) tiene más afinidad por la transferrina diférrica. Es esencial para la captación del hierro: se encuentra en todas las células excepto en hematíes maduros. Su concentración aumenta con la eritropoyesis ferropénica y no se ve

afectado por la inflamación, infección, hepatopatías, embarazo y estrógenos. La recomendación de las guías internacionales indica su uso para el diagnóstico de la DH y la ADH; sin embargo, Pérez y colaboradores apuntan que en la actualidad no existen materiales de referencia certificados. Tampoco hay consenso respecto a sus calibradores por parte de los fabricantes, lo que dificulta su valoración clínica debido a la disparidad en sus valores de referencia, por lo que se recomienda que, si se utiliza el seguimiento, se dé siempre en el mismo laboratorio clínico^{33,45,47,50-58}.

En la revista de Laboratorio en Hematología de Buenos Aires, el artículo “Determinación del receptor soluble de transferrina: su utilidad en el diagnóstico de anemias”, de Almirón, Luna, Raff, Oyhamburu y Barrera, indica que su determinación es una indicación de la avidéz de hierro que tienen los precursores y asimismo reflejan la cantidad de eritroblastos presentes en la médula ósea, por lo que se eleva en la deficiencia de hierro, pero también en la hiperplasia eritroide (anemia hemolítica, policitemia, talasemias), las cuales no son motivo de discusión en este estudio. Además, recalcan que sus niveles no se ven afectados en presencia de procesos inflamatorios, como sí sucede con la ferritina⁵⁸.

Los autores Donker y colaboradores, por su parte, lo encontraron útil particularmente en situaciones clínicas en que se reducen las reservas de hierro en bebés o niños en edad preescolar. Recordaron su elevación cuando hay demandas de hierro en los tejidos. Se considera importante la acotación de estos autores con respecto a que en los niños, cuando hay niveles reducidos de ferritina, hay deficiencia en la eritropoyesis, pero no hay anemia. Esto se puede reflejar con los niveles elevados de sTfR; sin embargo, al mismo tiempo, encontraron en su investigación que puede ser que este no aumente en niños menores de 1 año con DH y coinciden con los otros autores citados en que los niveles aumentan en enfermedades que se caracterizan por tasas elevadas de proliferación eritroide⁴⁷.

Uno de los puntos más importantes en cuanto a este parámetro que brindan estos autores es que sTfR se mantiene normal en la DH funcional, lo que implica que resulta valioso en la detección de niños que requieran la terapia de reemplazo de hierro en zonas donde la prevalencia de infección sea alta y la ferritina no resulte, por tanto, tan confiable⁴⁷.

4.2.1.3.4. La relación [sTfR/log₁₀ ferritina]

La utilidad de este índice radica en que puede diferenciar la anemia ferropénica de la de enfermedades crónicas e identifica la DH en pacientes con enfermedades crónicas. La guía

británica y Pérez y colaboradores concuerdan en que es mucho más útil que la medición de la ferritina y el SFtR1 por sí solos^{33,57}.

4.2.1.3.5 Capacidad de Fijación del Hierro (CTfh)

Esta prueba se trata de la cuenta de la concentración máxima que es posible transportarse en un determinado volumen de suero, o sea, una medida indirecta de la transferrina. Se calcula bajo la fórmula:

$$\bullet \text{CFTf } (\mu\text{mol hierro/L}) = \text{Transferrina (g/L)} \times 25,1.$$

Las guías internacionales recomiendan su medición cuando hay dudas en niveles falsamente elevados de ferritina o como confirmatorio en enfermedades crónicas. También es útil en el cribado de hemocromatosis hereditaria, patología que no será discutida en este trabajo^{33,45,47,47,50-583,34,43,50-52}.

4.2.1.3.6 Índice de saturación (IST)

Este valor determina el porcentaje de las proteínas que transportan el hierro en el suero. Se encuentra saturada la totalidad del hierro que puede teóricamente asumir la transferrina. Además, es un marcador de la eritropoyesis entre el funcional y el de reserva. Los autores relacionan un IST elevado como un marcador de la enfermedad coronaria. También se ha asociado con diabetes mellitus, cáncer y mortalidad, pero ese tema no será de discusión en este trabajo. Se menciona como recomendación de las guías internacionales al igual que la CTFh^{33,45,47,47,50-58}. Autores como Donker y colaboradores indican que la medición de la saturación de transferrina (TSAT) proporciona información respecto a la cantidad del hierro circulante que además está disponible para la eritropoyesis, a diferencia de la ferritina que refleja la disponibilidad del hierro intracelular, como ya se mencionó. Entonces se puede interpretar que si se combina la ferritina e IST, se tendría utilidad para el diagnóstico de la DH tanto absoluta como funcional, pero además se obtendría información sobre la toxicidad cuando los niveles de ferritina son altos, ya que la información del hierro parenquimatoso que brinda TSAT se considera más tóxico que el hierro intracelular⁴⁰.

4.2.1.3.6 Hemoglobina (Hb)

Este parámetro es utilizado por la OMS para definir la anemia. Se estimó realizando una medición en población normal del mismo sexo y grupo de edad, en la cual no fue incluida

población mayor a los 65 años. Los autores de las diferentes guías internacionales consultadas concuerdan que un valor normal de Hb no excluye a la DH, pero si su valor disminuye en el tiempo, puede sugerir sospecha sobre todo si se acompaña de un aumento en la amplitud de distribución eritrocitaria (RDW/ADE), además de un VCM y HCM disminuidos, ya que este parámetro, que puede ser medido en la actualidad en diversidad de analizadores automatizados, brinda información sobre la idoneidad del suministro de hierro a las células precursoras de eritrocitos.^{33,45,47,47,50-58}

La CCSS determina concentraciones de hemoglobina con los que evalúan la gravedad y diagnostican la anemia. Dichos niveles fueron tomados de la OMS y se definen en su lineamiento técnico del 2023. Estos valores se consideran a nivel del mar y se muestran en la Tabla 12⁴².

Tabla 12 Concentración de hemoglobina para evaluar la gravedad de la anemia ferropriva

Población	Sin Anemia	Anemia		
		Leve	Moderada	Grave
6 meses a menos de 5 años	11 g/dL o superior	10 a 10.9 g/dL	7 a 9.9 g/dL	Menos de 7 g/dL
5 a menos de 12 años	11.5 g/dL o superior	11 a 11.4 g/dL	8 a 10.9 g/dL	Menos de 8 g/dL
12 años a menos de 14 años	12 g/dL o superior	11 a 11.9 g/dL	8 a 10.9 g/dL	Menos de 8 g/dL

Fuente: Caja Costarricense de Seguro Social. Lineamiento técnico diagnóstico y manejo de anemia ferropénica en niños y niñas³⁸.

Para otras poblaciones, la CCSS maneja otros rangos de Hb. Por ejemplo, para pacientes con enfermedad renal crónica, la meta es Hb entre 11 y 13 g/dL. Para la mujer embarazada, en la guía de atención a la mujer, determinan los siguientes rangos para definir anemia:

- Primer trimestre: < 11g /dL / Hto < 33%
- Segundo trimestre: < 10,5 g/dL / Hto < 32%
- Tercer trimestre: < 11g/dL /, Hto < 33%

Estos difieren muy poco de los recomendados por la guía canadiense, donde los valores en el segundo y tercer trimestre son de Hb en <10.55 g/dL. Conviene recordar en esta

población la anemia dilucional fisiológica; sin embargo, en la revista Peruana de Ginecología y Obstetricia, el artículo “Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?”, según González y Olavegoya, se coincide que, en el segundo trimestre se tome como nivel normal de Hb >10.5 g/dL y en tercer trimestre >11.0 g/dL, lo que concuerda con la directriz de la CCSS. Asimismo, en este estudio, respecto a la gestación se recomienda tener precaución con el hierro profiláctico en la mujer gestante. Niveles altos de hemoglobina en estas mujeres se ha visto relacionado con riesgo de preeclampsia, entre otros que ya fueron mencionados en la fisiopatología de la ADH^{56,59}.

Estos autores recomiendan no tratar con hierro a las gestantes con anemia leve o sin anemia, dado que estos suplementos en mujeres no modifican la concentración de hemoglobina postparto, ni en los infantes entre los 6 y 12 meses. Caso contrario sucede con las gestantes con anemia moderada o severa, donde sí se asocia con mayores hospitalizaciones de sus hijos hasta los 18 años. Ellos exponen que, en análisis sistemáticos y de metaanálisis, no hay relación con la anemia leve o sin anemia y el bajo peso por morbimortalidad al nacer⁵⁹.

En su estudio, ellos demuestran que, pese a que la hemoglobina es el parámetro más usado para la medición de anemia, se recomienda en gestantes el uso de otros marcadores y se aconsejan los niveles de hepcidina para un mejor diagnóstico, ya que toma en cuenta la fisiología normal del embarazo porque este biomarcador ayuda a medir la homeostasis del hierro y también de la inflamación. Asimismo, recomiendan medir el volumen plasmático pues ayudaría a evitar malas interpretaciones en relación con la concentración de hemoglobina: si es baja por hemodilución o por anemia, una Hb y un VCM normal se relaciona con la hemodilución fisiológica⁵³. Retomando lo anterior, se hablaría de anemia moderada en la gestante, una hemoglobina entre 7 y 9 g/dl y severa <7 g/dL⁵⁹.

4.2.1.3.7 Reticulocitos.

Este parámetro resulta útil para la clasificación fisiopatológica de la anemia, dado que su vida media es de 1 a 2 días. También es útil en la identificación temprana de la eritropoyesis. Cuando hay intervención terapéutica, se dispone del conteo porcentual y absoluto. En este documento, se considera de mayor significancia el valor absoluto³³.

4.2.1.3.7.1 Hemoglobina reticulocitaria

Se trata de un índice que refleja la masa eritrocitaria de la médula ósea. La guía británica recomienda que, después de descartar la talasemia, un hallazgo de Hb Retic baja es indicador de restricción de hierro y, por tanto, se debe considerar un análisis de laboratorio para la identificación de la anemia, sobre todo en pacientes con enfermedad renal crónica. Incluso mencionan que, en donantes de sangre sanos, este parámetro es más confiable que incluso el STfR. Además, indica su utilidad para medir la respuesta a la terapia, donde sería positivo un aumento de Hb Retic al día 4 de terapia ⁵⁷.

En niños, según los estudios, se respalda su utilidad clínica como marcador temprano de eritropoyesis con restricción de hierro si es debido a la DH, esto antes de que se instaure la anemia. Por esto indican los autores que es utilizado en la academia estadounidense de pediatría cuando se trata de evaluar la anemia infantil⁴⁰.

4.2.1.3.8 Índices hematimétricos

Se cuenta en la actualidad con marcadores hematológicos que, por medio de impedancia y citometría de flujo, reportan parámetros avanzados junto al hemograma actual que permiten realizar la clasificación de las anemias:

- Volumen corpuscular medio (VCM): permite clasificar las anemias entre macrocíticas y microcíticas.
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): Permite medir el porcentaje de hemoglobina y clasificar en hipocrómica o normocrómica.
- Amplitud de distribución de volúmenes de la distribución eritrocitaria (RDW o ADE): desviación estándar. Esto permite estimar la distribución de las subpoblaciones.

Tomando en cuenta que la vida media de un eritrocito es de 120 días, es claro que coexisten en diferentes grados de maduración. Es importante tener en cuenta que estos valores son cálculos y pueden compensarse, por lo que es conveniente solicitar la microscopía del frotis de sangre total para verificar si la clínica del paciente no es consistente con valores normales de estos parámetros ^{33,45,47,47,50-58}.

La CCSS incluye los rangos para VCM que maneja la guía argentina, sin embargo, utiliza la del 2017, por lo que en este trabajo se muestra la tabla actualizada del 2019 de la misma guía, que es la que se está utilizando a nivel nacional. La Figura 6 se muestra en el anexo 3³⁸.

2.1.3.9 Otros

Otro estudio de laboratorio que debe realizarse si se sospecha de ADH es el frotis de sangre periférica. Este es recomendado por las guías internacionales, ya que su utilidad en la caracterización de las diferentes anemias está comprobada. Se utiliza la tinción de May Grünwald-Giemsa o Wright, lo cual es variable de acuerdo con cada laboratorio. En la guía de médicos sin frontera recomiendan realizar, además del frotis, una gota gruesa para las zonas que son endémicas del paludismo, lo cual resultaría útil en ciertas zonas del territorio nacional^{33,45,47,47,50-58}].

Los hallazgos en el frotis para sangre periférica serían hipocromía, anisocitosis por el aumento en el ADE, marcada por microcitosis VCM <80 fL. Es posible encontrar trombocitosis no más de $700 \times 10^9/L$ y podría encontrarse cierto grado de hipersegmentación en los segmentados. Los autores sí hacen la salvedad de que este hallazgo no será tan marcado ni frecuente como en la anemia megaloblástica.^{33,45,47,47,50-58}

Guías internacionales como la británica mencionan estudios como la protoporfirina zinc (ZPP), en el cual puede verse aumentado en la ADH. Sin embargo, ni este ni la medición de depósitos de hierro en médula son recomendados por estos expertos. Esta es una recomendación que será tomada en este estudio, dado que se trata de un estudio muy invasivo y la interpretación puede ser subjetiva. No parece viable para Costa Rica al existir otros recursos más a la mano y más efectivos con menos tendencia al error^{33,51,106}. De acuerdo con la información expuesta, se presenta el algoritmo “A”, en la Figura 3, como propuesta de herramienta diagnóstica de la anemia por deficiencia de hierro en Costa Rica.

4.2.2 Tamizaje por anemia megaloblástica

El estudio de la anemia megaloblástica comprende tres etapas. Inicialmente se establece una sospecha clínica de una deficiencia o se diagnostica una anemia megaloblástica como tal, luego se determina la deficiencia o deficiencias responsables de la anemia y, por último, se estudian la causa o causas responsables de dichas deficiencias. Para llevar a cabo el diagnóstico, existen diversas herramientas de laboratorio que se discuten a continuación. Es importante rescatar que aproximadamente un 95% de los casos de anemias

megaloblásticas se deben a deficiencias de vitamina B12 o folatos, mientras que pocos casos son por causa de errores innatos del metabolismo de estas vitaminas⁶⁰. En este trabajo solamente se abarcan aquellas cuyas etiologías corresponden a deficiencias.

4.2.2.1 Historia clínica y examen físico

El cuadro clínico es de suma importancia tanto para establecer una sospecha etiológica como para realizar el diagnóstico, puesto que no hay un estándar de oro para definir estas deficiencias y todos los resultados que se obtengan se deben analizar en conjunto con la sintomatología que se presente, lo anterior según la información recolectada durante la exploración física e historia clínica detallada anteriormente⁶⁰.

En muchos casos, se observan síntomas neurológicos en ausencia de hallazgos hematológicos que pueden definir una anemia megaloblástica clásica, por lo cual el tratamiento temprano y oportuno es esencial para prevenir daño neurológico permanente. Los síntomas neurológicos o neuropsiquiátricos que se pueden presentar se detallan en la Tabla 13. En particular, el compromiso de la sensibilidad profunda a las vibraciones y posiciones segmentarias, que comienza manifestándose en los miembros inferiores, es característico del síndrome de degeneración combinada subaguda de los cordones posterolaterales de la médula espinal. Esta alteración es propia de la enfermedad megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 y se puede ver en pacientes sin anemia⁶¹.

Otros síntomas característicos, pero inespecíficos que se presentan con frecuencia se incluyen también en la Tabla 13. Además, en 30-40% de casos se puede reportar hepatoesplenomegalia⁵⁶.

Tabla 13 Signos y síntomas característicos de la anemia megaloblástica

Signos físicos	Síntomas neurológicos	Otros síntomas
Hipotensión Taquicardia Taquisfigmia	Depresión o deterioro del estado de ánimo Parestesias Ataxia Irritabilidad	Debilidad Fatiga Palidez de piel y mucosas Atrofia de superficies

	<p>Insomnio</p> <p>Enlentecimiento cognitivo u olvido</p> <p>Demencia</p> <p>Psicosis</p> <p>Alteraciones visuales que pueden estar asociadas con atrofia óptica</p> <p>Déficits sensoriales periféricos</p> <p>Signo de Lhermitte, una sensación similar a un shock que se irradia a los pies durante la flexión del cuello</p> <p>Reflejos tendinosos profundos anormales</p> <p>Signos extrapiramidales: distonía, disartria, rigidez</p> <p>Síndrome de piernas inquietas.</p>	<p>mucosas</p> <p>Petequias y otras manifestaciones hemorrágicas</p> <p>Disnea de esfuerzo</p> <p>Palpitaciones</p> <p>Edemas</p> <p>Glositis</p> <p>Anorexia</p> <p>Ictericia</p> <p>Lechos ungueales y nudillos hiperpigmentados</p> <p>Vómitos</p> <p>Diarrea</p> <p>Pérdida de peso</p> <p>Amenorrea</p> <p>Impotencia</p> <p>Infertilidad</p>
--	--	--

Fuente: Elaboración propia (2023) basada en la literatura^{47,60}.

4.2.2.2 Exámenes de laboratorio para la anemia megaloblástica

El diagnóstico de una anemia megaloblástica se complementa con exámenes hematológicos, a continuación se presentan los hallazgos de estos.

