

CONSIDERACIONES GENERALES PARA ESTUDIAR EL SÍNDROME ANÉMICO REVISIÓN DESCRIPTIVA

DAVID LÓPEZ¹, CARLOS-FELIPE ARTEAGA-ERAZO², IVÁN-CAMILO GONZÁLEZ-
HILAMO³, JULIETA-BETZABET MONTERO-CARVAJAL⁴

Recibido para publicación: 16-12-2019 - Versión corregida: 13-04-2020 - Aprobado para publicación: 05-08-2020

López D, Arteaga-Eraza CF, González-Hilamo IC, Montero-Carvajal JB. **Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico. Revisión descriptiva.** *Arch Med (Manizales)*. 2021; 21(1):165-181. <https://doi.org/10.30554/archmed.21.1.3659.2021>

Resumen

Introducción: *la anemia es un problema de salud pública en países desarrollados y no desarrollados; esta entidad tiene repercusiones en el desarrollo socioeconómico de las comunidades y, especialmente, en la salud de embarazadas, niños y jóvenes. Objetivo:* describir los aspectos generales del síndrome anémico, sus presentaciones más frecuentes y el estado del arte de dicha problemática en el suroccidente colombiano. **Método:** se realizó una búsqueda bibliográfica con un lapso de 30 años (1990-2020) en Medline, Google Scholar, Lilacs y Redalyc, para revisar los conceptos generales del síndrome anémico, anemia por déficit de hierro, anemia megaloblástica, anemia hemolítica y anemia de células falciformes, en función de la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y pronóstico. **Resultados:** el síndrome anémico es una entidad frecuente en varias regiones de Colombia, con alta carga epidemiológica, complicaciones y pronóstico importantes. Se realizó la descripción general de las presentaciones más frecuentes del síndrome anémico. **Conclusión:** hacen falta estudios para todas las regiones del país, particularmente, en el suroccidente colombiano.

Archivos de Medicina (Manizales) Volumen 21 N° 1, Enero-Junio 2021, ISSN versión impresa 1657-320X, ISSN versión en línea 2339-3874, López D, Arteaga-Eraza CF, González-Hilamo IC, Montero-Carvajal JB.

- 1 Estudiante de Medicina. Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. Grupo de Investigación en Biotecnología y Biomedicina (BIOTECMED), Del Lab al Campo. Bogotá D.C., Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6699-5061>. Email: davlopez@unicauca.edu.co. Autor para correspondencia.
- 2 Estudiante de Medicina. Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6231-9151>. Email: arteagac@unicauca.edu.co.
- 3 Estudiante de Medicina. Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1866-6439>. Email: icgonzalez@unicauca.edu.co.
- 4 Bacterióloga, Esp Hematología y Banco de Sangre. Docente. Centro de Estudios en Microbiología y Parasitología (CEMPA), Departamento de Medicina Interna, Facultad Ciencias de la Salud, Universidad del Cauca. Popayán, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3745-9897>. Email: jmontero@unicauca.edu.co.

Palabras clave: *anemia; anemia ferropénica; anemia megaloblástica; anemia hemolítica; anemia de células falciformes; Colombia.*

General considerations for studying anemia syndrome. Descriptive review

Summary

Introduction: *anemia is a public health problem both in developed and undeveloped countries; this entity has repercussions in socioeconomic development of communities and, especially, compromises pregnant women, children and young people health.*

Objective: *to describe the general aspects of anemia syndrome, its most frequent presentations and the state of the art of this problem in southwestern Colombia.*

Methods: *a literature search with a span of 30 years (1990-2020) was performed in Medline, Google Scholar, Lilacs and Redalyc databases, in order to describe the general concepts of anemic syndrome, iron deficiency anemia, megaloblastic anemia, hemolytic anemia and sickle cell anemia, regarding on its etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis and prognosis.* **Results:** *anemic syndrome is a frequent entity in several Colombian regions, with high epidemiological burden, complications and important prognoses. The general description of the most frequent presentations of anemia syndrome was made.* **Conclusion:** *additional studies are required for each region, particularly in southwestern Colombia.*

Keywords: *anemia; anemia iron-deficiency; anemia megaloblastic; anemia hemolytic; anemia sickle cell; Colombia.*

Síndrome anémico

La anemia es un problema global de salud pública con marcadas repercusiones socioeconómicas, poblacionales y en la salud humana individual. El objetivo del presente estudio es describir los aspectos generales del síndrome anémico, sus presentaciones más frecuentes y el estado del arte de dicha problemática en el suroccidente colombiano.

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica estructurada en un lapso de 30 años (1990-2020) en inglés y español. Las bases de datos consultadas fueron Medline, Google Scholar, Lilacs y Redalyc. Se utilizaron los términos DeCS "anemia, anemia ferropénica,

anemia megaloblástica, anemia hemolítica, anemia de células falciformes, Colombia"; igualmente, fueron empleados los términos MeSH correspondientes. Los tipos de referencias incluidas fueron investigaciones originales, artículos de revisión, libros y páginas web.

Se revisaron los conceptos generales del síndrome anémico, anemia por déficit de hierro, anemia megaloblástica, anemia hemolítica y anemia de células falciformes, en función de la etiología, epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y pronóstico. Por último, se incluye un aparte de investigación y perspectivas futuras de estudio, particularmente, en la región suroccidente colombiana, extrapolable, desde luego, a otras regiones de Colombia.

Concepto

La anemia se define como la disminución en la concentración de hemoglobina (Hb) circulante [1].

Epidemiología

La prevalencia mundial de anemia en la población es del 24,8%, aproximadamente 1.620 millones de afectados, y entre estos el 47,4% (293 millones) son preescolares, en las siguientes proporciones: África (67,6%), Asia Suroriental (65,5%), Mediterráneo Oriental (46,7%), Américas (29,3%), Pacífico Occidental (23,1%) y Europa (21,7%). En embarazadas, la distribución de anemia es semejante: África (57,1%), Asia Sudoriental (48,2%), Mediterráneo Oriental (44,2%), Pacífico Occidental (30,7%), Europa (25%) y las Américas (24,1%). En mujeres no embarazadas, la prevalencia global es levemente inferior que en las embarazadas: África (47,5%), Asia Sudoriental (45,7%), Mediterráneo Oriental (32,4%), Pacífico Occidental (21,5%), Europa (19%) y las Américas (17,8%) [2].