4.2.2.2.1 Hemograma y frotis de sangre periférica

Los hallazgos hematológicos clásicos en los frotis de sangre periférica para anemias megaloblásticas incluyen anisocitosis con macrocitos, megalocitos, basofilia difusa y la presencia de neutrófilos hipersegmentados y macropolicitos. Respecto a estos leucocitos, autores como Chandra y colaboradores. y Torrez y colaboradores, los definen como $\geq 1\%$ de neutrófilos cuyos núcleos tengan 6 o más lóbulos, o $\geq 5\%$ neutrófilos cuyos núcleos tengan 5 lóbulos⁶³.

Al igual que se recomienda en las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología, bajo el hallazgo de neutrófilos hipersegmentados, aun cuando no hay presencia de otras manifestaciones, se debe investigar la existencia de una megaloblastosis⁴³. Además, en casos de deficiencia severa, puede haber leucopenia moderada y trombocitopenia, y se puede observar Cuerpos de Howell Jolly, punteado basófilo, eritroblastos circulantes y anillos de Cabot, etc.

Dentro de los parámetros hematimétricos, es común que, al encontrar elevados valores de RDW y un valor aumentado de VCM (mayor a 100 fL), sea altamente sugestivo de anemia megaloblástica; sin embargo, es importante considerar que no siempre se van a hallar estos valores de VCM. De acuerdo con Torrez y colaboradores⁶³, en aproximadamente un 25% de los casos se presenta impedimento neurológico debido a anemia megaloblástica, sin elevación del VCM. Adicionalmente, otras condiciones concomitantes pueden enmascarar estos hallazgos, por ejemplo deficiencias de hierro, talasemias o enfermedades crónicas, por lo, aunque estos criterios resultan sugestivos de anemias megaloblásticas, su ausencia no es excluyente de sospecha. Los reticulocitos, por su parte, pueden estar aumentados porcentualmente, pero no en valores absolutos y los parámetros de maduración reticulocitaria, como la fracción de reticulocitos inmaduros, comúnmente se encuentran elevados. Esto se menciona también en las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología⁴⁷.

Torrez y colaboradores mencionan que en hasta un 5% de los casos de anemia perniciosa hay pancitopenia⁶². Esta manifestación, junto con los otros hallazgos mencionados, son de suma importancia para guiar la sospecha clínica, por lo que se debe siempre considerar el frotis de sangre periférica como prueba de apoyo diagnóstico durante la evaluación de estos tipos de anemia.

4.2.2.2.2 Médula ósea

La anemia megaloblástica presenta cambios característicos observables tanto en sangre periférica como en médula ósea, sin embargo, como lo mencionan autores como Gnanaraj y colaboradores⁴⁶ y Torrez y colaboradores⁵⁶, este estudio es usualmente innecesario para el diagnóstico, además de ser un procedimiento invasivo y que requiere de personal especializado para realizarse. A pesar de las desventajas, en casos particulares, se puede requerir realizar el examen cuando, de acuerdo con la clínica y parámetros hematológicos, se

deba descartar una neoplasia hematológica u otro desorden. Con respecto a la examinación de médula ósea, la Guía para Tratamiento Estándar 2022 de la Academia India de Pediatría rescata que este análisis contribuye en casos en los que pacientes presenten pancitopenia con características indistinguibles entre anemia megaloblástica y anemia aplásica⁶⁰.

Es por esto por lo que, a pesar de que no se recomienda el examen como prueba rutinaria para el estudio de anemias macrocíticas, es importante conocer los hallazgos característicos en estos casos. En relación con esto, en las Guías de Diagnóstico y Tratamiento de la Sociedad Argentina de Hematología se menciona que comúnmente la médula ósea es hipercelular con hiperplasia eritroide, pero en algunos casos se puede encontrar una médula hipo celular con cambios megaloblásticos. Dentro de los cambios eritropoyéticos, se encuentran megaloblastos con aumento de tamaño global, núcleo con cromatina laxa y asincronismo madurativo en el que suelen observarse núcleos juveniles con citoplasmas más maduros⁶⁰.

Además, en cuanto a los granulocitos, hay aumento de tamaño en los precursores mieloides proliferativos y metamielocitos gigantes por causa de un freno en la maduración, así como un aumento en cantidad de neutrófilos hipersegmentados o macropolicitos. Se puede encontrar megacariocitos con núcleos hiperlobulados y disminución en la granulación citoplasmática. Adicionalmente, el hierro de depósito está aumentado, pero, cuando se asocia deficiencia de hierro, se observa “megaloblastosis intermedia” y el hierro medular es escaso o está ausente⁴⁷.

Existen otras pruebas de laboratorio que pueden utilizarse de manera complementaria para guiar la investigación de la sospecha clínica, como el lactato deshidrogenasa sérica (LDH) y la bilirrubina.

4.2.2.2.3 Lactato deshidrogenasa sérica

Esta enzima se puede encontrar elevada en anemias megaloblásticas, debido a la ruptura intramedular de células megaloblásticas inmaduras. Algunos autores han estudiado los aumentos en la concentración sérica de LDH en pacientes con anemias megaloblásticas, por ejemplo Chakravarty y colaboradores, quienes condujeron un estudio para evaluar la significancia del LDH sérico en pacientes hindús con anemia megaloblástica. Concluyeron que esta prueba provee una buena herramienta diagnóstica e indicador de pronóstico. Otro estudio realizado por Gaikwad y Jadhav encontró que el aumento de LDH fue

estadísticamente significativo en la población estudiada y los niveles superiores a 3000 IU/L se asociaron en el estudio con anemias megaloblásticas. En concordancia con lo concluido en estos estudios, la prueba de LDH sérica puede constituir una herramienta útil en el proceso diagnóstico de este grupo de anemias, con la ventaja de ser un examen altamente disponible y de bajo costo, además de ser poco invasivo y seguro, por lo que puede ser de ayuda como prueba complementaria⁶⁴⁻⁶⁵.

4.2.2.2.4 Bilirrubina

Al igual que el LDH, la bilirrubina de predominio indirecto es un indicador de destrucción intramedular y hemólisis de glóbulos rojos anormales por causa de la eritropoyesis ineficaz⁶². Esta prueba puede ser de utilidad diagnóstica de manera complementaria, con la ventaja de que está ampliamente disponible en la mayoría de laboratorio clínicos, sin embargo, a pesar de su sensibilidad en procesos hemolíticos, es inespecífico puesto que también se puede elevar en otras condiciones, como en casos de daño hepático severo, etc.⁶⁶.

Para la determinación de las deficiencias, se pueden emplear diversas pruebas de laboratorio, pero en muchos casos se va a requerir del uso de varias de estas para llegar al diagnóstico, puesto que por separado pueden ser limitadas. Los niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico son la primera línea de pruebas para el estudio de anemias megaloblásticas. Estas pruebas simplifican el diagnóstico en casos donde los pacientes tengan presentaciones clínicas típicas, sin embargo, muchas veces los escenarios no van a ser tan claros, puesto que se puede dar sintomatología inespecífica en ausencia inicialmente de cambios hematológicos y con niveles de cobalamina y ácido fólico normales o indeterminados. Por consiguiente, esto puede dificultar el diagnóstico, por lo que resultan necesarias otras herramientas para un diagnóstico y consecuente tratamiento oportuno⁶⁶.

Dado que las vías bioquímicas del ácido fólico y la cobalamina están entrelazadas entre ellas, bajo la sospecha clínica de alguna deficiencia de estas vitaminas, se suelen estudiar ambas simultáneamente. En la actualidad, de rutina los marcadores más utilizados son las pruebas de vitamina B12 y ácido fólico en suero⁶⁶.

4.2.2.2.5 Niveles séricos de vitamina B12

Esta prueba mide tanto las formas inactivas, transcobalamina (TC) I y III, como la forma activa conocida como Holotranscobalamina (HC). Se consideran niveles normales los

> 300 pg/mL o los > 221 pmol/L, dentro de lo cual una deficiencia es poco probable; 200 a 300 pg/mL o 148 a 221 pmol/L se encuentran al límite, por lo que una deficiencia es posible y se recomiendan otras pruebas adicionales; los valores < 200 pg/mL o < 148 pmol/L se consideran bajos y son consistentes con una deficiencia, sin embargo, es posible que se requiera realizar exámenes complementarios⁶⁷.

Cabe recalcar que, como lo establecen autores como Rietsema⁶⁸, la sensibilidad para esta prueba es particularmente baja, por lo que, a pesar de que tradicionalmente se han establecido estos valores de corte, basarse únicamente en esta prueba puede ocasionar que no se detectan algunas deficiencias. Además que, en presencia de inflamación o malignidades, los niveles séricos de vitamina B12 pueden aumentar. Por el contrario, puede haber disminuciones en condiciones de embarazo, deficiencia simultánea de folatos o el uso de algunos fármacos. Los niveles definidos se deben evaluar cuidadosamente, de modo que niveles bajos contribuyan al diagnóstico, pero no se utilicen niveles límite o normales para excluir una posible deficiencia de esta vitamina, particularmente cuando la clínica es sugestiva⁶⁹.

4.2.2.2.6 Niveles séricos de folatos

Esta prueba se puede utilizar para evaluar el estado de folatos en un corto plazo. La OMS define valores normales entre 6,0 y 20 nmol/L y establecen que entre 3,0 y 5,9 nmol/L se puede considerar la deficiencia como una posibilidad, mientras que valores inferiores a 3,0 nmol/L corresponden a deficiencia. Estos rangos corresponden a lo establecido por la OMS en el 2014, siendo esta la actualización más reciente. Los intervalos mencionados corresponden a las concentraciones a las cuales es más probable que se presente una anemia macrocítica; sin embargo, al utilizar la homocisteína como indicador metabólico, estos rangos cambian y se define una deficiencia cuando las concentraciones en suero (o plasma) son menores a 10 ng/L. Autores como Chandra y colaboradores concuerdan con los rangos establecidos en relación con la homocisteína. Cabe recalcar que estos valores son aplicables a todos los grupos etarios, pero pueden no ser apropiados para mujeres embarazadas, puesto que se ha visto que, durante el embarazo, los niveles de folatos pueden disminuir⁷⁰. Además, las mediciones de folato sérico están sujetas a cambios rápidos afectados por la dieta y la absorción^{71,72}.

Se ha planteado que, dada la fortificación de los alimentos con folatos en la actualidad, la utilidad diagnóstica de la prueba se ha visto comprometida, puesto que, si bien es cierto, los valores bajos contribuyen al diagnóstico, los resultados que se encuentran dentro los rangos establecidos como normales no excluyen la posibilidad de que se trate de una deficiencia de folatos. Lo anterior se debe a que se pueden encontrar niveles normales en pacientes con adecuada ingesta de folatos, inclusive si se trata de bajas cantidades provenientes de alimentos fortificados, lo cual disminuye significativamente la sensibilidad de la prueba⁶⁷. Puesto que el valor predictivo positivo de una prueba disminuye conforme baja la prevalencia de la condición en estudio, la fortificación de los alimentos con folatos significa un reto en el desempeño analítico de esta prueba en particular, por lo que su uso debe dirigirse principalmente a aquellas personas con alta sospecha clínica debido a una anemia macrocítica, o con condiciones de fondo que los hagan susceptibles a esta deficiencia en particular, además de ser interpretada preferiblemente en conjunto con otros biomarcadores^{71,72}.

4.2.2.2.7 Folato eritrocitario

A diferencia de la prueba de folato sérico, las mediciones de folato eritrocitario reflejan las reservas tisulares de folatos a largo plazo. Al igual que en el caso del folato sérico, los rangos de referencia más recientes sugeridos por la OMS datan del 2014, estableciendo como punto del corte <151 ng/mL (<340 nmol/L); sin embargo, no existe consenso sobre los valores para los cuales se define una deficiencia^{64,43}. Dado que es dependiente de la vida media de los eritrocitos, es menos susceptible a cambios en la dieta⁶⁵; no obstante, por ser una prueba de mayor complejidad, sus costos son mayores y aún no se encuentra disponible en el país⁷¹.

En general, niveles de vitamina B12 sérica disminuidos, con folato sérico normal o aumentado y, en caso de estar disponible, folato intraeritrocitario disminuido son indicativos de una deficiencia de vitamina B12, mientras que, en deficiencias de folato, se observan concentraciones de folato sérico e intraeritrocitario disminuidos y vitamina B12 sérica normal⁷¹.

4.2.2.2.8 Holotranscobalamina

Esta prueba determina únicamente la forma activa de la vitamina, por lo que en la Guía para Tratamiento Estándar 2022 de la Academia India de Pediatría se menciona que esta

prueba es más específica que los niveles séricos de cobalamina y que puede llegar a ser utilizada como prueba diagnóstica en la rutina⁵⁴. Al respecto, existen diversas posiciones. Autores como Bondu, Nellickal, Jeyaseelan y Geethanjali han propuesto que es un mejor marcador de deficiencia temprana de vitamina B12. Estos autores realizaron un estudio en el que evaluaron la exactitud diagnóstica de HoloTC sérica en comparación con niveles totales de vitamina B12 y homocisteína como indicadores del estatus de esta vitamina en sangre y encontraron que, para la población en estudio, los niveles de HoloTC se estaban disminuyendo, tanto en los grupos con vitamina B12 total baja como límite o indeterminada. Por ello, debido a que hubo concordancia con la homocisteína y una mayor sensibilidad de la prueba respecto a los niveles de vitamina B12 total, apoyan este postulado⁷².

Kundrapu y Noguez rescatan que este análisis puede resultar de utilidad en casos en los que los niveles totales de la vitamina no sean reflejo del estatus real, debido a un aumento de las formas inactivas, como en los casos de leucemias mielocíticas. Lo anterior porque hay un aumento de la transcobalamina III producida por los granulocitos, en cuyo caso la HoloTC es un mejor marcador⁶⁹. También, de acuerdo con la Sociedad Argentina de Hematología, la concentración sérica de vitamina B12 disminuye en un 30% en el último trimestre, pero la Holotranscobalamina no se ve afectada, ni tampoco por insuficiencia renal o hepatopatías⁴⁷.

Sin embargo, en varios estudios en los que se ha evaluado el desempeño de este parámetro, se ha encontrado poca evidencia al respecto. Jarquín y colaboradores, en un estudio retrospectivo de cohorte, evaluaron cuatro diferentes biomarcadores comúnmente empleados para el diagnóstico de deficiencia de vitamina B12 y concluyeron que, aunque HoloTC se ha caracterizado como una prueba sencilla de realizar pero de alto costo, las ventajas clínicas en comparación con los niveles de B12 son mínimas en términos de diagnóstico⁶¹.

Respecto a esta prueba, Torrez y colaboradores mencionan que la especificidad de esta prueba aún es desconocida y puede verse afectada por enfermedades hepáticas, además que, en estudios clínicos, se ha visto que puede tener la misma o inclusive mejor exactitud que los niveles de vitamina B12 como herramienta de tamizaje. Sin embargo, se requiere de más estudios para determinar la utilidad clínica para evaluar pacientes con deficiencias de vitamina B12⁶². Con base en lo anterior, si la prueba fuera accesible, se puede utilizar como

una alternativa al uso de niveles séricos de vitamina B12 total, pero igualmente se recomienda complementar con otras pruebas.

4.2.2.2.9 Ácido metilmalónico (AMM) y homocisteína total

Puesto que la vitamina B12 como el ácido fólico son intermediarios del metabolismo, se utilizan como pruebas suplementarias en el diagnóstico de estas deficiencias. En la deficiencia de cobalamina, ambos se encuentran elevados, mientras que en la deficiencia de folatos, únicamente la homocisteína se eleva y contribuye a la diferenciación entre ambas deficiencias⁶⁹.

Como mencionan Carter y colaboradores⁷¹, la concentración de ácido metilmalónico aumenta cuando hay niveles subóptimos de cobalamina y, por consiguiente, es un buen marcador funcional del estado de esta vitamina mientras sea en ausencia de daño renal, lo cual concuerda con lo recomendado por Torrez y colaboradores. Estos mencionan que tiene una sensibilidad mayor al 95%, pero su especificidad es desconocida y se puede ver aumentada en insuficiencia renal e hipovolemia⁵⁶. Chandra y colaboradores sugieren utilizar como punto de corte >750 nmol/L para relacionarlo con deficiencia de vitamina B12⁶⁹.

Por su parte, los niveles de homocisteína se pueden elevar antes de que se presenten manifestaciones clínicas y preceder niveles bajos de las vitaminas⁶¹, los valores normales para esta prueba se reportan entre 5 a 15 $\mu\text{mol/L}$ ⁶³. También se ha reportado que la sensibilidad de la prueba de homocisteína es superior al 95%, inclusive mayor a la de AMM, pero menos específica^{62,69}. Los niveles de homocisteína se pueden ver aumentados en casos de deficiencia de vitamina B6, hipotiroidismo, fallo renal, Alzheimer, enfermedad cardiovascular, accidentes cerebrovasculares y algunos polimorfismos genéticos, entre otros^{66,72}. Tanto AMM como homocisteína se pueden utilizar como segunda línea diagnóstica, posterior a los niveles séricos de vitamina B12 y folatos, pudiendo resultar inclusive más sensibles, lo cual concuerda con lo propuesto por otros autores como Kundrapu y Noguez⁷².

La Guía de Diagnósticos y Tratamientos de la Asociación Argentina de Hematología recalca que ninguno de los parámetros aquí expuestos anteriormente, utilizado de manera aislada, ha demostrado ser un indicador confiable y absoluto de deficiencia, ya sea de vitamina B12 o ácido fólico, por lo que aconsejan realizar al menos dos de las pruebas⁴³. En concordancia con lo que se menciona en la guía argentina, como parte de la herramienta

creada en este trabajo, se establece un algoritmo diagnóstico para estos casos, donde se utilizan las diferentes pruebas según corresponda. El algoritmo se presenta en la Figura 4:

4.1.1.5 Tratamiento

4.1.1.5.1 Deficiencia de hierro

De acuerdo con las indicaciones de las guías internacionales y los artículos revisados, todos concuerdan en que el tratamiento debe tener como objetivo reponer las reservas de hierro, esto mediante la normalización de los valores de ferritina hasta alcanzar $>100 \mu\text{g/L}$, en caso de que aún no haya anemia, o también de hemoglobina si la ADH ya está instaurada⁵⁶.

Tomando en cuenta que la anemia no es un diagnóstico patológico sino un signo, las recomendaciones internacionales apuntan a la corrección de esta como primer pilar del tratamiento y buscar la causa primaria, esto principalmente en pacientes con edades extremas (prematuros y ancianos) y en aquellos que ya hayan recibido tratamiento farmacológico previo. En algunos casos, indican los autores, sería necesaria la transfusión de glóbulos rojos sedimentados^{47, 58}.

La guía británica hace referencia a lo complicado que puede ser establecer una deficiencia de hierro cuando coexiste una enfermedad inflamatoria, para lo cual sugiere hacer uso de indicadores avanzados de índices férricos como el índice de saturación ($<20\%$), la capacidad de fijación y la transferrina además de la buena respuesta del suero oral⁵⁷. La guía canadiense, por su parte, hace hincapié a no reponer hierro en pacientes con anemia microcítica-hipocrómica hasta que se confirme la deficiencia de hierro con prueba de ferritina sérica, ya que, en contexto, una ferritina normal podría indicar una hemoglobinopatía como la talasemia. Para estos pacientes, una terapia de hierro resultaría perjudicial, sobre todo si es a largo plazo⁵⁷. Por su parte, la directriz de la CCSS en el programa “Redes Integradas de Servicios de Atención” (RISA) del 2014, y actualizada este 2023 con el lineamiento técnico diagnóstico de anemia ferropénica en niños y niñas, indica profilaxis de hierro sin realizar ferritina de la siguiente manera:

- Al recién nacido de pretérmino (menos 37 semanas de gestación) y recién nacido de término pequeño para edad gestacional, indicar hierro elemental polimaltosado vía oral a 2 mg/kg/día . Se inicia el primer mes de edad y se continúa hasta los 12 meses de edad³⁸.

- En los recién nacidos a término, se debe iniciar la profilaxis con hierro elemental polimaltosado vía oral. Al cuarto mes de vida, debe darse una dosis diaria de 1 mg/ Kg/día hasta los 12 meses de edad ³⁸.

El lineamiento técnico diagnóstico, el cual se trata de una actualización para el 2023, indica que se continúe el hierro hasta el año de edad si es que el hemograma es normal. Nótese que no incluyen la ferritina en su esquema diagnóstico, diferente a las recomendaciones internacionales de no dar hierro si no se está seguro de la deficiencia de este³⁸.

La CCSS dirige su abordaje terapéutico de acuerdo con el tipo de anemia, realizando lo que se conoce como “prueba terapéutica”, que se realiza de la siguiente manera con dosis terapéutica de 4 a 6 mg/kg/día³⁸:

* Anemia leve: con niveles de Hb de 10 a 10.9 g/dl en niños menores 5 años y de 11.4 en mayores de 5 años, se debe considerar el VCM, HCM (hipocrómica- microcítica). Dar cuatro meses de dosis terapéutica, realizar Hg al final del tratamiento. Si normaliza, dar tres meses más para llenar reservas, si no, valorar de manera integral y, una vez que se descarte problemas de adherencia, se refiere a pediatría con batería de exámenes complementarios que incluyen heces por parásitos (#3 seriado) y sangre oculta, Hg con reticulocitos y morfología³⁸.

* Anemia moderada: Hb de 7 a 9.9 g/dl en menores de 5 años y de 8 a 10.9 g/dl en mayores de 5 años. Con los demás parámetros normales, considerar índices hematimétricos. Dar dosis terapéutica un mes completo. La prueba se interpreta de la siguiente manera: si la hemoglobina sube 1 g/dl en un mes, se considera que se está en presencia de una anemia ferropénica y la prueba es positiva³⁴. Después de que las cifras de hemoglobina se normalicen, continuar hierro por 3 meses más para llenar depósitos. Debe hacerse un control para verificar.

Se considera negativa si no subió el 1g/dl en un mes. También puede suceder que la hemoglobina suba 1g/dl, pero que no alcance los 11 g/dl, lo que se considera como negativa pero con mejoría de la Hb. En ambos casos, después de valorar adherencia y alimentación, se envían parásitos, guayaco, reticulocitos y hemograma completo si no hay mejoría en un mes. Se refiere a pediatría si no alcanza los niveles en 4 meses con dosis terapéutica³⁸.

* Anemia severa: con Hb menor a 7 g/dL en menores de 5 años y de 8 g/dL en mayores de 5 años. Si está hemodinámicamente estable, dar hierro en dosis terapéutica por un mes y referir a pediatría con orden de prioridad. Si no está estable, se envía al servicio de emergencias³⁸.

El lineamiento hace la salvedad de recordar reajustar la dosis de acuerdo con el peso en cada cita, además de informar a la madre que el hierro no mancha los dientes. Se debe acompañar de vitamina C, darlos dos horas alejado de las comidas y. en caso de no ser tolerado, se puede fraccionar la dosis y tomar dos veces al día o dar una dosis menor e ir incrementado por semana³⁸.

El hierro profiláctico se administra en niños de la siguiente manera:

- Peso <1500 g: dosis de 4 mg/kg/día desde el primer mes de edad hasta el año.
- Peso >1500 g: dosis 2-4 mg/kg/día desde el primer mes de edad hasta el año.
- Si recibe lactancia materna o mixta: dosis 1-2 mg/kg/día desde los 4 meses hasta el año³⁸.

La guía argentina respecto a los niños difiere en cuanto a la dosis, ya que recomienda dosis terapéutica de 3 a 6 mg/kg/día y no de 4 a 6 mg/kg/día que dispone la CCSS. Además, las tomas son fraccionadas de 1 a 3 al día. En cuanto al preparado, el ideal es el sulfato ferroso. Si no es tolerado se puede cambiar al preparado que usa la CCSS de hierro elemental polimaltosa⁴⁷.

Para casos de intolerancia digestiva, se recomienda la vía parenteral. Esta recomendación solo puede estar a cargo de un médico hematólogo de acuerdo con la siguiente fórmula: $(\text{Hb teórica [g/dL]} - \text{Hb real [g/dL]}) / 100 \times \text{volemia (ml)} \times 3,4 \times 1,5 = \text{mg de hierro}$; 3,4: factor de conversión de g de hemoglobina a mg de hierro; 1,5: hierro de depósitos⁴⁷.

Respecto al control y el alta, ellos monitorean de la siguiente manera:

- Anemia moderada: <8 g/l (1 g/dL más que la CCSS). Se controlan cada 7 días hasta alcanzar valor normal para la edad.
- Anemia leve: ≥ 8 g/dL. Se controla cada 30 días hasta alcanzar niveles normales⁴⁷.

Una vez que alcanza los niveles, si el tratamiento es vía oral VO, se suspende al completar periodo de tratamiento, pero esto depende de la edad, dieta y enfermedad de fondo, por lo que puede dejarse con profilaxis⁴³. Ellos también consideran las fallas terapéuticas a

la falta de adherencia o desinformación, pero además incluyen la posibilidad de mala prescripción y coexistencia de otra patología ⁴⁷.

Para la anemia severa, consideran que, si es >7 g/dL, no se transfunde a menos que haya signos de isquemia. Si es <7 g/dL se debe transfundir para corregir la hemodinamia. También deben considerarse los factores agravantes como desnutrición diarrea e infección⁴³. Sin embargo, lo más importante es que consideran la posibilidad de que esté mal diagnosticada el tipo de anemia, por lo que, al igual que la inglesa, recomiendan el uso de los niveles de ferritina ⁴⁷.

4.1.1.5.1.1 Tratamiento no farmacológico

Todas las guías y estudios internacionales, así como los lineamientos de la CCSS, concuerdan en que lo más importante es la prevención con aumento de la ingesta de alimentos ricos en hierro hemo. En caso de personas con dietas vegetarianas o veganos, deben aumentar la ingesta de alimentos ricos en hierro 1.8 veces más que los no vegetarianos, esto porque, como ya se mencionó, el hierro no hemínico es más difícil de absorber. Esta recomendación explícita se puede encontrar en la guía canadiense, pero toda la literatura consultada coincide con esto^{38,47,56-57}.

Como refuerzo al consumo de hierro en la población de riesgo, en Costa Rica se refuerzan con suplemento de hierro alimentos de la canasta básica. Además se educa a la madre a dar lactancia exclusiva a niños antes de los 6 meses y a incluir en la ablactación de primero alimentos ricos en hierro por lo menos 2 veces al día. Estas indicaciones son sustentadas con las recomendaciones internacionales junto con prácticas como los suplementos vitamínicos en la mujer gestante y el pinzamiento tardío del cordón de 2 a 3 minutos. Esta práctica que se ve en las guías de la CCSS también se recomienda en guías como la argentina^{38,47,56-57}.

4.1.1.5.1.2 Tratamiento farmacológico vía oral

La dosis específica siempre va a depender del caso individual de cada paciente, pero los autores coinciden en que lo recomendable son sales de hierro. En la guía para el diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro de la Revista Boliviana de

Hematología Pediátrica se indica calcular la dosis diaria de hierro “metal” con una proporción de 4 a 6 mg/kg/día⁵². Esta es la manera exacta en que se dosifica en Costa Rica y la mayoría de las guías coinciden. Solo difieren con esta indicación en usar desde 3g y no desde 4, pero eso no parece significativo^{38,47}.

Estos autores bolivianos además indican la preferencia del sulfato ferroso, cuya concentración del metal es de 20% al ser el de costo más bajo y de mayor producción. Esta indicación es también referida en la guía argentina. Para otras sales, se indica que la concentración del fumarato ferroso es de 33%, igual que en el polisacárido de hierro. En Costa Rica, para pediatría, la actualización del lineamiento indica el uso de hierro elemental polimaltosado^{38, 47, 58}.

En caso de la mujer gestante, la CCSS apunta al suplemento vitamínico, lo cual también está indicado en la guía inglesa y canadiense. En ellas, se recomienda de 15 a 30 mg de hierro elemental/día. Cuando ya se presenta anemia, para esta población el tratamiento es con sulfato ferroso 325 mg/día/VO. La CCSS da hierro fumarato 200 mg/día/VO. Además, en esta población, la CCSS sí valora el seguimiento al tratamiento con una ferritina en caso de salir <30 ug/ al indicar deficiencia de hierro. Un valor superior implica referirse a un especialista para buscar la causa subyacente a su anemia. Debe recordarse que, según la guía canadiense, la mujer gestante va a tener una disminución fisiológica de ferritina, Por eso se indica este corte. Es importante enfatizar los estudios mencionado anteriormente en el presente trabajo que recomiendan tratar la anemia en la gestante solo cuando es de moderada a severa, ya que leve o no anémica se considera anemia dilucional, un proceso fisiológico propio del embarazo. También debe aclararse que un nivel alto de hemoglobina se asocia a la preeclampsia^{33,56}.

El aumento en la necesidad de hierro durante el embarazo, parto y lactancia es de alrededor de 1 000 mg en total, según lo indica la guía canadiense. Como se ha venido comentando a lo largo de este estudio, el hierro es importante en la formación del feto, por lo que se debe prevenir en mujeres gestantes y en aquellas de alto riesgo que deseen un embarazo. El abordaje de la CCSS en esta población parece coincidir con las recomendaciones internacionales^{33,56}.

En el adulto mayor, es importante tomar en cuenta todas las comorbilidades donde la anemia casi siempre es multifactorial. Se recomienda, según la guía canadiense, investigar a

esta población con la ferritina sérica por debajo de 50 µg/L. En algunos casos, incluso el corte puede ir de 30 a 100 µg/L, ya que la ferritina puede estar elevada por las comorbilidades. Esta guía canadiense recomienda tratar a esta población cuando la esperanza de vida sea mayor a 1 año y la dosificación sea similar a la del adulto joven, vigilando la tolerancia al tratamiento. Se recomienda iniciar con dosis bajas de hierro 15 mg/día de hierro elemental o 30 mg/días alternos. Indican que esta dosis no tiene efectos adversos y es incluso tolerada por octogenarios⁵⁶.

En cuanto a las mujeres adolescentes, la guía argentina recomienda una dosis de 60 a 80 mg/día durante tres meses consecutivos, sobre todo si la paciente presenta menorragias. Si la adolescente está embarazada, la recomendación es de 60 mg/día al comienzo del segundo trimestre hasta el final del embarazo⁴⁷.

La población infantil ya fue discutida, resta recordar los factores de riesgo para recibir dosis terapéutica, que abarca desde niños prematuros, con bajo peso al nacer; aquellos que tengan dudosa dieta rica en hierro; que consuman leche de vaca no fortificada con hierro; que tengan patologías que provoquen malabsorción o pérdida crónica de hierro. La guía argentina menciona la recomendación de la OMS para desparasitar a esta población. Al respecto, la CCSS, como directriz en atención primaria, desparasita con 200 mg de albendazol una vez por año. Además, en la guía argentina, se recomienda no dar suplemento de hierro a niños a término, eutróficos, que sean alimentados con fórmula regular, por ejemplo, 100 g de polvo de la fórmula aporta 600 mL/día. Las dosis profilácticas para poblaciones de riesgo recomendadas en esta guía se muestran en anexos en la Figura 7^{33,47}.

Es fundamental dar educación al paciente sobre la manera de realizar las tomas de las dosis de hierro VO con el propósito de que se facilite su absorción y biodisponibilidad: administrarlo alejado de las comidas, dos horas antes o después de la ingesta de alimentos, o sea, el ayuno mejora la absorción. Algunos alimentos disminuyen la absorción del hierro de un 40 - 50%. En los lineamientos de la CCSS, se incluye el café, té (taninos) y la leche de vaca, ya que el calcio disminuye la biodisponibilidad entre 30 y 50% y 240 mL. Esto inhibe la absorción de hierro hasta en un 60%, pero sí se permite la leche materna. Por otro lado, el ácido ascórbico tiene evidencia de facilitar su absorción, por lo que se recomienda ingerirlo con preparados de vitamina C que mejora la absorción con 600 a 1200 mg^{38, 56}.

La intolerancia es común por sus efectos secundarios. Para disminuirlos, la recomendación de los autores es:

- Empezar con dosis bajas e ir aumentando de manera gradual. Si en 4 a 5 días se alcanza el objetivo, se puede dividir la dosis.

- Dar la dosis efectiva más baja.

- Suplementar con alimentos que no disminuyan su absorción y biodisponibilidad.

- Cambiar la preparación del hierro resulta efectivo. En Costa Rica, a diferencia de Argentina y Bolivia, se prefiere iniciar en niños con el preparado de hidróxido férrico polimaltosado líquido y hierro fumarato en comprimidos para el resto de la población. En los países mencionados anteriormente, prefieren el uso de sulfato ferroso como inicio, sin embargo, el preparado de polimaltosado tiene mucho mejor tolerancia, así que en este trabajo se prefiere continuar según la recomendación de la CCSS.

- Utilizar un esquema alternativo, por ejemplo, dar cada dos días, considerando que la resolución tardará más⁵⁶.

4.1.1.5.1.3 Tratamiento farmacológico intramuscular (IM) o intravenoso (IV)

Este se utiliza, según las recomendaciones, en caso de una intolerancia digestiva severa. Se necesita la intervención de un médico especialista en hematología. El preparado preferido es el hierro dextrano. La guía argentina indica la siguiente fórmula para calcular la dosis administrada:

- “(Hb teórica [g/dL] – Hb real [g/dL]) / 100 x volemia (ml) x 3,4 x 1,5 = mg de hierro
3,4: factor de conversión de g de hemoglobina a mg de hierro”⁴⁷.

La dosis de hierro resultante de la fórmula (mg) debe fraccionarse de manera que no sobrepase 1.5 mg/kg/día, (1,5: hierro de depósitos)⁴³. Para la terapia endovenosa (parenteral), el paciente debe estar hospitalizado y se prefiere si el paciente realmente no tiene tolerancia VO. Si es paciente con enfermedad renal crónica o embarazada con anemia de moderada a severa, la guía boliviana recomienda el uso de hierro dextrano, gluconato férrico o, mejor aún, hierro sacarosa. La guía argentina recomienda también hierro sacarato⁵⁸.

Para el cálculo de la dosis, la guía boliviana pone a disposición la siguiente fórmula:

Dosis (en mL) = 0.042 x (Hb deseada-Hb observada) x peso(kg) + (0.26 x peso) (kg)⁵².

En este trabajo, se prefiere el cálculo que presenta la guía argentina por parecer más amigable: “Se debe diluir en solución fisiológica (100 mg en un máximo de 100 mL de

solución fisiológica) y administrar por infusión endovenosa lenta en 15-30 minutos (1 mL/minuto)”. Con una prueba, si la aplicación se hace por primera vez: “administrar 1 mL y esperar 15 minutos por la ocurrencia de reacciones adversas”⁴⁷.