Causas generales de anemia

La anemia no es una entidad diagnóstica como tal, sino que se configura como un síndrome derivado de varias causas que pueden coexistir:

- **Fisiológicas:** etnia, embarazo y altitud sobre el nivel del mar.
- **Disfunción medular en la producción de eritrocitos:** carenciales (ferropénica, megaloblástica), eritropoyesis insuficiente e ineficaz.
- **Hemorragia:** menstruación, infecciones parasitarias (uncinariasis, esquistosomiasis), traumatismo agudo.
- **Hemólisis** [1,3-5].

Manifestaciones clínicas generales

Dependen de la edad del paciente, velocidad de instauración de la anemia y antecedente de enfermedad:

- Anemia de instauración lenta: el paciente puede no tener síntomas, o presentar cansancio, anorexia, y palidez de piel y mucosas. De acuerdo al esfuerzo, puede experimentar disnea y taquicardia.
- Cuando la anemia se instaure con rapidez hay peor tolerancia al cambio, desde taquipnea, disnea, taquicardia, mareos, debilidad, cefalea, acúfenos, y palidez de piel y mucosas, hasta falla cardíaca y coma [1].

Manifestaciones clínicas por sistemas:

- **Cardiorrespiratorios:** disnea de esfuerzo, ortopnea, taquipnea, angina, claudicación, cardiomegalia, soplos, edema, ruidos vasculares, y pulso amplio y rápido.
- **Neurológicos:** cefalea, acúfenos, vértigo, mareo, dificultad para concentrarse, cansancio y baja tolerancia al frío.
- **Gastrointestinales:** anorexia, náuseas, estreñimiento, diarrea.
- **Genitourinarios:** alteraciones de la menstruación (amenorrea, menorragia), pérdida del deseo sexual, impotencia.
- **Piel:** palidez de piel, mucosas y lecho ungueal. Fragilidad del cabello y las uñas [1].

Diagnóstico

La medida más confiable para estudiar la anemia poblacional es la concentración de hemoglobina (Tabla 1). El objetivo primordial del hemograma es informarse y evaluar el estado de salud del paciente, para ejercer prevención y control del estado anémico.

Tabla 1. Intervalos de referencia para valores de hemoglobina

| Grupo etario | Concentración de Hb (g/dL) |
|--------------------------------|----------------------------|
| Sangre medular | 13,5 – 20,5 |
| Primer día de vida | 15,0 – 23,5 |
| Niños (6 meses a 6 años) | 11,0 – 14,5 |
| Niños (6 a 14 años) | 12,0 – 15,5 |
| Adultos varones | 13,0 – 17,0 |
| Mujeres adultas no embarazadas | 12,0 – 15,5 |
| Embarazadas | 11,0 – 14,0 |

Fuente: [5].

Una forma práctica utilizada para identificar la anemia es clasificarla de acuerdo al tamaño de los eritrocitos. Si se presentan cambios en el volumen de estas células y su concentración de hemoglobina, pueden sospecharse diferentes causas (Tabla 2).

Anemia ferropénica

Etiología

Trastorno causado por el desbalance entre el hierro ingerido, su reserva, gasto y pérdidas corporales. En niños y adolescentes, suele obedecer al aumento de los requerimientos nutricionales y su bajo consumo en la dieta. En mujeres en edad reproductiva, se asocia con la pérdida no compensada de sangre en el periodo menstrual; en gestantes, se debe principalmente al aumento en la demanda del mineral para el desarrollo normal del feto, no suministrado en la alimentación. En personas

adultas, el desbalance del hierro está relacionado con la carencia dietaria, malabsorción, infección por *Helicobacter pylori* y gastritis atrófica, principalmente [7-9].

La carencia de hierro atraviesa por tres fases:

1. Bajo consumo de hierro con reducción en sus depósitos (depleción de la ferritina sérica).
2. Eritropoyesis deficiente en hierro (disminución del hierro sérico y baja saturación de transferrina).
3. La hemoglobina desciende a un nivel inferior a los estándares (eritrocitos con microcitosis e hipocromía) [10].

El hierro en el cuerpo humano se encuentra en dos estados: funcional y de reserva. El primero se relaciona con la hemoglobina (eritrocitos), mioglobina (músculo) y las enzimas que requieren el mineral como cofactor. El hierro se almacena en hígado, médula ósea y bazo, en forma de ferritina o de hemosiderina [7].

Los eritrocitos son destruidos diariamente, se reciclan y aportan casi el 95% de los requerimientos de hierro en el adulto, y en el escolar el 70% (lo que resta es suministrado por la dieta). Los niños en etapa escolar absorben casi 1 mg/dL por día; de esta cantidad, una tercera parte es utilizada para el crecimiento normal y el resto se usa para reemplazar las pérdidas por descamación epitelial [7].

Tabla 2. Clasificación morfológica de la anemia

| | VCM bajo | VCM normal | VCM alto |
|-------------------|---|---|--|
| ADE normal | - Talasemias - Anemia secundaria a enfermedades crónicas | - Normal - Enfermedad crónica - Transfusión - Quimioterapia - Hemorragia - Anemia hemolítica esferocitosis hereditaria | - Anemia aplásica adquirida |
| ADE Alto | - Anemia ferropénica | - Deficiencia incipiente de hierro, vitamina B9 o B12 - Mielofibrosis - Anemia sideroblástica | - Anemia megaloblástica - Anemia hemolítica autoinmune - HbSS. |

VCM: volumen corpuscular medio; ADE: ancho de distribución eritrocitaria.

Fuente: [5,6]

La concentración de hierro absorbido varía según el tipo de alimentación y las reservas corporales; así, cuando estas se encuentran disminuidas la absorción del mineral es mayor. Los alimentos de origen vegetal proporcionan porcentajes bajos de absorción, los productos lácteos contienen un porcentaje intermedio y los productos cárnicos proveen los porcentajes más altos [7].