Entre las reacciones adversas descritas están:

- detener la administración en caso de que se presenten parestesias o dolor torácico
- puede haber dolor en el sitio de punción
- hipotensión arterial
- urticaria generalizada
- fiebre
- linfadenitis
- shock anafiláctico
- mialgias y artralgias⁴⁷

4.1.1.5.1.4 Transfusión

Si se ve comprometida la hemodinamia del paciente, bajo el contexto de anemia grave, se puede considerar la transfusión. Si la hemoglobina es >7 g/dL, es mejor no transfundir a no ser que se presente hipoxia o insuficiencia respiratoria. Si la Hb es < 7 g/dL, es mejor transfundir para evitar el compromiso hemodinámico, sobre todo si la Hb es < 5 g/dL, coexistiendo con hipoxia, desnutrición, diarrea, infección, insuficiencia respiratoria ⁴⁷.

La guía británica establece que, dado que la anemia por deficiencia de hierro es de instauración lenta, el cuerpo es capaz de adaptarse al estrés fisiológico al que es sometido gradualmente, por lo que es poco probable la necesidad de transfusión. Se deben utilizar las buenas prácticas establecidas y el objetivo debe ser Hb de 7 a 9 g/dL en pacientes con enfermedad arterial coronaria estable. Indican que el contenido de hierro en un concentrado de eritrocitos es de 200 mg, por lo que se recomienda continuar la terapia oral⁵⁷.

Algunas de las formas comunes de hierro farmacológico disponibles en Costa Rica, se indican en la Tabla 14.

Tabla 14 Suplementos de hierro disponible en Costa Rica

Tipo	Mezclas	Presentación	Disponibilidad
Suplementos de VO (sales de hierro)	Hidróxido férrico polimaltosado Fumarato ferroso Sulfato ferroso Glucanato ferroso	Jarabe y tabletas con recubierta entérica y una composición de 200 mg (equivalentes a 66 mg de hierro elemental)	No necesita receta médica.
Combinaciones con otros nutrientes	Combinaciones con ácido ascórbico Hierro amino quelado y ácido fólico (INTRAFER)	Jarabe 150 mL	No requiere receta médica
Suplemento de hierro parental VI	Hierro dextrano	Ferroin 100 mg/2mL/IV	Bajo supervisión médica
Suplemento de hierro IM	Complejo hierro-dextrano	Inyección: 50 mg (complejo hierro-dextrano) /mL Ferroin 100mg/2mL/ IM	Bajo supervisión médica o de enfermería

Fuente: Elaboración propia basada en la presente revisión bibliográfica (2023)^{33,45,47,47,50-58}.

Tabla 15 Propuesta para determinar el tratamiento de ADH

Confirmar el diagnóstico	Después de la sospecha clínica con la ayuda de las pruebas de laboratorio, según algoritmo A, mostrado en este trabajo, confirmar la deficiencia de hierro, con o sin anemia.
Determinar la gravedad	Clasificar la anemia en: leve, moderada o grave,

	<p>para determinar de esta manera la intensidad del tratamiento. Tomar en cuenta la administración IV para casos graves de malabsorción e intolerancia grave. La transfusión debe considerarse en caso de que se trate de anemia grave y haya afectación hemodinámica.</p>
Identificar la causa subyacente	<p>Pérdida sanguínea Malabsorción Enfermedad renal crónica Insuficiencia cardíaca Embarazo Prematuridad Bajo peso al nacer Malnutrición</p>
Prescripción de suplementos de hierro	<p>Iniciar terapia con suplemento vía oral, comúnmente: Hidróxido férrico polimaltosado (mejor tolerancia) Fumarato ferroso Sulfato ferroso Glucanato ferroso Combinaciones con ácido ascórbico Hierro amino quelado y ácido fólico</p>
Considerar la absorción	<p>Indicar la toma con el estómago vacío dos horas antes o después de comer Evitar consumo de café, té, leche entera, si necesita tomarlos con alimentos. El uso de acompañamiento con vitamina C resulta beneficioso.</p>
Monitorización	<p>Realizar seguimientos regulares para evaluar la respuesta al tratamiento mediante análisis de laboratorio tal como: ferritina, hemoglobina, índices férricos y transferrina. Prueba terapéutica</p>

	<p>Hemograma tras un mes completo de terapia.</p> <p>Si hay respuesta positiva (aumento de 1 o 2 g/dL de hemoglobina, después de 2 semanas), continuar tratamiento a dosis terapéuticas 4 meses más y dar cita de control a 4 meses con hemograma.</p> <p>Una vez que se alcance el nivel de Hb normal, indicar Hg control cada 3 meses por 12 meses y luego cada 6 meses por 2-3 años.</p>
Ajustar la dosis	Según la respuesta del paciente y la tolerancia gastrointestinal.
Considerar la duración del tratamiento	Puede variar, pero al menos por 4 meses más 3 meses para completar reservas.
Parámetro de laboratorio para monitorear respuesta del tratamiento	La Hb-Ret, una vez que se descartó una hemoglobinopatía. Si hay un ascenso a los 4 días, es indicativo de buena respuesta al tratamiento ³³ .
Referir a especialista	<p>Cuando no hay respuesta al tratamiento y se descarta la baja adherencia a él.</p> <p>Cuando en el embarazo la ferritina es mayor a 30.</p> <p>Cuando se precise la terapia IM.</p>

Fuente: Elaboración propia basada en la presente revisión bibliográfica (2023)^{33,45,47,47,50-58}.

4.1.1.5.2 Anemia Megaloblástica. Tratamiento farmacológico

Lo principal en la terapéutica de esta anemia es además tratar la enfermedad o su causa, corregir la deficiencia de vitaminas y repleción de depósitos, tal como lo indican Torrez y colaboradores. La reposición puede darse vía oral o parenteral. Así lo indica el manejo de anemia de la CCSS, cuyo tratamiento se muestra en la Tabla 16⁶⁹.

Tabla 16 Tratamiento para anemia megaloblástica

Ácido Fólico	<u>Curativo:</u> VO: 50 a 100 µg/dL hasta que desaparezca la macrocitosis Parenteral 3 a 15 mg/dL. Usualmente de 1 a 3 meses	<u>Preventivo:</u> 0.2 a 0.4 mg/dL Embarazo, prematuridad, anemia hemolítica crónica, tratamiento con citostáticos
Vitamina B12	<u>Cianocobalamina IM:</u> 1 a 2 cc por 7 días por 1 semana 1 a 2 cc una vez por semana por 1 mes 1 a 2 cc por mes por vida (reponer reservas)	

Fuente: Protocolo de Anemias CCSS⁴⁴.

Torrez y colaboradores indican que la suplementación oral suele ser suficiente y revertir la clínica; sin embargo, en caso de malabsorción o con déficit neurológico, es necesario una terapia más agresiva con administración parenteral y dosis alta vía oral. El tratamiento se recomienda que sea de uso permanente en pacientes que presenten consecuencias irreversibles, no así en los que tengan causas reversibles donde el tratamiento bastará hasta que se corrija la deficiencia y, por ende, se corrija la eficiencia, desde luego tratando la causa subyacente⁶⁹.

Si la deficiencia es dual (folato y vitamina B12), se debe dar prioridad a la reposición de la B12, esto con el fin de prevenir la degeneración combinada de la columna vertebral⁶³. En la Revista Sinergia, la Dra. Annekey Badilla menciona respecto al tratamiento de la vitamina B12, considerando la etiología de la demencia, que las formulaciones están disponibles vía intramuscular/subcutánea profunda, así como VO, sublingual y nasal. También coincide con Torrez y colaboradores en que para las personas con deterioro neurológico y neuropsiquiátrico, así como en el embarazo cuando hay privación de la

vitamina B12 en el desarrollo del feto, es necesaria la terapia agresiva. La propuesta de este tipo de terapia se puede revisar en la Figura 7 de los Anexos⁶⁷.

Para la administración parenteral, esta autora recomienda en adultos 1 000 mcg una vez por semana hasta que se corrija la deficiencia. Luego puede aplicarse 1 vez al mes, esto si se usa cianocobalamina. Nótese que esta terapia difiere de la utilizada por la CCSS, Asimismo, indica que, para utilizar cada dos meses, se recomienda hidroxocobalamina. Se considera para el presente trabajo que esta puede ser una mejor propuesta para pacientes que requieran esta vía de administración, dado que puede mejorar la adherencia al medicamento⁶⁷.

Tabla 17 Propuesta de guía para el tratamiento de la anemia megaloblástica

Confirmar diagnóstico	Revisar el algoritmo B propuesto en este trabajo, referente a la confirmación diagnóstica de la anemia megaloblástica.
Identificar la causa subyacente	Determinar si la deficiencia se está presentando por baja ingesta dietaria o malabsorción intestinal u postquirúrgica. Hacer uso de una buena anamnesis, tal como se propuso en este estudio.
Tratamiento con vitamina B12	Si esta es la principal deficiencia, se puede administrar VO o IM con inyecciones de cianocobalamina o hidroxocobalamina. La frecuencia de las dosis varía según la gravedad del cuadro.
Tratamiento con ácido fólico	Si se detecta la deficiencia, se prescribe VO en tabletas, dosis y tiempo, depende de la gravedad del cuadro y de la respuesta del paciente.
Tratar la causa subyacente	Dieta pobre en vitaminas Síndrome de malabsorción Procedimiento quirúrgico gastrointestinal Comorbilidades asociadas que dificulten la absorción.

Monitorización	Realizar análisis de sangre periódicos para evaluar respuesta al tratamiento, así como ajustar terapia.
Considerar la suplementación continua	Especialmente en pacientes con enfermedades crónicas que, como se mencionó, afecten la absorción de vitaminas. Podría ser necesario administrar suplementos de por vida.
Educación del paciente	Educar sobre la importancia de cumplir con el tratamiento y seguir las indicaciones médicas. Proponer cambios en la dieta que favorezcan la ingesta de alimentos ricos en vitamina B12 y ácido fólico.

Fuente: Elaboración propia basada en revisión bibliográfica (2023)60-71.

CAPÍTULO V: CONCLUSIÓN Y RECOMENDACIONES

Aunque es cierto que la anemia tiene una etiología multifactorial, se puede concluir que las deficiencias nutricionales, junto con las pérdidas sanguíneas, constituyen algunos de los principales factores de riesgo. Dado que la anemia representa un problema de salud pública a nivel global, es crucial realizar investigaciones para mejorar las opciones de diagnóstico temprano. Es crucial reconocer, como se destacó en la revisión de literatura, que la anemia no es solo un síntoma aislado, sino un indicador de una patología subyacente que requiere tratamiento integral. No basta con simplemente revertir este signo, dada la gama de afectaciones en la salud que pueden variar desde leves hasta ser irreversibles.

A partir de los datos revelados, se concluye que una razón para la elevada prevalencia de la anemia ferropriva radica en que los tamizajes se centran en los niveles de hemoglobina, los cuales son válidos únicamente para determinar la gravedad de la anemia ya establecida. Sin embargo, estos no posibilitan la detección de fases tempranas de la deficiencia ferropriva.

Además, se llega a la conclusión de que el tamizaje actual se centra principalmente en la población pediátrica y en mujeres durante el periodo de gestación. No obstante, en muchos casos, no se investigan de manera adecuada otros grupos poblacionales como mujeres en edad fértil con menorragias o adultos mayores, para quienes su estratificación no está claramente definida.

Se recomienda realizar estudios en personas con factores de riesgo o con una alta sospecha clínica de deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, preferiblemente de manera simultánea. Esto es válido incluso cuando no se observan cambios en los parámetros hematimétricos, con el objetivo de detectar posibles deficiencias y prevenir daños severos o irreversibles.

En pacientes con una fuerte sospecha clínica y niveles de vitamina B12 y/o ácido fólico en el límite o dentro de la normalidad, se recomienda realizar pruebas adicionales, tales como la medición de homocisteína y ácido metilmalónico, con el fin de obtener un diagnóstico más preciso. La principal causa de fracaso terapéutico en ambos tipos de anemias nutricionales estudiadas es la falta de adherencia al tratamiento. Es crucial gestionar las referencias de manera oportuna cuando sea necesario para no obstaculizar el éxito del tratamiento terapéutico.

5.1 Recomendaciones

Se sugiere dirigir los esfuerzos hacia la detección temprana, no limitándose solo a la corrección de la anemia. Esto no solo ayuda a prevenir secuelas irreversibles, sino que también puede representar un ahorro económico significativo para el sistema de salud pública. Se recomienda que los profesionales de la salud enfoquen sus esfuerzos, conocimientos y recursos no solo en revertir las manifestaciones de la anemia como síntoma, sino también en investigar a fondo la patología subyacente que en adultos puede ser indicativa, incluso, de posibles condiciones malignas. En casos donde la causa sea de origen socioeconómico, se aconseja proporcionar información al paciente acerca del apoyo disponible a través de instituciones gubernamentales como CENCINAI, CCSS, IMAS, entre otras.

Además, se sugiere fomentar la educación nutricional tanto al paciente como el médico tratante, destacando la interacción entre alimentos y medicamentos que podría dificultar la absorción de nutrientes. Se debe orientar sobre la importancia de seguir dietas supervisadas por profesionales y, cuando sea necesario, referir a servicios de nutrición. Se sugiere emplear la ferritina como herramienta de tamizaje tanto en entornos privados como institucionales y realizar diagnósticos adicionales con marcadores de fase aguda en casos de sospecha de proceso inflamatorio. La ferritina es el marcador más efectivo para la detección temprana de deficiencia de hierro. Cuando se sospecha de proceso inflamatorio, se recomienda utilizar parámetros como la PCR y la VES para diferenciar, pero se insta a la utilización de los niveles de sTFR1, si se necesitara mayor sensibilidad y un diagnóstico diferencial con anemias microcíticas hipocrómicas.

Dado que la anemia representa un problema de salud pública a nivel mundial, se propone la realización de investigaciones que empleen el método científico y se centren en poblaciones de riesgo, como adultos mayores, mujeres con menorragias y atletas de alto impacto. El objetivo es obtener datos medibles que arrojen luz sobre el verdadero estado de estas poblaciones en términos de deficiencias nutricionales. Este enfoque permitirá realizar modificaciones pertinentes y ampliar nuestro conocimiento sobre estas poblaciones específicas.

Considerando que las anemias nutricionales pueden manifestarse de manera inespecífica, especialmente en pacientes con historias clínicas complicadas por comorbilidades que podrían enmascarar el síndrome anémico, se sugiere llevar a cabo una historia clínica y un examen físico exhaustivos y dirigidos. Se pueden evaluar las propuestas presentadas en las Tablas 8 a 11 de este trabajo como guía para la anamnesis y el examen físico.

Es crucial realizar un estudio minucioso en adultos mayores o en pacientes con riesgo de anemia megaloblástica, ya que algunas de sus consecuencias neurológicas pueden ser irreversibles. Se recomienda proponer más estudios que permitan identificar puntos clave para dilucidar hallazgos relevantes en la fase donde la deficiencia es evidente antes de que se desarrolle la anemia.

Dado que las anemias nutricionales pueden presentar síntomas inespecíficos, especialmente en pacientes con historias clínicas complicadas por comorbilidades que podrían enmascarar el síndrome anémico, se recomienda realizar una anamnesis y examen físico exhaustivos y dirigidos. Para facilitar este proceso, se pueden consultar las propuestas detalladas en las Tablas de la 8 a la 11 de este trabajo.

Se aconseja prestar especial atención al estudio de adultos mayores o pacientes con riesgo de anemia megaloblástica, ya que algunas de sus consecuencias neurológicas pueden ser irreversibles. En estos casos, se sugiere la realización de estudios adicionales que permitan identificar puntos relevantes para la detección de esta condición en una fase temprana, antes de que se manifieste la anemia de manera evidente.

Como herramienta diagnóstica para la detección oportuna de deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico, se propone el algoritmo de la Figura 4, que incluye pruebas de laboratorio más sensibles que las mediciones tradicionales de niveles de vitamina B12 y ácido fólico.

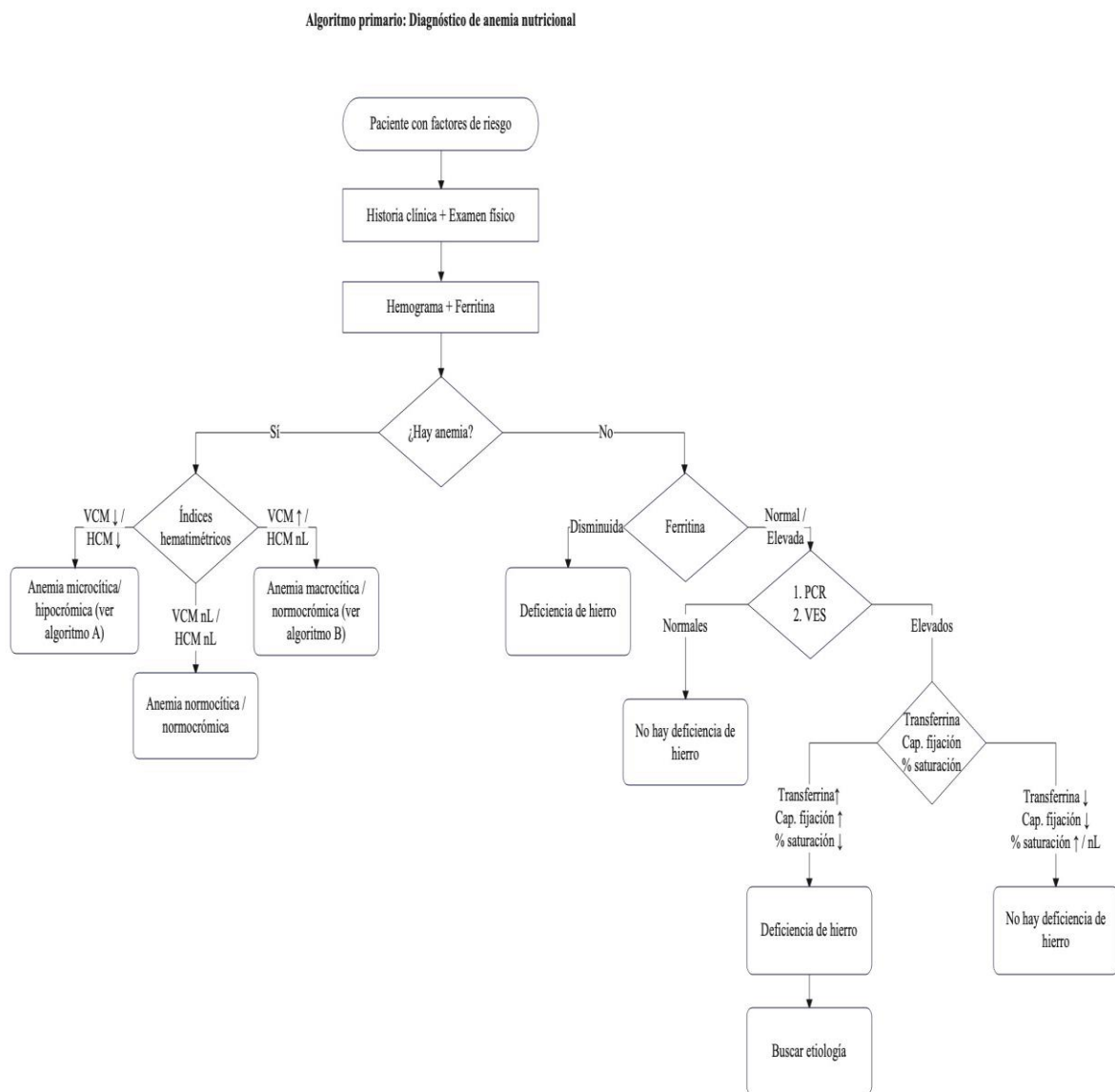
Se sugiere restringir el uso de tratamientos ferrosos y derivados de hierro a pacientes con diagnósticos confirmados que necesiten terapia de reemplazo. El uso excesivo de hierro puede ocasionar efectos adversos según la condición de cada paciente.

Por último, se recomienda educar a los pacientes sobre sus planes de tratamiento, tanto en lo que respecta a la importancia de la adherencia como en la eliminación de mitos y dudas, garantizando la correcta ingesta de los tratamientos. Como guía detallada, se proporcionan

las Tablas 14 a 17 para ambas anemias, que incluyen opciones terapéuticas y pautas de seguimiento. Se sugiere el trabajo interdisciplinario para este tipo de condiciones.

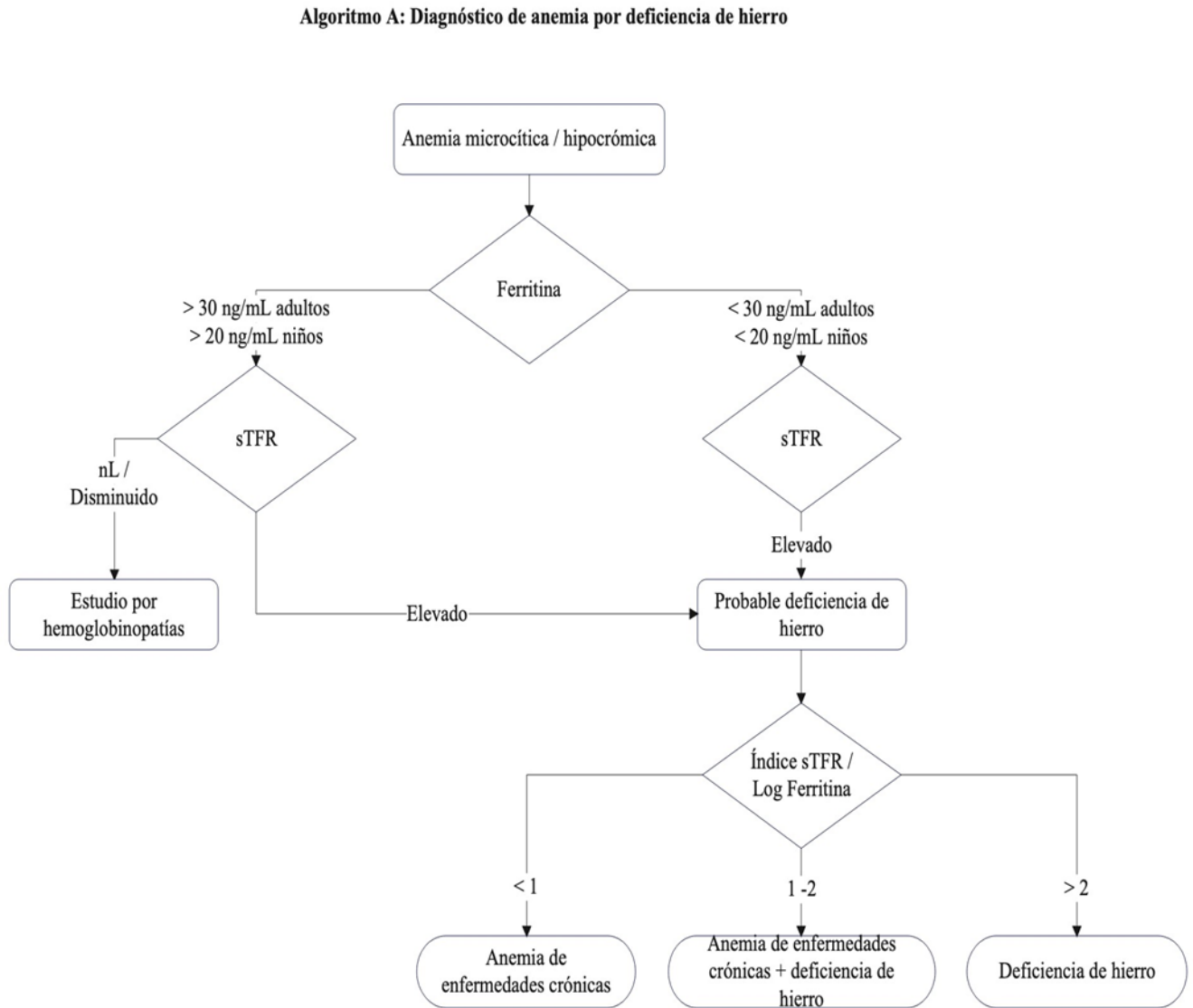
Por otra parte, se aconseja utilizar diversas herramientas diagnósticas para el estudio de las anemias nutricionales, evitando limitarse a los parámetros tradicionalmente empleados, ya que su alcance puede ser limitado. Se recomienda utilizar los algoritmos de diagnóstico propuestos en este trabajo para realizar el diagnóstico de las anemias nutricionales: ferropriva, por deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico en el contexto de la salud costarricense, elaborados después de realizar la revisión bibliográfica y sintetizar la información utilizada proponiendo mejoras en las guías nacionales actuales según los aportes de las recomendaciones y manejos internacionales, especialmente en lo que respecta al adecuado diagnóstico desde la deficiencia de hierro hasta la fase de anemia ferropriva, según se describe en las Figuras 2 y 3, como herramienta diagnóstica.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico propuesto como base para el diagnóstico de la anemia nutricional en Costa Rica



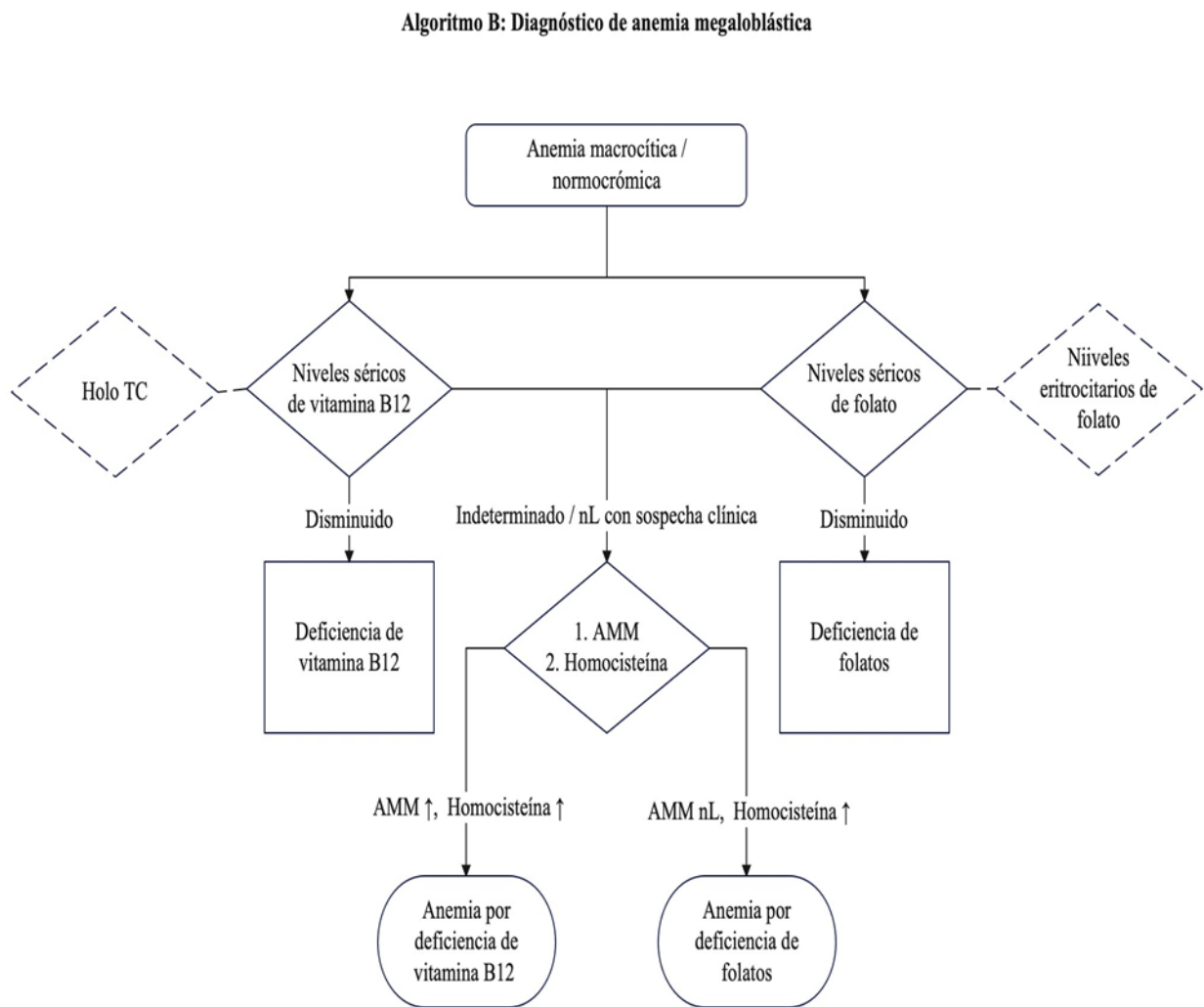
Fuente: Elaboración propia con base en las guías nacionales e internacionales consultadas (2023).

Figura 3 Algoritmo diagnóstico "A". Propuesta para la anemia por deficiencia de hierro



Fuente: Elaboración propia con base en las guías nacionales e internacionales consultadas (2023).

Figura 4 Algoritmo diagnóstico "B". Propuesta para la anemia megaloblástica



Fuente: Elaboración propia con base en las guías nacionales e internacionales consultadas (2023).

CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Food and Agriculture Organization of the United Nations. The state of food security and nutrition in the world building resilience for peace and food security. Food Res. Int. [Internet] 2017 [consultado 15 enero 2023]; (30) 1–109. Disponible en: https://docs.wfp.org/api/documents/WFP-000022419/download/?_ga=2.232427487.1527027657.1675918656-1905289942.1675918656
2. Kassebaum NJ, Saleh Y. Res. gate: pharm. sci. [internet]. 2016. 30(2): 247-308 Disponible en: DOI: 10.1016/j.hoc.2015.11.
3. Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, Paciorek CJ, Flaxman SR, Branca F et al. Global, regional, and national trends in hemoglobin concentration and prevalence of total and severe anemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. Lancet Glob Health. [Internet] 2013[Citado 31 enero 2023];1(1): 6–25. Disponible en: doi:10.1016/s2214-109(13)70001-9.
4. Balarajan Y, Ramakrishnan U, Özaltin E, Shankar AH, Subramanian SV. Anaemia in low-income and middle-income countries. Lancet [Internet]. 2011;378(9809):2123–35. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(10\)62304-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(10)62304-5)
5. De Regil LM, Pe. a-Rosas JP, García-Casal MN. Anemias de origen nutricio. In: Kaufer-Horwitz M, Pérez-Lizaur AB, Arroyo P, editors. Nutriología médica, 4a ed. México City: Editorial Panamericana; 2014:401–33.
6. World Health Organization. [Internet] Geneva: Medica Panamericana 2015. WHO [4 febrero 2023]. The global prevalence of anemia in 2011. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/177094/1/9789241564960_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed 11 July 2017.
7. Organización Mundial de la Salud. Anemia [Internet]. Ciudad de la Salud Texas. Editorial Medica Panamericana. 2023 [5 febrero 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/health-topics/anaemia#tab=tab_2
8. L Solano-Sandí, K Chuprine. Manejo de anemia en el adulto mayor management of anemia in the elderly. Rev. Cienc. de la Salud [Internet] 2020 [Consultado 4 de febrero 2023]; 4 (3): 123-131. Disponible en:

<https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/154/233#:~:text=La%20anemia%20es%20una%20patolog%C3%ADa,un%20factor%20de%20riesgo%20cardiovascular.>

9. R Obdulio, R Baque, M Reyes, M Magallanes. Perfil férrico como indicador de anemia microcítica hipocrómica en preescolares. FIPCAEC [Internet]. 20 de noviembre de 2022 [citado 4 de febrero de 2023];7(4):1093-120. Disponible en:

<https://fipcaec.com/index.php/fipcaec/article/view/675>

10. Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E, Jimenez R, Mora LA, Gomez I, Krauskoph D. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. Pediatrics [Internet]. 1987 [citado 4 de febrero 2023] ;79(6):981-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.79.6.981>

11. Savage, D. G., Ogundipe, A., Lindenbaum, J., Stabler, S. P., & Hallen, R. Etiology and Diagnostic Evaluation of Macrocytosis. Am. J. Med. Sci. [Internet] 2000 [Citado 3 de febrero 2023]; 319(6), 343–352. Disponible en: doi:10.1016/s0002-9629(15)40772-4

12. Tong L, Kauer J, Chen X, Chu K, Dou H, Smith Z. Screening of nutritional and genetic anemias using elastic light scattering. Lab chip. [Internet] 2018 [6 febrero 2023]: 21. Disponible en:

<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2018/lc/c8lc00377g#!divCitation>

13. De Franceschi, L., Iolascon, A., Taher, A., & Cappellini, M. D. Clinical management of iron deficiency anemia in adults: Systemic review on advances in diagnosis and treatment. Eur. J. Intern. Med. [Internet] 2017, 42, 16–23. Disponible en: doi: 10.1016/j.ejim.2017.04.018

14. Caja Costarricense del Seguro social. Abordaje de la Anemia por Deficiencia de Hierro en niños y niñas de 6 a 24 meses de edad de Costa Rica en el año 2014. EDNASSS-BINASSS. Costa Rica. 2014.

15. Solano M, Mora A, Santamari-Ulloa eC, Marin L, Granados Z, Reyes L. Deficiencias nutricionales y anemia en niñas y niños preescolares de Costa Rica en el periodo 2014-2016. 2018. [citado: 9 febrero 2023]; 16(1).