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del grado de compromiso que presente el paciente; los más característicos incluyen astenia, fatiga generalizada y la ingesta de sustancias no nutritivas como tiza, tierra, papel, cal, cemento, hielo o pintura (síntoma llamado pica). Los signos incluyen palidez de piel y mucosas, taquicardia, taquipnea, aparición de soplo sistólico funcional, cefalea, vértigo, dificultad para concentrarse, fosfenos, queilosis y defectos en las uñas (uñas estriadas, coiloniquia o “uñas en cuchara”) [11].

En gestantes con carencia crónica de hierro, se asocia al aumento en el riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer y aumento de la mortalidad materna y neonatal [11].

El compromiso neurológico es particularmente importante en la infancia, durante el desarrollo del sistema nervioso. También se ha planteado que las alteraciones cognitivas pueden perdurar a pesar del tratamiento; por ello, debe tratarse oportunamente [11].

Diagnóstico

Los exámenes de laboratorios básicos, que suelen ser suficientes, incluyen hemograma, frotis de sangre periférica, recuento de reticulocitos y los parámetros bioquímicos del metabolismo del hierro [9].

Iniciar por hemograma, donde se evalúan los componentes formes de la sangre (células), hematocrito e índices hematimétricos, realizar frotis de sangre periférica y recuento de reticulocitos [9].

- Hemograma: cantidad, porcentaje y características morfológicas de las células sanguíneas (eritrocitos, leucocitos y plaquetas).
- Recuento de eritrocitos: normal entre 3 millones-5 millones/mL.
- Hemoglobina.
- Hematocrito: mujeres (36-42 %); hombres: (42-48 %).
- Hemoglobina corpuscular media (HCM): 28,5-32,5 pg.
- Volumen corpuscular medio (VCM): 80-100 fL.
- Ancho de distribución eritrocitaria (ADE): 11,5-14,5%.
- Reticulocitos: de mayor tamaño que los eritrocitos maduros. Después de los primeros meses de edad, su valor permanece estable (cerca de 1,5%: 50.000-100.000/ μ L). Los reticulocitos son indicadores de actividad eritropoyética de la medula ósea; así, un caso de anemia con reticulocitos elevados puede relacionarse con hemorragia, hemólisis o la instauración reciente de un tratamiento por déficit de hierro. En el caso contrario, la anemia con reticulocitos bajos indica una respuesta subóptima de la medula ósea por aplasia, infiltración, depresión de la eritropoyesis por tóxicos o deficiencia de eritropoyetina.
- Parámetros indicadores del metabolismo del hierro:
 - Sideremia: indica la cantidad de hierro unido a la transferrina (40-150 μ g/dL).
 - Ferritina: el parámetro más útil para valorar el estado de las reservas de hierro; sin embargo, se ve limitado porque la ferritina se comporta como un reactante de fase aguda, incrementando su concentración en procesos inflamatorios.
 - Hasta el primer año de vida: 12-16 μ g/L.
 - Después del primer año de vida: mayor a 10 μ g/L.
 - Valores inferiores indican ferropenia.

- Mujeres premenopáusicas: hasta 200 µg/L.
- Hombres y mujeres posmenopáusicas: hasta 300 µg/L [9].

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la anemia ferropénica presenta una prevalencia de 48,8% en el mundo, en Latinoamérica 58% y Colombia 20-39,9% [7,12].

Repercusiones

Los infantes con este síndrome sufren desventajas inmediatas y a largo plazo en el desarrollo intelectual y comportamiento social (procesos cognitivos, mentales y motores), en comparación con aquellos sanos. En los adultos, la carencia de hierro se relaciona con una menor productividad, y disminución en la capacidad física e intelectual [13].

La carencia de hierro afecta principalmente a grupos con necesidades fisiológicas aumentadas: lactantes, niños, adolescentes, mujeres embarazadas y en edad fértil. La marcada vulnerabilidad en los infantes está determinada por su elevada tasa de crecimiento, introducción temprana de leche entera, alimentación inadecuada y parasitosis [14].

Anemia megaloblástica

Etiología

Se caracteriza por déficit de vitamina B12 y folatos necesarios para la síntesis, duplicación y maduración del ADN, glóbulos rojos y otras líneas celulares (glóbulos blancos, plaquetas y epitelios). Esta situación altera la estructura y maduración del núcleo con respecto al citoplasma, formando glóbulos rojos macrocíticos, pero sin alterar la formación de hemoglobina.

La causa de mayor frecuencia de anemia megaloblástica es la anemia perniciosa, resultado de un desorden autoinmune de la mucosa gástrica, que produce gastritis crónica atrófica,

aclorhidria y déficit de factor intrínseco (Tabla 3). Se puede relacionar con otras enfermedades autoinmunes, y es más frecuente en mujeres, personas mayores de 60 años de edad y exhibe una tendencia a presentarse en grupos familiares [15,16].

Epidemiología

La anemia megaloblástica es el segundo tipo más recurrente en el mundo, con una prevalencia del 2-5% [16,17].

El déficit de vitamina B12 tiene una prevalencia mundial del 5-60%, 12% en pacientes asintomáticos y 30-40% en pacientes mayores o con enfermedades crónicas. En Colombia, su prevalencia es de 13,2% en mujeres entre 13-49 años de edad; entre 5-12 años de edad, el 18,1% presenta riesgo de deficiencia y 3% presentan deficiencias. No existen diferencias entre edad, sexo, etnia, nivel de SISBEN ni región geográfica. La prevalencia más alta es del 3,1% en niños de 10-12 años, sexo masculino y con nivel 1 SISBEN (nivel socioeconómico bajo) [18,19].

Fisiología y metabolismo del ácido fólico y la vitamina B12

Los folatos son compuestos no sintetizados por el organismo que se encuentran en alimentos como leche, hígado, levaduras, verduras (lechuga, espinaca, espárragos, brócoli), y frutas (limones, plátanos y melones). Los folatos se absorben mayoritariamente en el yeyuno y su mayor reserva es hepática. Cuando ingresan a la célula, los folatos se convierten en poliglutamato, cuyas funciones más importantes son síntesis de purinas, conversión de homocisteína a metionina y síntesis de monofosfato desoxitimidilato (dTMP) [16,30].

La vitamina B12 o cobalamina participa en la formación del ADN, maduración celular y formación de lípidos neuronales. Requiere unirse a una proteína transportadora (factor intrínseco), producida por las células parietales del fondo gástrico. Esta unión se genera por

Tabla 3. Causas de anemia megaloblástica

| | |
|-----------------------------------|---|
| Alimentarias | Desnutrición, vegetarianismo. Más frecuente en jóvenes por el uso de dietas, tratamientos para adelgazar y alcoholismo crónico. |
| Edad | Niños: secundario a mala alimentación, enfermedad celiaca, fibrosis quística, resecciones gastrointestinales, y alteración del metabolismo. Ancianos: 3-40% presentan déficit de vitamina B12. Prevalencia: 8% entre 65-74 años, 13% entre 75-84 años y 23% en >85 años. Por medicamentos y disminución en la absorción de adecuada de vitamina B12. |
| Gastro intestinales | Atrofia de la mucosa gástrica, anemia perniciosa, aclorhidria, gastrectomía parcial o total, enfermedad celiaca, enfermedad de Crohn, insuficiencia pancreática, esprúe tropical, enfermedad de Whipple, divertículos del intestino delgado, infección por <i>Helicobacter Pylori</i> y enfermedad hepática. |
| Auto inmunitarias | Tiroiditis de Hashimoto, esclerosis sistémica, amiloidosis, vitiligo, enfermedad de Graves, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, síndrome de Lambert Eaton y miastenia gravis. |
| Endocrinas | Diabetes mellitus, enfermedad de Addison e hipoparatiroidismo primario. |
| Raza | Mayor prevalencia en el norte de Europa, afroamericanos y de tipo sanguíneo A. |
| Grupo socioeconómico | Habitantes de calle. |
| Fármacos | Antagonistas del ácido fólico, metformina, colchicina, colestiramina, metrotexate, aminopterina. |
| Infecciones | VIH. |
| Enfermedades Hematológicas | Síndromes mieloproliferativos crónicos, síndromes mielodisplásicos, mieloma, leucemias agudas, síndromes hemolíticos crónicos y hemodiálisis crónica. |
| Ginecológicas y embarazo | Falla ovárica primaria. |

Fuente: [16-18, 20-29].

el pH ácido del estómago y, en segundo lugar, por la hidroxilación en el duodeno (las enzimas pancreáticas obtienen una cobalamina libre, que al unirse con el factor intrínseco viajan hasta el íleon distal, donde son absorbidas). En la circulación, es transportada por la proteína transcobalamina II, que es dirigida al hígado y médula ósea [16,20,21,31].

Manifestaciones clínicas

Corresponden a síntomas de anemia crónica: debilidad, mareos, cefalea, astenia, palpitaciones, sudoración, piel seca e ictericia leve. Cuando la deficiencia es generada por falta de vitamina B12, en especial, aparecen síntomas como pérdida de peso, alteraciones neurológicas y fiebre de origen desconocido, que mejoran con la administración de vitamina B12 [15-17].

Sistema nervioso

Los nervios periféricos son los primeros en afectarse, seguidamente mielosis funicular (degeneración subaguda combinada medular,

con degeneración de los cordones posteriores: parestesias, ataxia). También puede progresar a disminución de la sensibilidad superficial y profunda, pérdida de la fuerza muscular, paresia, espasticidad, hiperreflexia, alteración de esfínteres, Romberg y Babinski positivos.

Psiquiátricas

Irritabilidad, confusión, síntomas depresivos, amnesia, manía, psicosis paranoide, alucinaciones visuales y auditivas, difícil concentración y delirio.

Gastrointestinales

Diarrea y estreñimiento intermitentes; estomatitis angular, glositis de Hunter (lengua lisa depapilada, dolorosa al tacto, de color rojo intenso), alteraciones en la percepción del gusto, dispepsia, flatulencia, gingivorragia y esplenomegalia.

Vascular

Hiperhomocisteinemia (riesgo protrombótico).

Embarazo

Feto con alteraciones del tubo neural, espina bífida, labio leporino, fisura palatina y deformidades craneofaciales.

Embarazada: irritabilidad, amnesia e inmunocompromiso.

Ginecológicas

Atrofia de la mucosa vaginal, infertilidad, infecciones crónicas urinarias y vaginales (micosis).

Niños

Debilidad, fatiga, irritabilidad, retraso del crecimiento, palidez, glositis, vómitos, diarrea e ictericia; parestesias, hipotonía, convulsiones, temblores, hemorragias y malabsorción selectiva de cobalamina (enfermedad de Imlerslund-Gräsbeck).

Otras causas

Vitiligo, tiroiditis, purpura trombocitopénica, distrofias cutáneas y esterilidad [15,17,18,22,24,26,31,32].

Diagnóstico

Es fundamental hacer un diagnóstico temprano, por las complicaciones irreversibles que puede presentar; debe realizarse con los hallazgos clínicos y las pruebas de laboratorio [1]:

- 1) Realizar una buena historia clínica, completa anamnesis (antecedentes, consumo de fármacos, patologías reumatológicas, embarazo, cirugías, enfermedades gastrointestinales). Examen físico completo [1].
- 2) Determinar si la anemia es megaloblástica.
- 3) Definir si hay deficiencia de vitaminas.
- 4) Establecer la causa [15].

Diagnóstico por laboratorio

- **Hemograma**

Anemia macrocítica normocrómica.

Hemoglobina 8-9 g/dL.

VCM >100 fL.

HCM aumentada.

CHCM normal.

ADE aumentado.

Reticulocitos disminuidos.

Leucopenia y trombocitopenia variable.

- **Frotis de sangre periférica**

Morfología eritrocitaria: anisocitosis con macrocitosis.

Neutrófilos polisegmentados.

- **Plaquetas con anisocitosis.**

Índice de **reticulocitos**

Normal o disminuido (<50 x 10⁹/L).

- **Bioquímica**

Lactato deshidrogenasa (LDH) aumentada.

Lisozima aumentada (granulopoyesis).

Ferritina aumentada por eritropoyesis.

Bilirrubina total aumentada.

Hierro aumentado.

Haptoglobina disminuida.

Aspirado de médula ósea: para describir hiperplasia eritroide, que confirma el diagnóstico.

- **Hiperplasia eritroide.**

Eritropoyesis ineficaz con aborto intramedular (asincronía madurativa: nucleo-citoplasmática); cromatina reticulada, megaloblastos polinucleados, anillos de Cabot, cuerpos de Howell-Jolly, aumento de sideroblastos y del hierro; gránulos proteicos).