16. Rodríguez Escobar G. Alimentación y nutrición aplicada [internet]. 1a ed. Bogotá. Universidad El Bosque; 2018. Capítulo 3 Conceptos básicos de alimentación y nutrición; 368-370. [consultado 15 de febrero 2023]. Disponible en:
<https://repositorio.unbosque.edu.co/handle/20.500.12495/3359>
17. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. El desafío de la nutrición, soluciones desde los sistemas alimentarios. 1ª ed. Quebec, Canadá. WHO. 2018.
18. Karakochuk CD, Zimmermann MB, Moretti D, Kraemer K. Nutritional anemia [internet]. Cham, Switzerland: Springer Nature; 2022. [consultado 12 febrero 2023]. Disponible en:
<https://books.google.co.cr/books?id=h3eiEAAQBAJ&pg=PA105&dq=nutritional+anemia+definition&hl=es-19&sa=X&ved=2ahUKEwjt8eerv5X9AhXySjABHUKaCVEQ6AF6BAgPEAI#v=onepage&q=nutritional%20anemia%20definition&f=false>
19. Caja Costarricense de Seguro Social. Hematología Analítica. 6ta ed. Costa Rica. EDNASSS. 2016
20. Kotecha PV. Nutritional anemia in young children with focus on Asia and India. Indian J Community Med. 2011 Jan;36(1):8-16. doi: 10.4103/0970-0218.80786. PMID: 21687374; PMCID: PMC3104701.
21. Chaparro CM, Suchdev PS. Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. Ann N Y Acad Sci. 2019 Aug;1450(1):15-31. doi: 10.1111/nyas.14092.
22. Kaur N, Agarwal A, Sabharwal M. Food fortification strategies to deliver nutrients for the management of iron deficiency anaemia. Curr Res Food Sci. 2022 oct 23; 5:2094-2107. doi: 10.1016/j.crfs.2022.10.020.
23. Camaschella C. Iron Deficiency Blood. [Internet]. 2019. [Updated 2022 Jun 25] Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/133/1/30/6613/Iron-deficiency>
24. Gómez-Álvarez Salinas P. El hierro en la alimentación. Farm Prof (Internet) [Internet]. 2004 [citado el 15 de octubre de 2023];18(2):54–7. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-el-hierro-alimentacion-13057675>

25. Obeid, R., Heil, S. G., Verhoeven, M. M. A., van den Heuvel, E. G. H. M., de Groot, L. C. P. G. M., & Eussen, S. J. P. M. (2019). Vitamin B12 Intake From Animal Foods, Biomarkers, and Health Aspects. *Frontiers in Nutrition*, 6. doi:10.3389/fnut.2019.00093
26. Rizzo, G., Laganà, A., Rapisarda, A., La Ferrera, G., Buscema, M., Rossetti, P. Vitale, S. (2016). Vitamin B12 among Vegetarians: Status, Assessment and Supplementation. *Nutrients*, 8(12), 767. doi:10.3390/nu8120767
27. Vaqar S, Shackelford K. Pernicious Anemia. [Updated 2022 Nov 21]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK540989/>
28. Ankar A, Kumar A. Vitamin B12 Deficiency. [Updated 2022 Oct 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441923/>
29. Pravst I, Lavriša Ž, Hribar M, Hristov H, Kvarantan N, Seljak BK, Gregorič M, Blaznik U, Gregorič N, Zaletel K, Oblak A, Osredkar J, Žmitek K, Kušar A. Dietary Intake of Folate and Assessment of the Folate Deficiency Prevalence in Slovenia Using Serum Biomarkers. *Nutrients*. 2021 oct 28;13(11):3860. doi: 10.3390/nu13113860. PMID: 34836112.
30. Khan KM, Jialal I. Folic Acid Deficiency. [Updated 2022 Jun 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535377/>
31. Hernandez R, Bapista P. Metodología de la investigación [internet] 6ª ed. Uca.ac.cr. [citado el 11 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.uca.ac.cr/wp-content/uploads/2017/10/Investigacion.pdf>
32. Sousa MM, Sousa M, Navas Z, Laborde M, Alfaro B, José J, et al. Niveles de Evidencia Clínica y Grados de Recomendación [Internet]. Repositoriosalud.es. [citado el 11 de febrero de 2023]. Disponible en: https://www.repositoriosalud.es/bitstream/10668/1568/6/Mella_Niveles.pdf.
33. Pérez D, Gella A, Cruz E, Hermoso S, Urrechaga E, Alcaide MJ et al. [Internet]. Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico. Clinicalkey.es. [citado el 26 de octubre de 2023].12(4)e34-e53. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/journal/1-s2.0-S188840081930025X>

34. López Valencia D, Arteaga Erazo CF, González Hilamo IC, Montero Carvajal JB. Consideraciones Generales para Estudiar El Síndrome Anémico. Revisión Descriptiva. Archivos de Medicina (Manizales). 2020;21(1):165–81.
doi:10.30554/archmed.21.1.3659.2021
35. Terry Leonard Nelson Rafael, Mendoza Hernández Carlos A., Meneses Rodríguez Yakelín. Evaluación del síndrome anémico en el adulto mayor. Medisur [Internet]. 2019 Ago. [citado 2023 Nov 08]; 17(4): 525-539. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000400525&lng=es. Epub 02-Ago-2019.
36. Martín-Aragón S. Anemias Nutricionales. Corrección de la Dieta [Internet]. Elsevier; 2019 [citado 2023 Nov 1]. Disponible en: [https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anemias-nutricionales-correccion-dieta-13140609#:~:text=La%20deficiencia%20de%20vitamina%20B,derivados%2C%20huevos%2C%20pescados\)](https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-anemias-nutricionales-correccion-dieta-13140609#:~:text=La%20deficiencia%20de%20vitamina%20B,derivados%2C%20huevos%2C%20pescados)
37. Allieri Fernandez JG, Aragundy Flecher LL, Córdova Reibán AS. Actualización de anemias en pediatría. RECIAMUC. 2023;7(2):585–96.
doi:10.26820/reciamuc/7. (2). abril.2023.585-596
38. Antonio Lozano J. Síndrome Anémico [Internet]. Elsevier; 2002 [citado 2023 Oct 14]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-sindrome-anemico-13027997>
39. Health M of. Iron deficiency – diagnosis and management [Internet]. Province of British Columbia; 2023 [consultado 2023 Septiembre 14]. Disponible en: <https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/iron-deficiency#initial-tests>
40. Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al. British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults [Internet]. BMJ Publishing Group; 2021 [consultado 2023 Agosto 24]. Disponible en: <https://gut.bmj.com/content/70/11/2030>

41. Almirón M, Luna N, Raff C, Oyhamburu J, Barrera L. Determinación del receptor soluble de transferrina: su utilidad en el diagnóstico de anemias. RH [Internet]. 15 de enero de 2019 [citado 11 de noviembre de 2023];22(2):211-3. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/30>
42. González Gustavo F, Olavegoya Paola. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?. Rev. peru. ginecol. obstet. [Internet]. 2019 Oct [citado 2023 Nov 09]; 65(4): 489-502. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000400013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2210>
43. Caja Costarricense de Seguro Social. Lineamiento técnico L.T.GM. DDSS.310323. Diagnóstico y manejo de anemia ferropénica en niños y niñas en el primer nivel de atención. BINASSS 2023 marzo. pág 1 - 29.
44. McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The role of Iron in Brain Development: A Systematic Review [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [citado 2023 setiembre 13]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7400887/>
45. Donker AE, van der Staaij H, Swinkels DW. The critical roles of iron during the journey from fetus to adolescent: Developmental aspects of iron homeostasis. Blood Reviews. 2021 Nov 1; 50:100866. doi: 10.1016/j.blre.2021.100866
46. Larsen B, Baller E, Calkins M, Moore T, Roalf D, Ruparel K, et al. Development of iron status during youth: Associations with sex, neighborhood socioeconomic status, cognitive performance, and Brain Structure. Biological Psychiatry. 2023 May 1;93(9):536. doi:10.1016/j.biopsych.2023.02.106
47. Munro MG, Mast AE, Powers JM, Kouides PA, O'Brien SH, Richards T, Lavin M, Levy BS. The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia. Am J Obstet Gynecol. 2023 Jul;229(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2023.01.017. Epub 2023 Jan 24. PMID: 36706856.
48. Álvarez Cortés Julia Tamara, Cremé Lobaina Elvia, Revé Sigler Lucila, Blanco Álvarez Anelis, Monet Álvarez Diana Esperanza. Epidemiological and clinical

characteristics of female adolescents with anemia. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2021 Dic [citado 2023 Oct 23]; 37(4): e1449. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000400021&lng=es. Epub 01-Dic-2021.

50. Mariuxi Yessenia Cañarte Quimiz, Jazmin Elena Castro Jalca. Anemia por déficit de nutrientes en mujeres de edad fértil: un enfoque sobre las características socioeconómicas, factores de riesgos, prevalencia. FIPCAEC [Internet]. 26 de noviembre de 2022 [citado 6 de noviembre de 2023];7(4):1773-97. Disponible en:

<https://www.fipcaec.com/index.php/fipcaec/article/view/708>

51. Grandez-Urbina J. Antonio, Cervantes-Siles Gabriela, Castro-Segura Jorge, Llacta-Aparicio Diana, Rodríguez J. Gonzalo. Anemia in women of childbearing age in the Native Community Eseeja-- Palma Real, Madre Dios, Peru. Rev Med Hered [Internet]. 2013 Ene [citado 2023 Nov 05] ; 24(1): 46-49. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000100008&lng=es.

52. Fajardo Ponce NK, Azúa Menéndez M del J. Anemia por deficiencia de hierro en el periodo gestacional: diagnóstico, consecuencias y prevención. MQRInvestigar [Internet]. 31 de enero de 2023 [citado 5 de noviembre de 2023];7(1):1793-814. Disponible en: <https://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/238>

53. Sociedad Argentina de Hematología. Guías de Diagnóstico y Tratamiento [Internet]. Sociedad Argentina de Hematología; 2019 [consultado 2023 Oct 29]. Disponible en:

http://www.sah.org.ar/docs/2019/Guia_2019-completa.pdf

54. Vidal González A. Anemia por deficiencia de hierro en el deportista. Reflexiones. Rev.Cub. Med.Dep.&Cult.Fis. [revista en Internet]. 2015 [citado 14 Agosto 2023];10(2). Disponible en:

<https://revmedep.sld.cu/index.php/medep/article/viewFile/151/158>

55. Dheenadayalan M, Abhilasha S, Anshul Gupta. Indian Academy of Pediatrics (IAP) standard treatment guideliness 2022: Megaloblastic anemia [Internet]. Indian

Academy of Pediatrics (IAP); 2022 [consultado 2023 Nov 8]. Disponible en: <https://iapindia.org/pdf/Ch-044-Megaloblastic-Anemia.pdf>

56. Badilla A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia [Internet]. 2022 [consultado 2023 Nov 5]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/830/1619>

57. Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K. How I investigate acquired Megaloblastic Anemia. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2022;44(2):236–47. doi:10.1111/ijlh.13789

58. Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK. Approach to pancytopenia: Diagnostic Algorithm for clinical hematologists. *Blood Reviews*. 2018;32(5):361–7. doi:10.1016/j.blre.2018.03.001

59. Chakravarty N, Santhikiran D, Brahma A, Singh UR, Kol PC, Sen S. Study of serum lactate dehydrogenase level as diagnostic and prognostic indicator of megaloblastic anemia. *International Journal of Advances in Medicine*. 2019;6(4):1199. doi:10.18203/2349-3933.ijam20193271

60. Gaikwad AL, Jadhav DS. Utility of serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of megaloblastic anemia. *International Journal of Research in Medical Sciences*. 2018;6(9):3051. doi:10.18203/2320-6012.ijrms20183643

61. Kundrapu S, Noguez J. Laboratory assessment of anemia. *Advances in Clinical Chemistry*. 2018;83:197–225. doi:10.1016/bs.acc.2017.10.006

62. Badilla A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 5]. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/830/1619>

63. Rietsema W. Carta al editor sobre: “Pernicious anemia” *BJM* [Internet]. 2020; 369: Carta 1 [4 párrafos]. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1319/rr-7>

64. Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, et al. Diagnosis, treatment and prevention of nutritional anemia in children: Recommendations of the Joint Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics. *Indian Pediatrics* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 6];59(10):782–801. Available from:

<https://www.indianpediatrics.net/oct2022/782.pdf> doi:10.1007/s13312-022-2622-2

65. Organización Mundial de la Salud. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Organización Mundial de la Salud; 2012. Número de referencia OMS: WHO/NMH/NHD/EPG/15.01
66. Ismail O, Chin-Yee I, Gob A, Bhayana V, Rutledge A. Reducing Red Blood Cell Folate Testing: A case study in utilisation management. *BMJ Open Quality*. 2019;8(1). doi:10.1136/bmjopen-2018-000531
67. Fothergill A, Crider KS, Rose CE, Bose B, Guetterman HM, Johnson CB, et al. Estimating the serum folate concentration that corresponds to the red blood cell folate concentration threshold associated with optimal neural tube defects prevention: A population-based biomarker survey in Southern India. *The American Journal of Clinical Nutrition* [Internet]. 2023 [consultado 2023 Nov 7];117(5):985–97. Disponible en: <https://ajcn.nutrition.org/action/showPdf?pii=S0002-9165%2823%2901054-7> doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.01.016
68. Fertrin KY. It is never too late to rethink serum folate. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2018;40(4):295–7. doi:10.1016/j.htct.2018.07.002
69. Bondu JD, Nellickal AJ, Jeyaseelan L, Geethanjali FS. Assessing diagnostic accuracy of serum Holotranscobalamin (active-B12) in comparison with other markers of vitamin B12 deficiency. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2019;35(3):367–72. doi:10.1007/s12291-019-00835-y
70. Jarquín A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, et al. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, vitamin B12, methylmalonic acid, and homocysteine in detecting B12 deficiency in a large, mixed patient population. *Disease Markers*. 2020;2020:1–11. doi:10.1155/2020/7468506
71. Carter B, Zenasni Z, Moat SJ, Hudson PR, Russell IT, McCaddon A. Plasma methylmalonic acid concentration in folic acid-supplemented depressed patients with low or marginal vitamin B-12: A randomized trial. *The Journal of Nutrition*. 2021;151(12):3738–45. doi:10.1093/jn/nxab280
72. Badilla A. Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia [Internet]. 2022 [consultado 2023 Nov 5]. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/830/1619>

CAPÍTULO VII- ANEXOS

7.1 Anexo 1

Tabla 18 Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia

Au tor¹/ Revista² / Año³	e⁴	Títul o del Artículo	Ti po de Estudio	N ivel de Eviden cia	Poblac ión	Meto dología	Resulta dos y Conclusiones
Lozoff B, Brittenha m GM, Wolf AW, McClish DK, Kuhnert PM, Jimenez E et al. /Pediatric s/ 1987	10	Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant development al test performance	Ensayo clínico aleatoriz ado (Doble Ciego)	1	La población consistió en 32 niños entre los 12 a los 23 meses de edad con deficiencia de hierro y 54 niños no- anémicos, cuyos estatus férricos fueron definidos con base en sus niveles venosos de hemoglobina, saturación de transferrina, concentracion es de protoporfirina eritrocitaria y concentracion es séricas de ferritina	Los niños con anemia fueron tratados con hierro vía oral por 6 meses, mientras que, para los no- anémicos, se trató una mitad del grupo con hierro y la otra mitad con placebo. Se evaluaron todos los sujetos mediante puntajes de pruebas de desarrollo y estatus hematológico s, previo al tratamiento, después de 3 meses y después de 6 meses.	Este estudio mostró puntuaciones de pruebas mentales persistentemen te más bajas en niños con anemia por deficiencia de hierro con respecto a los niños no- anémicos, incluso posterior al tratamiento y a pesar de excelente respuesta hematológica. Además, se observó que los niños anémicos tenían desventajas con respecto a antecedentes familiares y prácticas

							alimenticias, por lo que la anemia por deficiencia de hierro podría utilizarse como marcador de factores que afectan negativamente el desarrollo infantil.
Pérez D, Gella A, Cruz E, Hermoso S, Urrechaga E, Alcaide MJ/ Revista del laboratorio clínico/2023	33	Estudio de la ferropenia en el laboratorio clínico	Revisión sistemática de estudios descriptivos	4	La búsqueda se refirió a las publicaciones de los últimos 10 años.	Se estudiaron los siguientes biomarcadores en ferropenia: Diagnóstico morfológico de la sangre periférica Índices hematimétricos Concentraciones plasmáticas de transferrina y sus respectivos índices Ferritina Receptor soluble de transferrina hemoglobina	Se dieron recomendaciones diagnósticas con el uso de los diferentes biomarcadores según el manejo del paciente con anemia ferropénica

CCSS/BI NASSS/2 023	34	Lineamiento técnico L.T.GM. DDSS.31032 3. Diagnóstico y manejo de anemia ferropénica en niños y niñas en el primer nivel de atención.	Opinión de expertos	5	Informe de resultados de la evaluación de la prestación de servicios de salud 2020 y tendencias 2021	Se cuenta con 25 profesionales validadores (24 pediatras y 1 enfermera pediátrica) que laboran en los 3 niveles de atención del país. Todos ellos consideran la calidad de este documento con una puntuación de 8.28 y 8.60 en escala de 9.	Para facilitar la gestión se hará uso de los códigos CIE-10. Monitoreo: la dirección de compra de servicios de salud realiza evaluación de detección oportuna de ADH de los 6 a los 24 meses. Equipo coordinados de las intervenciones en el escenario educativo apoya el seguimiento a la aplicación de tamizaje a niños de 4 a 5 años y a niñas de 10 años. Directores de redes integradas de prestación de servicios de salud y coordinación nacional de nutrición.
---------------------------	----	---	---------------------	---	--	---	--