Metamielocitos grandes; megacariocitos grandes con cromatina laxa.

- **Hormonas intestinales**

Aclorhidria resistente a pentagastrina y pepsinógeno I disminuido.

Niveles séricos de gastrina.

- **Autoanticuerpos**

Antifactor intrínseco; anticélulas parietales.

- **Aciduria metilmalónica**

Mayor a 3,4 mg/día.

- **Cobalamina sérica**

Menor de 180-200 pg/mL; diagnóstico confirmado menor a 100 pg/mL.

- **Folato**

Folato sérico normal: 4 – 12 ng/mL.

Folato intraeritrocitario (bajo en 50% de los casos) [17,26,33].

Si el diagnóstico es por déficit de vitamina B12, es necesario realizar gastroscopia con biopsia para definir atrofia gástrica con pérdida glandular y de células parietales.

Para el diagnóstico de anemia perniciosa se debe demostrar:

- Megaloblastosis.
- Nivel sérico de vitamina B12 disminuido (<100 pg/mL).
- Presencia de autoanticuerpos [17].

Pronóstico

Conviene detectar la anemia megaloblástica a tiempo y tratarla oportunamente; de lo contrario, pueden presentarse efectos neurológicos irreversibles y elevar el riesgo de adenocarcinoma gástrico [17].

Anemias hemolíticas

Etiología

Se producen por la destrucción excesiva de los eritrocitos, manifestándose por un acortamiento en la supervivencia de los mismos (menor a 120 días) (Tabla 4).

Tabla 4. Vida media de los glóbulos rojos

| Edad | Vida media Cr51 (días) | Sobrevida eritrocitaria (días) |
|--------------------------|------------------------|--------------------------------|
| Adulto | 30,5 (26 - 35) | 120 |
| Recién nacido término | 23,3 (13 - 35) | 60 - 70 |
| Recién nacido pretérmino | 16,6 (9 - 26) | 35 - 50 |

Fuente: [34].

Clasificación según la causa

Corpusculares (hereditarias)

- Trastornos de la hemoglobina
- Membranopatías

- Enzimopatías

Extracorpúsculares (adquiridas)

- Inmunes
- No inmunes

El producto del equilibrio dinámico entre la producción y destrucción depende de los mecanismos compensatorios en comparación con la hemólisis patológica; de este modo, puede presentarse:

- **Hemólisis compensada**

La capacidad de la médula ósea para generar la cantidad de glóbulos rojos necesaria está conservada, se mantiene el hematocrito y/o la hemoglobina sin variaciones fuera de los rangos normales.

- **Hemólisis parcialmente compensada**

La médula ósea produce eritrocitos, aunque el paciente presenta anemia (no requiere transfusión).

- **Hemólisis descompensada**

La destrucción de glóbulos rojos sobrepasa la capacidad de la médula ósea (se presenta anemia severa).

Clasificación de acuerdo al lugar de hemólisis

1. Intravascular

Lisis de los eritrocitos en la circulación (libera contenido celular). La hemólisis es consecuencia de:

- Trauma mecánico secundario a daño endotelial (anemia microangiopática).
- Trauma mecánico secundario a destrucción directa (válvulas protésicas, marcha).
- Por adherencia y activación del complemento (anemia hemolítica autoinmune) y los agentes infecciosos (malaria, VIH, babesiosis) [35].

2. Extravascular

Lisis de los eritrocitos por el sistema reticuloendotelial cuando se presenta:

- Alteraciones de membrana celular (esferocitosis, eliptocitosis hereditaria).
- Cambios intrínsecos (hemoglobinopatía, deficiencia enzimática) [35,36].

Diagnóstico

El estudio de la anemia hemolítica requiere de:

Anamnesis y examen físico

El interrogatorio debe ser exhaustivo y dirigido a lo siguiente:

- Etnia afrodescendiente.
- Antecedente familiar: anemia, ictericia, coleditiasis, esplenomegalia, esplenectomía.
- Antecedentes personales patológicos: ictericia del neonato, ictericia tras exposición a medicamentos o ejercicio, abortos.

- Anemia aguda o crónica con reticulocitosis.
- Ictericia, coleditiasis, esplenomegalia, hemoglobinuria.
- Signos de hiperplasia de médula ósea: ensanchamiento de los espacios intratrabeculares y cráneo con imagen de “ribete en cepillo” [35].

Pruebas generales de laboratorio para demostrar hemólisis

- Hemograma con recuento reticulocitario.
- Extendido de sangre periférica [37].
- Pruebas indicativas de hemólisis intravascular y extravascular (Figura 1).

Pruebas especiales de laboratorio para demostrar hemólisis

Permiten establecer el diagnóstico etiológico.

- Prueba de Coombs directo: confirma anemias hemolíticas autoinmunes.
- Las anemias hemolíticas corpusculares requieren múltiples estudios:
 - Hemoglobinopatías: al extendido de sangre periférica se observan hipocromía y microcitosis con anisocitosis, drepanocitos, entre otros.
 - Membranopatías: se observan esferocitos o eliptocitos.
 - Si la morfología no es concluyente, practicar todas las pruebas diagnósticas de hemólisis [38].

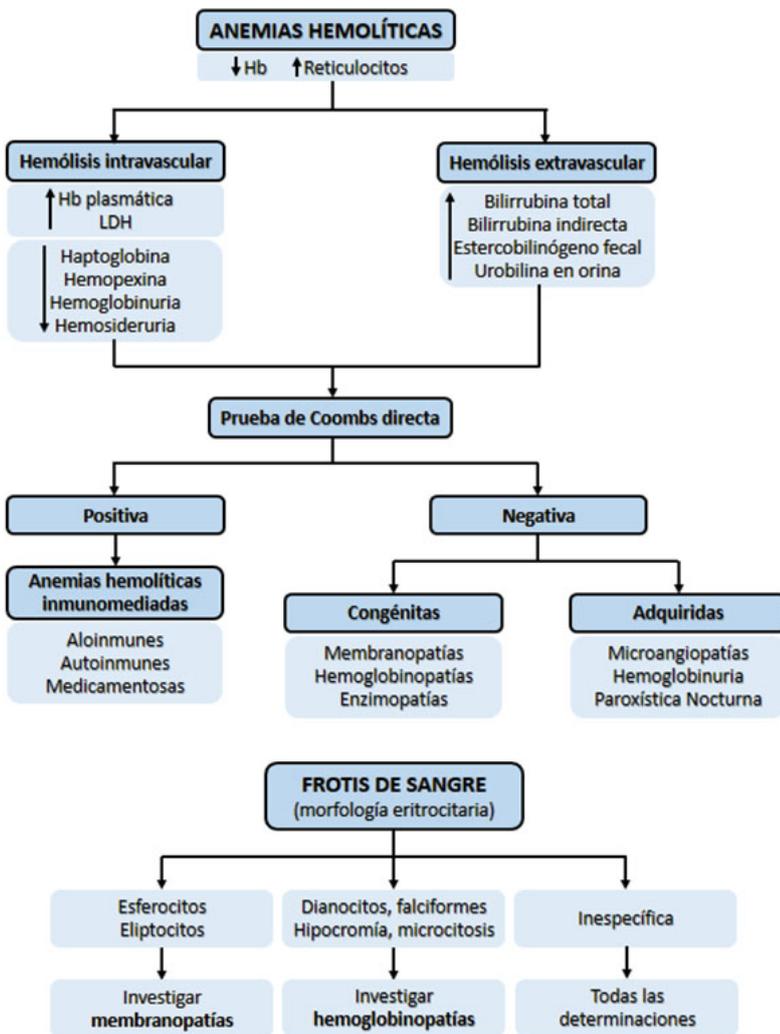


Figura 1. Algoritmo para estudiar las anemias hemolíticas Fuente: [35]

Anemia de células falciformes (ACF)

Es un tipo de anemia congénita cuya causa es la hemólisis. La ACF depende de la intensidad de la hemólisis y de la respuesta medular; si esta última logra mantener la concentración de hemoglobina en el rango normal, hay compensación sin anemia [39]. La ACF, como las demás anemias hemolíticas, están caracterizadas por:

1. Anemia.
2. Aumento en el catabolismo de la hemoglobina.
3. Hiperbilirrubinemia.
4. Aumento de la eritropoyesis medular (reticulocitosis).

Etiología

La ACF es causada por un defecto en la estructura de la hemoglobina, que resulta de la sustitución del aminoácido glutamato por valina, en el sexto codón de la cadena β . Esta mutación lleva a la codificación de hemoglobina S (HbS), que se acumula a nivel vascular durante la hipoxia tisular, estrés oxidativo o deshidratación. Las propiedades fisicoquímicas anormales de la hemoglobina falciforme conducen a la formación de eritrocitos alterados, su destrucción prematura y a la presentación de episodios oclusivos de los vasos sanguíneos, que resultan en daño multiorgánico [40]. La ACF es el trastorno genético más prevalente a nivel mundial [41].

Epidemiología

La ACF se presenta más en individuos de ascendencia africana; así, entre 8-10% de los afroamericanos (2 millones de personas, aproximadamente) son heterocigotos para la HbS, siendo usualmente asintomática (con rasgo falciforme). La descendencia de dos heterocigotos tiene 25% de probabilidades de ser homocigoto para la mutación, causando la ACF (sintomática). En algunas regiones de

África, la prevalencia de sujetos heterocigotos alcanza el 30%. Es probable que esta elevada frecuencia se deba a la protección ejercida por la HbS contra la malaria por *Plasmodium falciparum* [30].

La OMS y la Organización de Naciones Unidas declararon la ACF como un problema de salud pública, dado que anualmente se registran en el mundo 300.000 nacimientos con hemoglobinopatía. La epidemiología global muestra una elevada prevalencia de ACF en los países de África subsahariana, Medio Oriente, India, Caribe, Centroamérica, Suramérica y países del Mediterráneo (Italia, Grecia, Turquía) [41]. En los Estados Unidos, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), calculó que la ACF afecta aproximadamente a 100.000 estadounidenses, presentándose en 1/365 afroamericanos recién nacidos y 1/16.300 hispanoamericanos recién nacidos. 1/13 de bebés afroamericanos tienen rasgo falciforme (portadores) [42].

Rasgo falciforme

Los individuos heterocigotos (uno para la globina β normal y otro para el β^2 alterado) se consideran portadores del rasgo falciforme (drepanocítico). Los eritrocitos de estos sujetos poseen 20-45% de HbS y el resto es HbA, principalmente.

En general, los individuos con rasgo drepanocítico son asintomáticos; no obstante, a veces presentan hematuria espontánea por infartos microvasculares de la medula renal. Frecuentemente, la capacidad para concentrar la orina está afectada (más en pacientes añosos). Los eritrocitos se deforman cuando la saturación de oxígeno disminuye por debajo de 40% [43].

ACF

Los eritrocitos se pueden deformar solo con la presión parcial de oxígeno normal de la sangre venosa. Por tal razón, los eritrocitos ocluyen fácilmente la microvasculatura, sufriendo lisis