McCann S, Perapoch Amadó M, Moore SE. The role of Iron in Brain Development / Nutrients/ 2020	35	El papel del hierro en el desarrollo del cerebro: una revisión sistemática	Revisión sistemática de ensayos clínicos.	1	Niños en 3 grupos por edades de 0-6 meses, 6-24 meses y 2-4 años	Se usó el patrón de elementos en informes para las revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) y se utilizó las pautas de PROSPERO. Primero dos investigadores revisaron y seleccionaron los artículos según su título y resumen, luego los que pasaban esta primera revisión se seleccionaban según criterios de Cochrane. En la población mencionada: para estudiar la diferencia de la deficiencia de hierro o la administración de suplementos	No se observó una relación clara en ninguno de los estados de tiempo entre el estado de hierro y el neurodesarrollo. Sin embargo, se detectó la existencia de muchos estudios heterogéneos, por lo que se concluyó que, a pesar de la existencia de buena evidencia mecanicista, se necesita más investigación de alta calidad, principalmente dentro del embarazo y la primera infancia.
---	----	--	---	---	--	--	---

						durante el embarazo, incluyeron las evaluaciones del neurodesarrollo. “La observación directa del comportamiento del bebé/niño fue el modo más común de evaluación del desarrollo, utilizado en 16/26 estudios observacionales y 20/29 estudios de suplementación”	
Donker AE, van der Staaij H, Swinkels DW/ Reseñas de sangre/ 2021	36	The critical roles of iron during the journey from fetus to adolescent: Developmental aspects of iron homeostasis. Blood	Revisión bibliográfica.	5	Adaptación de las demandas fisiológicas del cuerpo de hierro, desde el feto a la adolescencia	Creación de guías clínicas para el tratamiento en las alteraciones del hierro en niños: resumen las necesidades no cubiertas	Se establece que el hierro es esencial para la vida humana sin dejar de lado que a su vez resulta potencialmente tóxico al catalizar la formación de

						<p>por la homeostasis del hierro.</p> <p>radicales oxidativos, dado que en su forma libre estos facilitan la proliferación de patógenos. Es necesario regular estrictamente la homeostasis del hierro. El crecimiento y desarrollo rápidos aumentan la necesidad de hierro. Por otro lado, los niños (particularment e los más pequeños) están propuestos a infecciones con patógenos dependientes del hierro, dado que su sistema inmune es aún inmaduro. Aunado a un nivel desequilibrado de hierro en las primeras</p>
--	--	--	--	--	--	---

							etapas de la vida, lo que tiene efectos además en el sistema nervioso, como en el inmunológico y la microbiota intestinal que continúa hasta la edad adulta.
Larsen B, Baller E, Calkins M, Moore T, Roalf D, Ruparel K, et al	37	Development of iron status during youth: Associations with sex, neighborhood socioeconomic status, cognitive performance, and Brain Structure. Biological	Ensayo clínico aleatorizado (Doble ciego)	1	muestra transversal: 4 899 participantes (2 178 hombres que iban de los 8 a los 22 años de edad para el momento en que participaron del estudio, M [SD] = 14.24 [3.7]). Hubo un subconjunto de jóvenes de 1 601 que además tuvieron pruebas de neuroimagen y otro subconjunto	Adicionaron a su estudio la historia clínica electrónica, donde obtuvieron información de las medidas hematológicas relacionadas con el estado de hierro de sus participantes. Además lograron evaluar el rendimiento mediante la batería neurocognitiva	Concluyeron que la diferencia respecto al sexo de los adolescentes surgía después de la menarca y asociaban que, a mayor nivel de hemoglobina, mejor rendimiento cognitivo, lo que también se asociaba a una mayor integridad de la sustancia blanca cerebral, en la submuestra de neuroimagen.

				<p>para el que se contó con expediente electrónico con al menos un indicador del estado de los niveles de hierro sérico. Se excluyó a aquellos que tenían alguna condición médica grave al igual que aquellos en los que los niveles de ferritina estaban por encima de los valores normales. Fueron reclutados de la red del Children's Hospital of Philadelphia.</p>	<p>computarizada basada en la web de Penn (The University of Pennsylvania Computerized Neurobehavioral Test Battery) y la integridad de la sustancia blanca del cerebro fue también evaluado y considerado en el estudio por medio de resonancia magnética.</p>	<p>El nivel de hierro era más bajo en mujeres que en varones. En las mujeres con bajo nivel socioeconómico o la disminución era aún más marcada, teniendo mayores consecuencias neurocognitivas en este periodo crítico para el desarrollo neurológico del individuo. Ellos consideran que esto debe ser “una ventana importante para una intervención que tiene potencial de reducir disparidades de salud en poblaciones de riesgo”</p>
--	--	--	--	--	---	---

Munro MG, Mast AE, Powers JM, Kouides PA, O'Brien SH, Richards T, Lavin M, Levy BS./ American Journal of Obstetrics and Gynecology /2023	38	The relationship between heavy menstrual bleeding, iron deficiency, and iron deficiency anemia	Opinión de expertos	5	Niñas y mujeres en edad reproductiva	Este grupo de expertos coautores se reunió virtualmente en múltiples ocasiones para discutir la necesidad de llegar a un consenso sobre los procedimientos de detección y diagnóstico adecuados y el tratamiento coherente de HMB, ID e IDA.	Es evidente que estas entidades clínicas relacionadas cruzan varios límites de especialidades de una manera que ha impedido la conciencia pública y profesional de la profundidad y amplitud del problema. Esto ha perjudicado el desarrollo y la implementación de políticas apropiadas y pautas de detección, diagnóstico y tratamiento necesarias para abordar esta situación clínica de importancia crítica.
Álvarez Cortés Julia Tamara,	39	Características clínico-epidemiológicas de	Estudio descriptivo, observación	4	76 adolescentes mujeres con edades entre	La muestra fue intencional, y conformada	-Prevalencia de anemia ferropénica: 59.2 %.

<p>Cremé Lobaina Elvia, Revé Sigler Lucila, Blanco Álvarez Anelis, Monet Álvarez Diana Esperanza / Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia/ 2023</p>		<p>adolescentes femeninas con anemia</p>	<p>onal y transversal, no aleatorizado.</p>		<p>los 11 a 19 años de edad, del consultorio médico N.º 16 del Policlínico “Ramón López Peña”, Santiago de Cuba, en un periodo que va desde marzo hasta diciembre del 2020.</p>	<p>por 45 adolescentes anémicas. Se consideraron variables como: -La edad - Intensidad de la anemia -Evaluación del estado nutricional -Los hábitos tóxicos -La edad de la menarquia - Características de las menstruaciones: intensidad duración del periodo -Los hábitos alimentarios - Otros.</p>	<p>-Edad media 14.89 años -bajo peso: 15.6% de las anémicas presentaban bajo peso y 20 % tenían sobrepeso u obesidad -Malos hábitos alimentarios:7 3.3 % -Solo 24.4 % recibió profilaxis con sales ferrosas. -Destacó el sangrado menstrual abundante (22.3 %) -Menarquia precoz (20%). Concluyeron que la anemia constituye un problema multifactorial en las adolescentes del estudio. Hubo presencia de varios factores de riesgo tales como:</p>
---	--	--	---	--	---	--	--

							hábitos alimentarios inadecuados, malnutrición, tanto por defecto como por exceso, menstruaciones abundantes y ausencia de profilaxis para la enfermedad.
Mariuxi Y, Cañarte M, Castro J/ FIPCAEC / 2022	40	Anemia por déficit de nutrientes en mujeres de edad fértil: un enfoque sobre las características socioeconómicas, factores de riesgos, prevalencia.	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Revisaron 91 artículos exclusivamente sobre el tema de la anemia por déficit de nutrientes en mujeres de edad fértil: enfocado en la particularidad socioeconómicas, sus factores de riesgos y prevalencia	Describieron la anemia por déficit de nutrientes en mujeres de edad fértil: un enfoque sobre las características socioeconómicas, factores de riesgos y prevalencia.	Se encontró, entre las características socioeconómicas: -la pobreza -la desnutrición -un nivel bajo socioeconómico. Como factores de riesgo, se encontraron: -el bajo consumo de alimentos ricos en hierro, vitamina B12 -la pobreza, deficiencia de hierro. Como prevalencia, la anemia más

							encontrada fue por la deficiencia de hierro y luego la anemia por deficiencia de vitamina B12 y folato.
Grandez-Urbina J. Antonio, Cervantes-Siles Gabriela, Castro-Segura Jorge, Llacta-Aparicio Diana, Rodríguez J. Gonzalo	41	Anemia in women of childbearing age in the Native Community Ese'ejá--Palma Real, Madre Dios, Peru	Estudio observacional, descriptivo, transversal.	4	Todas las mujeres en edades de los 15 a 45 años de la comunidad nativa de Ese'ejá, en Madre de Dios Perú.	Muestreo tipo censual, no se controlaron variables como: -parasitosis -menorragia -embarazo -enfermedad Mujeres que no quisieron participar no fueron incluidas en el estudio. Se buscó identificar los grados de anemia, los niveles de hemoglobina y la prevalencia de la anemia.	Nivel de hemoglobina reportado fue de 10.75 ± 1.08 g/dl. El 77.63% de las mujeres tenían el nivel de hemoglobina <12 g/dl. El 29.5% entre 11.0 y 11.9 g/dl. El resto entre 7.0 y 10.9 g/dl. No se determinó a ninguna mujer con anemia severa, ni se encontró relación entre la anemia y la edad, diferente a otros estudios donde a mayor edad se daba menos

							anemia. Por ello, en esa comunidad hubo mayor prevalencia de anemia en las mujeres en edad fértil.
Fajardo Ponce NK, Azúa Menéndez M del J. / Rev. Multidisciplinaria Arbitrada de Investigación Científica / 2023	42	Anemia por deficiencia de hierro gestacional: diagnóstico, consecuencias y prevención	Revisión bibliográfica	5	Revisaron gran número de artículos y evidencia científica. Según los criterios de selección que se basaron en la relevancia y se centraron en la temática.	Fundamentaron el diagnóstico en los niveles de la hemoglobina, hematocrito y hemograma completo, para así fundamentar la anemia por deficiencia de hierro, esto en el periodo gestacional.	La disminución de eritrocitos es la que provoca una variación en los niveles de hemoglobina, destacando la necesidad de diagnósticos que expliquen los factores que lo provocan para así prever sus nefastas consecuencias, sobre todo en países subdesarrollados donde la ADH representa un 75% de los casos de anemia en este grupo poblacional.

							<p>Esto se debe principalmente a la desnutrición, sin olvidar también el deterioro de eritrocitos. Estos incluyen los requerimientos a lo largo del embarazo como el déficit prenatal. Este déficit no solo afecta la eritropoyesis, sino también a otros órganos, lo que provoca problemas hematológicos que resultan en la morbilidad infantil. Este riesgo es más marcado en los extremos de la vida reproductiva.</p>
Aixalá, Basack M, Chiappe	43	Guías de diagnóstico y tratamiento	Opinión de expertos	5	Población general: mujer embarazada, neonatos,	Opinión de expertos y revisión sistemática	Recomendaciones para diagnóstico y tratamiento de

N, Crisp G, Deana A, Donato S, Erramous pe H et al. / Sociedad Argentina de Hematolo gía/2019					niños, adolescentes, jóvenes, adultos y adultos mayores.		anemias nutricionales.
Vidal González A/ Rev. Cub. Med. Dep. & Cul. Fis. / 2015	44	Anemia por deficiencia de hierro en el deportista. Reflexiones.	Revisión sistemáti ca de estudios descripti vos	4	Deportistas de alto impacto	Se realizó una sistematizaci ón de la investigación que abarcó más de 10 años con respecto a la anemia en el deportista, tratando de mostrar los diferentes conceptos de una manera crítica reflexiva y científica para así mejorar su comprensión.	Concluye que la anemia en el atleta, igual que en el embarazo, se debe a una dilución fisiológica debido básicamente al aumento del volumen. El varón tiene mayor demanda de hierro que la mujer hasta la menarca. El mecanismo adaptativo del organismo es el volumen minuto cardíaco aumentado, así

							como el aumento de la fluidez sanguínea por la baja concentración de hemátíes para evitar la hipoxia. Es común que se dé un mal diagnóstico, por lo que se hace preciso realizar determinaciones de ferritina o hemoglobina para establecer la DH o, en su defecto, la ADH.
López Valencia D, Arteaga Erazo CF, González Hilamo IC, Montero Carvajal JB. / Archivos de Medicina	45	Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico	Revisión bibliográfica.	5	Suroccidente colombiano	Descripción general de las presentaciones más frecuentes del síndrome anémico por medio de una búsqueda bibliográfica que abarcó un periodo de 30 años.	El síndrome anémico es frecuente en Colombia como en el resto del mundo. Dadas sus complicaciones, es necesario su diagnóstico y tratamiento oportuno, ya que es un problema de

(Manizales) / 2021							salud pública y afecta a una población pluriétnica. Se vio la necesidad de realizar más estudios a nivel país, pero sobre todo en la región del estudio, por lo que ese estudio pretende servir como impulso.
Terry Leonard Nelson Rafael, Mendoza Hernández Carlos A., Meneses Rodríguez Yakelín/ Medisur/ 2919	46	Evaluación del síndrome anémico en el adulto mayor.	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Adulto mayor	Se reunieron en un solo contexto diferentes estudios realizados respecto al tema. Se describieron las diversas causas del síndrome anémico en este grupo etario. Se resumió su fisiopatología, efectos negativos y	El porcentaje de la población adulta mayor está en ascenso constante. Esta población tiene alta prevalencia a la anemia, lo que aumenta el riesgo de morbilidad. Esto incrementa la importancia que el personal médico se actualice en su mecanismo, causas y consecuencias.

						complicaciones.	La anemia no es causa de la longevidad sino de las comorbilidades, por lo que su tratamiento debe considerar el coste-beneficio. El personal médico debe tener presente que la anemia se asocia con una pobre calidad de vida en el adulto mayor. Se debe aplicar sin excepción el método clínico.
Martín-Aragón S.	47	Anemias Nutricionales . Corrección de la dieta	Revisión bibliográfica.	5	Niños, adolescentes y mujeres gestantes.	Revisión de literatura publicada entre 2006 y 2008.	El ácido fólico puede corregir la anemia causada por la deficiencia de vitamina B12, pero no corrige la deficiencia de esta vitamina. Por ello se recomienda que al

							fortificar los alimentos con ácido fólico, también se fortifiquen con vitamina B12.
Allieri Fernandez JG, Aragundy Flecher LL, Córdova Reibán AS.	48	Actualización de anemias en pediatría	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Población pediátrica con anemia	Investigación de diseño bibliográfico mediante revisión de publicaciones de los últimos 10 años, inclusive 2023.	La anemia ferropénica la enfermedad hematológica más común en la edad pediátrica. El tratamiento dependerá de su causa, los síntomas, de la edad y del estado de salud general del paciente y la gravedad de la afección. La anemia se sospecha principalmente en pacientes de alto riesgo o con factores predisponentes. La valoración de derivación a hematología o a otras consultas se deberá hacer de forma

							individualizada .
Antonio Lozano J.	49	Síndrome Anémico	Revisión bibliográfica.	5	Pacientes con síndrome anémico	Revisión de la fisiopatología , evaluación de laboratorio, síntomas y tratamiento del síndrome anémico.	Se deben investigar incluso las anemias leves, pues su presencia significa una enfermedad subyacente y su gravedad no da suficiente información sobre su verdadero significado clínico.
Health M of. Iron deficienc y – diagnosis and managem ent	50	Province of British Columbia	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Pacientes con deficiencia de hierro.	Revisión de 47 artículos científicos y posterior elaboración de guía para el diagnóstico y manejo de anemia ferropriva.	Se debe utilizar un enfoque de búsqueda de casos para identificar las personas en riesgo de sufrir deficiencia de hierro y anemia por deficiencia de hierro. No existe ninguna indicación para el cribado general basado en la población.