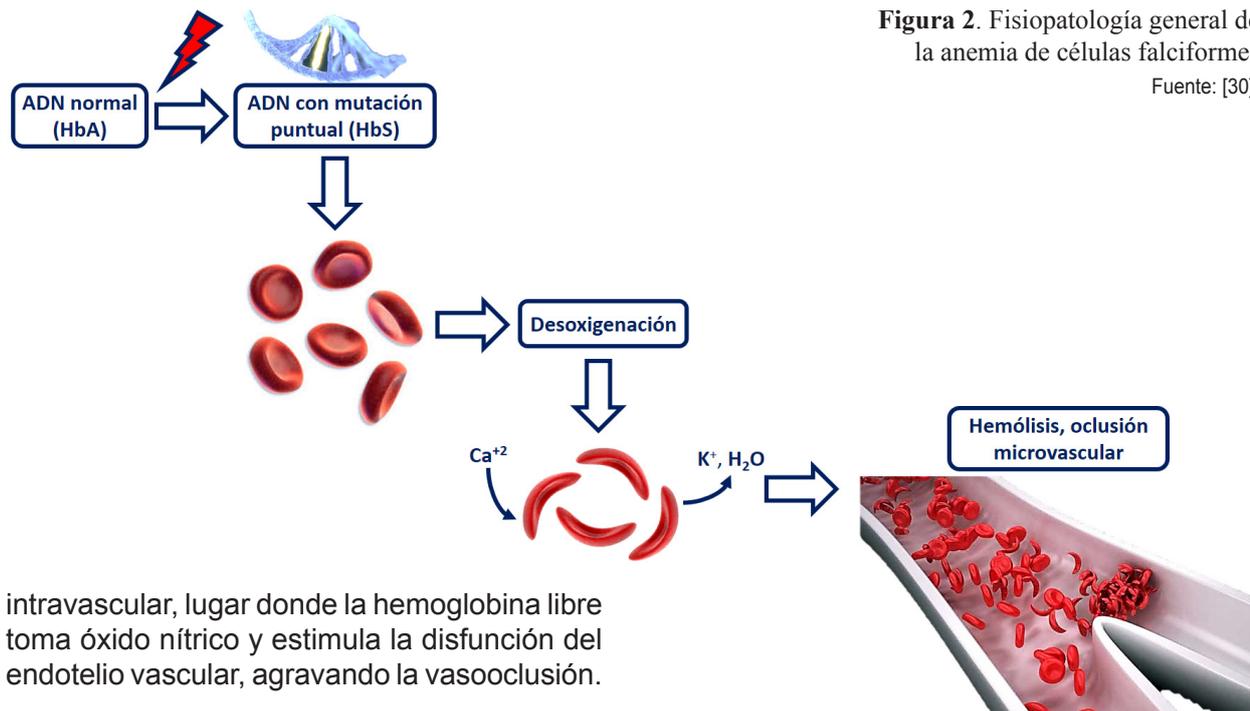


Figura 2. Fisiopatología general de la anemia de células falciformes

Fuente: [30].

intravascular, lugar donde la hemoglobina libre toma óxido nítrico y estimula la disfunción del endotelio vascular, agravando la vasooclusión.

Los eritrocitos normales, como los deformados (drepanocitos o células falciformes), tienen HbS desoxigenada; las células deformadas son menos flexibles que las normales, conllevando a hemólisis crónica extravascular [39,43] (Figura 2).

Manifestaciones clínicas

Las anemias hemolíticas varían mucho en sus manifestaciones clínicas. Las principales manifestaciones de la ACF son consecuencia de la anemia hemolítica crónica y la oclusión vascular, que lleva a isquemia tisular aguda y episodios graves de dolor crónico [44]. 50% de los pacientes que sobreviven a la quinta década de la vida ha presentado daño orgánico irreversible secundario a la vasculopatía subyacente [41]. Las complicaciones potenciales de la ACF pueden afectar cualquier órgano y sistema, por lo que son muy diversas.

Complicaciones más frecuentes de la ACF

1. Cardiopulmonares

- Disfunción ventricular izquierda (aumento del gasto cardíaco, hipertrofia y disfun-

ción diastólica), y disfunción ventricular derecha.

- Capacidad funcional cardíaca disminuida.
- Síndrome torácico agudo drepanocítico (fiebre con disnea, dolor torácico y cambios radiológicos).
- Neumopatía crónica, tromboembolismo e hipertensión pulmonar.
- Falla cardíaca congestiva.
- Síndrome coronario agudo y arritmias.

2. Cerebrovasculares (25% de los pacientes con ACF)

- Accidente cerebrovascular silente.
- Neuropatía de pares craneanos.
- Malformaciones vasculares (tortuosidad, estenosis, oclusión, aneurisma).
- Alteraciones psiquiátricas.
- Convulsiones.
- Pobre desempeño académico. Retraso del desarrollo físico y cognitivo.

3. Musculoesqueléticas

- Dolor agudo y severo que usualmente dura 3-4 días o semanas.

- Acidosis, isquemia ósea, osteomielitis, infarto óseo, escalofríos, hipotensión, estrés y deshidratación.
- En la infancia, cursa frecuentemente con dactilitis (síndrome de mano-pie), vasooclusión de metacarpianos y falanges con edema doloroso de manos y pies.
- Úlceras crónicas (más frecuente en extremidades inferiores).
- Infarto de médula ósea y necrosis avascular de la cabeza femoral.
- Debilidad muscular y dolor musculoesquelético crónico.
- Deficiencia de vitamina D (hiperparatiroidismo secundario, fracturas).

4. Secuestro esplénico

- Esplenomegalia, hepatoesplenomegalia.
- Rápido colapso circulatorio (anemia severa, hipovolemia, choque).
- Infarto esplénico.
- Mayor susceptibilidad a infecciones.

5. Crisis aguda

- Anemia aplásica o crisis aplásica transitoria (asociado con Parvovirus B19).
- Exacerbación de la anemia por deficiencia secundaria de ácido fólico.

6. Renales y genitourinarias

- El ambiente hipóxico, acidótico e hiperosmolar en la médula renal estimula la oclusión y posterior destrucción de los vasos rectos, con pérdida de la capacidad para concentrar la orina.
- Esclerosis glomerular.
- Poliuria, nicturia y mayor riesgo de deshidratación.
- Edema facial y dolor lumbar.
- Isquemia renal y necrosis papilar.
- Hematuria, proteinuria, anemia e hipertensión arterial.
- Priapismo, isquemia peneana.

7. Embarazo

- Pérdida fetal periparto, parto prematuro.
- Lactante pequeño para la edad gestacional.
- Preeclampsia.

8. Oculares

- Compromiso de todas las estructuras oculares.
- Atrofia del iris.
- Retinopatía drepanocítica proliferativa (puede progresar a ceguera por hemorragia en el cuerpo vítreo y desprendimiento retiniano).
- Oclusión de vasos retinianos. Cambios en la pigmentación retiniana. Hemorragia retiniana.

9. Hepatobiliares

- Colelitiasis (50% de los adultos la experimentan en algún momento de la vida).
- Secuestro hepático agudo (síndrome del cuadrante superior derecho).
- Necrosis hepatocelular y colestasis intrahepática [41,43,45-49].

Diagnóstico

Practicar hemograma y frotis de sangre (invariable presencia de drepanocitos en pacientes homocigotos).