British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of iron deficiency anaemia in adults	51	Snook J, Bhala N, Beales ILP, Cannings D, Kightley C, Logan RP, et al.	Revisión bibliográfica.	5	Adultos con anemia por deficiencia de hierro en Inglaterra.	Búsqueda en la literatura, posterior al consenso de 13 profesionales en salud, sobre el alcance y propósito del proyecto, quienes unificaron y editaron las recomendaciones en base a la literatura, para crear la guía.	Aproximadamente un tercio de los adultos con ADH en Inglaterra tienen una causa subyacente de una anomalía de sangrado, usualmente en el estómago o intestino grueso. En un tercio de estos la anomalía resulta ser cáncer, por lo que se recomienda examinar estas áreas en este grupo etario cuando hay ADH, incluso cuando no hay otros síntomas relevantes.
Almirón, M, Luna N, Raff C, Oyhamburu J, Barrera L.	52	Determinación del receptor soluble de transferrina: su utilidad en el	Opinión de expertos.	5	Sujetos con deficiencia de hierro.	Opinión de expertos complementada con revisión bibliográfica.	La determinación del receptor soluble de transferrina es útil en el diagnóstico de anemias por

		diagnóstico de anemias					déficit de hierro (AF) en el contexto de una anemia de proceso crónico (APC).
González Gustavo F, Olavegoy Paola.	53	Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?	Revisión bibliográfica.	5	Mujeres gestantes	Revisión de artículos acerca de evidencia para discriminar una anemia verdadera gestacional de una hemodilución fisiológica.	El uso de la medición de la concentración de la hemoglobina como marcador para determinar anemia, a pesar de que es el más común, no es el más exacto y eficaz. Medir el volumen plasmático de las gestantes ayudará a evitar interpretaciones erróneas en relación con la concentración de hemoglobina en gestantes con obesidad y sobrepeso, y de aquellas donde la

							concentración de la hemoglobina es baja por hemodilución. La hepcidina es el biomarcador para determinar la homeostasis del hierro y también de la inflamación; de esta manera, y en base a sus valores, se podría tener un uso controlado del consumo de hierro.
Dheenadayalan M, Abhilasha S, Anshul Gupta.	54	Indian Academy of Pediatrics (IAP) standard treatment guidelines 2022: Megaloblastic anemia	Opinión de expertos.	5	Personas con sospecha de anemia megaloblástica.	Creación de guía para estandarizar el tratamiento de la anemia megaloblástica.	La anemia megaloblástica es causada por una deficiencia de vitamina B12 y folato en el 95% de los casos.
Badilla A.	55	Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia.	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Adultos mayores de 65 años.	Búsqueda en 6 bases de datos, con criterios de inclusión de: "deficiencia de vitamina	Adultos mayores son la población prevalente de deficiencia de vitamina B12, por lo que es

						<p>B12”, “vitamina B12 y deterioro cognitivo”, “causas de deficiencia de vitamina B12” y “tratamiento de la deficiencia de vitamina B12”, de los últimos 10 años, en personas adultas mayores de 65 años en adelante.</p>	<p>adecuada la determinación de esta en este grupo etario cuando se detecten factores de riesgo, para implementar de manera temprana estrategias para tratamiento y evitar aparición o agravamiento de manifestaciones clínicas.</p>
<p>Torrez M, Chabot-Richards D, Babu D, Lockhart E, Foucar K.</p>	56	<p>How I investigate acquired Megaloblastic Anemia.</p>	<p>Revisión bibliográfica.</p>	5	<p>Sujetos con deficiencia de vitamina B12 y/o ácido fólico,</p>	<p>Revisión bibliográfica y presentación de casos clínicos.</p>	<p>La amplia gama de características clínicas y hematológicas hace que el diagnóstico rápido y exitoso de anemia megaloblástica sea un desafío único para el hematopatólogo. Incluso en la era de las</p>

							pruebas de laboratorio más modernas, se requiere una gran sospecha.
Gnanaraj J, Parnes A, Francis CW, Go RS, Takemoto CM, Hashmi SK.	57	Approach to pancytopenia : Diagnostic Algorithm for clinical hematologists.	Revisión sistemática de casos y controles .	3	Población general y población pediátrica.	Revisión sistemática de estudios de ensayos controlados, estudios observacionales prospectivos y retrospectivos y reporte de casos, de publicaciones entre enero de 1990 y julio de 2016.	La identificación de la causa de la pancitopenia es clave para el diagnóstico y el manejo del paciente, ya sea por un desorden de producción, un desorden de consumo, o una combinación de ambas. Se crea un algoritmo diagnóstico para guiar al médico en el diagnóstico de las pancitopenias.
Chakraborty N, Santhikiran D, Brahma A, Singh UR, Kol	58	Study of serum lactate dehydrogenase levels as diagnostic and prognostic indicator of	Estudio analítico observacional de casos.	3	100 pacientes con edades entre los 20 y los 70 años, con cuadros de anemia, admitidos en los hospitales	Se realizó examen físico e historia clínica a todos los sujetos seleccionados para	La anemia megaloblástica no es rara en la población adulta india. El DHL provee una herramienta

PC, Sen S.		megaloblastic anemia.			Sanjay Gandhi Memorial Hospital Gandhi Memorial Hospital.	establecer las causas subyacentes de las anemias, posteriormente se realizaron estudios de estimación de hemoglobina por el método de cianmetahemoglobina, hematocrito, conteo de glóbulos rojos, conteo reticulocitario, examinación de médula ósea y estimación de DHL previo y posterior al tratamiento.	diagnóstica importante, siendo un procedimiento no invasivo, seguro y que no requiere pericia, además, las estimaciones subsecuentes de DHL permiten evaluar la respuesta al tratamiento y prognosis.
Gaikwad AL, Jadhav DS.	59	Utility of serum lactate dehydrogenase in the diagnosis of megaloblastic anemia.	Estudio prospectivo de casos y controles.	3	Grupo en estudio: 75 sujetos con diagnóstico de anemia categorizados según examinación	En todos los sujetos de estudios y control se realizaron pruebas hematológicas de rutina, incluyendo	Niveles séricos totales de DHL superiores a 300 IU/L son diagnósticos de anemia megaloblástica. El patrón de isoenzimas de

					de médula ósea. Pacientes con síndromes mielodisplásicos, anemia aplásica, leucemias, mujeres embarazadas y en periodo de lactancia fueron excluidos). Grupo control: 34 adultos sanos, seleccionados aleatoriamente entre donantes de banco de sangre, con concentraciones normales de hemoglobina según sexo.	conteo de glóbulos rojos y frotis de sangre periférica. Se estimaron los niveles séricos de DHL mediante un kit de CREST biosystem. Se estudió el patrón de isoenzimas de DHL mediante el test de inhibición de cloroformo.	DHL invertido (LDH1>LDH2) en las pruebas de inhibición de cloroformo es un adyuvante en el diagnóstico cuando los niveles de DHL totales se encuentran entre 451 - 3000 IU/L y también pueden diferenciar anemias megaloblásticas de anemias hemolíticas.
Kundrapu S, Noguez J.	60	Laboratory assessment of anemia.	Revisión bibliográfica.	5	Pacientes con síndrome anémico	Revisión de 50 artículos científicos referentes a la evaluación de la anemia mediante métodos de laboratorio.	La detección temprana de la anemia y la determinación de la etiología son esenciales para el manejo óptimo del paciente, y su tratamiento depende del

							<p>tipo, la causa y la severidad de la anemia. Las pruebas automatizadas de laboratorio proveen información útil con respecto a la causa de la anemia, sin embargo es importante conocer sus limitaciones y comprender que los resultados se deben interpretar de manera colectiva, dado que ningún método único es suficiente para elucidar las causas de las anemias.</p>
Badilla A.	61	Deficiencia de vitamina B12 como etiología de deterioro cognitivo y demencia.	Revisión bibliográfica.	5	Adultos mayores de 65 años.	Búsqueda en 6 bases de datos, con criterios de inclusión de: “deficiencia de vitamina B12”,	Adultos mayores son la población prevalente de deficiencia de vitamina B12, por lo que es adecuada la

						“vitamina B12 y deterioro cognitivo”, “causas de deficiencia de vitamina B12” y “tratamiento de la deficiencia de vitamina B12”, de los últimos 10 años, en personas adultas mayores de 65 años en adelante.	determinación de esta en este grupo etario cuando se detecten factores de riesgo, para implementar de manera temprana estrategias para tratamiento y evitar aparición o agravamiento de manifestaciones clínicas.
Rietsema W.	62	Carta al editor sobre: “Pernicious anemia” BJM.	Opinión de experto.	5	Pacientes con anemia perniciosa.	Carta al editor.	La sensibilidad de la prueba de niveles séricos de vitamina B12 son muy bajos a un punto de corte de 200 ng/L.
Chandra J, Dewan P, Kumar P, Mahajan A, Singh P, Dhingra B, et al.	63	Diagnosis, treatment and prevention of nutritional anemia in children: Recommendations of the Joint	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Población pediátrica y adolescente.	Revisión bibliográfica sistemática, para la posterior creación de una guía para el diagnóstico y tratamiento	Se recomienda el uso de los niveles de hemoglobina establecidos por la OMS para definir anemia en niños y

		Committee of Pediatric Hematology-Oncology Chapter and Pediatric and Adolescent Nutrition Society of the Indian Academy of Pediatrics.				de anemias en población pediátrica y adolescente, revisado por al menos 2 a 3 expertos de cada área.	adolescentes. Se crea una guía para el diagnóstico, tratamiento y prevención de anemias nutricionales en la India.
Organización Mundial de la Salud.	64	Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations.	Revisión sistemática de estudios descriptivos.	4	Poblaciones en evaluación de estado nutricional, respecto a folatos.	Revision y síntesis de guías de la OMS publicadas previamente en los siguientes 5 documentos: Nutritional anaemias (WHO Technical Report Series No. 405), Nutritional anaemias (WHO Technical Report Series, No. 503), Control of nutritional anaemia with special	Se establecen puntos de corte para definir deficiencias de folatos, en diversos grupos poblacionales, utilizando homocisteína como indicador metabólico de deficiencia, y además

						reference to iron deficiency, • Conclusions of a WHO technical consultation on folate and vitamin B12 deficiencies y WHO Guideline: Optimal serum and red blood cell folate concentrations in women of reproductive age for prevention of neural tube defects.	
Ismail O, Chin-Yee I, Gob A, Bhayana V, Rutledge A.	65	Reducing Red Blood Cell Folate Testing: A case study in utilisation management.	Revisión retrospectiva de casos.	4	Pacientes a los que se les realizó prueba de folato eritrocitario en el Centro de Ciencias de la Salud de Londres/ Centro de Salud St. Joseph, en el periodo entre	Implementación de iniciativa para la mejora de la calidad para la reducción de solicitud de pruebas de folatos, a partir de una revisión retrospectiva de pruebas de	Estudios exhaustivos de la probabilidad de deficiencias de folatos en pacientes con malnutrición, malabsorción o anemias macrocíticas, en países con fortificación de ácido fólico se debe realizar,

					01/10/2015 y 31/03/2017.	folato eritrocitario realizadas en un periodo de 18 meses, seguido de la identificación de médicos que hayan ordenado 5 o más de estas pruebas en ese periodo, a los cuales se les brindó educación. Posteriormente se implementó una herramienta electrónica con la cual las solicitudes de estos exámenes fueran previamente aprobados por bioquímicos y se auditaron las pruebas.	seguido de educación a los médicos sobre indicadores clínicos que verdaderamente ameriten realizar pruebas de folatos.
Fothergill A, Crider KS, Rose CE, Bose	66	Estimating the serum folate concentratio	Estudio cohorte.	2	Mujeres entre 15 y 40 años, no gestantes ni lactantes.	El folato eritrocitario y el folato sérico se	Hallazgos sugieren que es posible establecer un

B, Guetterman HM, Johnson CB, et al.		n that corresponds to the red blood cell folate concentration threshold associated with optimal neural tube defects prevention: A population-based biomarker survey in Southern India.				midieron mediante un ensayo microbiológico. Deficiencia e insuficiencia de folato eritrocitario e insuficiencia, deficiencia sérica de vitamina B12 e insuficiencia de vitamina B12, AMM plasmático elevado, homocisteína plasmática elevada y HbA1c elevada se evaluaron. Se utilizaron modelos lineales bayesianos para estimar los umbrales ajustados y no ajustados.	punto de corte para la prevención de defectos en tubo neural en algunos escenarios, sin embargo, puede no ser apropiado en poblaciones con alta prevalencia de deficiencia de vitamina B12.
Fertrin KY.	67	It is never too late to rethink serum folate.	Opinión de expertos.	5	Pacientes con anemias macrocíticas.	Comentario científico basado en	Médicos en países con programas de fortificación de

						revisión bibliográfica.	alimentos con folatos, deben considerar este factor para mejorar la relación costo-efectividad de sus investigaciones diagnósticas reduciendo las pruebas de niveles folatos al mínimo.
Bondu JD, Nellickal AJ, Jeyaseelan L, Geethanjali FS.	68	Assessing diagnostic accuracy of serum Holotranscobalamin (active-B12) in comparison with other markers of vitamin B12 deficiency.	Estudio transversal.	4	217 pacientes entre los 17 y 83 años.	Los sujetos fueron divididos en 3 grupos, según los niveles totales de vitamina B12: suficiente, límite y deficiente. Todos se evaluaron por función renal y deficiencia de folatos, mediante pruebas de creatinina y niveles de folatos respectivamente. Se	Vitamina B12 activa u Holotranscobalamin es una mejor prueba que homocisteína y niveles totales de vitamina B12 y se puede considerar un marcador temprano de deficiencia de vitamina B12.

						<p>evaluaron además marcadores de vitamina B12: niveles totales de vitamina B12, Holotrasncobalamina, homocisteína y volumen corpuscular medio. Los resultados se analizaron estadísticamente con un coeficiente de correlación de Pearson y Chi cuadrado.</p>	
Kundrapu S, Noguez J.	69	Laboratory assessment of anemia.	Revisión bibliográfica.	5	Pacientes con síndromes anémicos.	<p>Revisión de publicaciones científicas sobre los enfoques diagnósticos y la clasificación de las anemias.</p>	<p>Todas las anemias, inclusive las leves, deben ser investigadas, para que el problema primario pueda ser diagnosticado y tratado sin retraso, La detección temprana de la</p>

							anemia y la determinación de la etiología son esenciales para la recuperación óptima de los pacientes.
Jarquín A, Risch L, Nydegger U, Wiesner J, Vazquez Van Dyck M, Renz H, et al.	70	Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, vitamin B12, methylmalonic acid, and homocysteine in detecting B12 deficiency in a large, mixed patient population.	Estudio cohorte.	2	Población mixta de pacientes en estudios concurrentes por niveles de vitamina B12, HoloTc, AMM y homocisteína.	Análisis de 887,871 muestras clínicas estudiadas por HoloTC, vitamina B12, AMM, y homocisteína, individual o simultáneamente, mediante inmunoensayos comerciales. Posteriormente se calculó un indicador combinado del estatus de vitamina B12, integrando los marcadores directos y metabólicos. Las correlaciones	Para mujeres menores de 50 años y hombres, la prueba de niveles séricos de vitamina B12 parece ser el marcador de elección de primera línea, mientras que para mujeres de 50 años o mayores, el HoloTc es preferible como marcador de primera línea para la evaluación de deficiencias de vitamina B12.

						fueron evaluadas mediante el método de Spearman y los ratios se compararon utilizando la prueba de Chi cuadrado.	
Carter B, Zenasni Z, Moat SJ, Hudson PR, Russell IT, McCaddon A.	71	Plasma methylmalonic acid concentration in folic acid-supplemented depressed patients with low or marginal vitamin B-12: A randomized trial.	Ensayo clínico aleatorizado (Doble ciego).	1	177 sujetos con depresión de moderada a severa, de atención primaria o secundaria, en el Reino Unido.	La secuencia se generó utilizando un diseño de bloques permutados variables estratificados por sitio. Se analizaron niveles séricos, eritrocitarios de vitamina B12, homocisteína y AMM, al inicio del ensayo clínico y a la semana 12. Los datos se analizaron mediante regresión lineal de	La suplementación con ácido fólico lleva a un aumento de niveles séricos y eritrocitarios de folatos, pero no así de AMM, en individuos con niveles séricos de vitamina B12 entre 150 y 280 ng/L.

						efectos mixtos.	
--	--	--	--	--	--	-----------------	--

Fuente: Elaboración propia (2023).

7.2 Anexo 2

Figura 5 Requerimientos de hierro según la OMS por grupo etario

Age (years)*	FAO/WHO Recommended Nutrient intakes			Institute of Medicine Dietary reference Intakes		
	Estimated bioavailability			EAR	RDA	UL
	5%	10%	15%			
0.5-1	18.6	9.3	6.2	6.9	11	40
1-3	11.6	5.8	3.9	3.0	7.0	40
4-6	12.6	6.3	4.2	4.1	10	40
7-8	17.6	8.9	5.9	4.1	10	40
9-10	17.8	8.9	5.9	5.7-5.9	8	40
11-13 male	29.2	14.6	9.7	5.9	8	40
11-13 female (premanarcho)	28.0	14.0	9.3	5.7	8	40
11-13 female (post-manarcho)	65.4	32.7	21.8	-	-	40
14-17 male	37.6	18.8	12.5	7.7	11	45
14-17 female	62.0	31.0	20.7	7.9	15	45
Male (>18 years)	27.4	18.8	9.1	6	8.0	45
Female (18-50 years)	58.8	29.4	19.6	8.1	18	45
Female lactating (>18 years)	30	15	10	9	9	45
Pregnant women (>18 years)	-	-	-	22	27	45
Female post menopausal	22.6	11.3	7.5	5	8	45

Fuente: Camaschella C. Iron Deficiency Blood²³

7.3 Anexo 3.

Figura 6 Valores de VCM

Edad	VCM (fL)
Nacimiento	108 (98)
1 mes	104 (85)
2 meses	96 (77)
3 a 6 meses	91 (74)
6 a 23 meses	77 (70)
2 a 4 años	79 (73)
5 a 7 años	81 (75)
8 a 11 años	83 (76)
12 a 14 años	
Mujer	85 (78)
Varón	84 (77)
15 a 17 años	
Mujer	87 (79)
Varón	86 (78)
Adulto	
Mujer	90 (80)
Varón	90 (80)

Fuente: Sociedad Argentina de Hematología. Guía de diagnóstico y tratamiento de la anemia ⁴³.

Entre paréntesis se encuentran los límites inferiores permitidos ⁴³.

7.4 Anexo 4

Figura 7 Dosis profilácticas de hierro a administrar en los distintos grupos de riesgo

Grupo	Dosis	Inicio	Duración
RN de término	1 mg/kg/día	2 meses	Hasta los 12 meses
RN pretérmino (1.500-2.000 g)	2 mg/kg/día	1 mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (750-1.500 g)	3-4 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN pretérmino (<750 g)	5-6 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 18 meses
RN bajo peso de nacimiento	1-2 mg/kg/día	Durante el primer mes	Hasta los 12-18 meses
Mujeres adolescentes	60-80 mg/día	Durante 3 meses consecutivos por año	
Adolescentes embarazadas	60 mg/día	Al comienzo del 2do trimestre	Hasta el final del embarazo

Fuente: Guías de diagnóstico y tratamiento de Argentina ⁴³.