- Diagnóstico confirmatorio:
- Prueba de drepanocitos.
- Prueba de solubilidad para HbS.
- Punto máximo en una posición apropiada del trazo de la CLAR, confirmado por isoelectroenfoco o electroforesis de hemoglobina [43].

Pronóstico

La mortalidad infantil es alta, más cuando la atención o la adherencia al tratamiento son inapropiados. Con el manejo médico actual, la expectativa de vida en pacientes con ACF se acerca a los 50 años [43].

Investigación y perspectivas futuras

Si bien el síndrome anémico ha sido estudiado por investigadores locales y extranjeros, en la región suroccidente colombiana los estudios son escasos. De estos, la mayoría de las publicaciones abordan la anemia por deficiencia de hierro en población escolar, adolescente y embarazadas [50,51], mucho más que la anemia megaloblástica [52,53] y ACF [54-56].

Un estudio de 2015, realizado por Gaviria *et al.*, señala una prevalencia general de parasitismo intestinal, desnutrición global y anemia del 95,2%, 13% y 21%, respectivamente, en niños de un resguardo indígena Nasa [12]. Se destaca que, según la OMS, lo encontrado representa un grave problema de salud pública en el Cauca, ya que supera una tasa de prevalencia del 20% [2].

Vallejo *et al.* establecieron la prevalencia de anemia en 377 pacientes de varios servicios de hospitalización. 38,8% y 53,8% fueron las prevalencias al ingresar y egresar de la institución, respectivamente, y la más frecuente fue la anemia normocítica normocrómica [57].

Bolaños-Gallardo *et al.* estudiaron la presencia de anemia ferropénica en población escolar

y adolescente de seis comunidades indígenas de Cali, determinando una prevalencia del 25,8% [58]. Nuevamente, dicha prevalencia resultó mayor que la considerada por la OMS como grave situación en salud pública [2]. No se encontraron estudios adicionales en el suroccidente colombiano, al momento de elaboración del presente manuscrito.

Conclusiones

El síndrome anémico es una entidad frecuente en Colombia y el mundo, con alta carga epidemiológica, complicaciones y pronóstico importantes, que ameritan mayor atención, diagnóstico y manejo oportuno.

Este documento pretende dar un impulso inicial al estudio del síndrome anémico en la región suroccidente colombiana, especialmente en comunidades vulnerables y usuarios de la red hospitalaria. El síndrome anémico se enmarca dentro de una grave problemática de salud pública y afecta a población pluriétnica, que está en riesgo potencial de sufrir la gravedad de sus manifestaciones clínicas y el impacto socioeconómico negativo que entraña por sí mismo.

Conflictos de interés: ninguno declarado por los autores.

Fuentes de financiación: no hubo financiación para la elaboración de este manuscrito.

Literatura citada

1. Osorno-Chica DA. **Las anemias**. En: Vargas H, Ruiz A, Cruz CE, Verhelst JL, Calambás F. Texto de medicina interna. Popayán: editorial Universidad del Cauca; 2009.
2. de Benoist B, McLein E, Egli I, Cogswell M. **Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005**. Madrid: World Health Organization; 2008.
3. Michel M. **Anemia hemolítica autoinmune inducida por medicamentos**. *Orphanet* [Internet]. 2010 Agosto [citado 2020 Mar 30]. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Expert=90037&Ing=ES.
4. World Health Organization. **Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control: a guide for programme managers**. Geneve: WHO; 2001.
5. Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D, Keeling D. **Anemia: principios generales**. En: Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D, Keeling D. Hematología: diagnóstico y tratamiento. Bogotá D.C.: El Manual Moderno; 2013.
6. Montero J. **Laboratorio de hematología**. En: Vargas H, Ruiz A, Cruz CE, Verhelst JL, Calambás F. Texto de medicina interna. Popayán: editorial Universidad del Cauca; 2009.
7. Alfonso L, Arango D, Argoty D, Ramírez L, Rodríguez J. **Anemia ferropénica en la población escolar de Colombia. Una revisión de literatura**. *Biociencias* 2018; 3:1-10.
8. Cappellini MD, Musallam KM, Taher AT. **Iron deficiency anaemia revisited**. *J Intern Med* 2020; 287(2):153-170. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
9. Di Fonzo H. **Síndrome anémico**. En: Argente H, Álvarez M. Semiología médica: fisiopatología, semiotécnica y propedéutica. 2ª ed. Buenos Aires: editorial Médica Panamericana; 2013.
10. Contreras J, Diaz DL, Margfof E, Vera HD, Vidales OL. **Anemia ferropénica en niños**. *Biociencias* 2018; 1(3):55-64.
11. Forrellat-Barrios M. **Diagnóstico de la deficiencia de hierro: aspectos esenciales**. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017; 33(2):1-10.
12. Gaviria LM, Soscue D, Campo-Polanco LF, Cardona-Arias J, Galván-Díaz AL. **Prevalencia de parasitosis intestinal, anemia y desnutrición en niños de un resguardo indígena Nasa, Cauca, Colombia, 2015**. *Rev Fac Nac Salud Pública* 2017; 35(3):390-399. DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.rfnsp.v35n3a09>
13. Vega R, Acosta N, Martínez J, Arrieta R, Estupiñán Z, Fonseca Z, et al. **Análisis de disparidades por anemia nutricional en Colombia, 2005**. *Rev Gerenc Polit Salud* 2008; 7(15):46-76.
14. López DF, Benjumea MV. **Atención Integrada a las Enfermedades Prevalentes de la Infancia-AIEPI, para ferropenia en niños**. *Rev Salud Pública* 2011; 13(1):102-114. DOI: <https://doi.org/S0124-00642011000100009>
15. Romero-ValdezJG, Sandoval-Benetti CE, Sánchez CL, Acosta LA. **Anemia Megalobástica: Revisión Bibliográfica**. *Rev Posgrado la Vla Cátedra Med* 2008; 177:17-21.
16. Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. **Anemia megaloblástica**. En: Jaime-Pérez JC, Gómez-Almaguer D. Hematología. La sangre y sus enfermedades. 2º ed. México, D.F.: Mc Graw Hill; 2009.
17. Pérez-Reinoso FL, Rivas-Pollmar I, De Paz-Arias R, Hernández-Navarro F. **Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas**. *Medicine* 2008; 10(20):1326-1333. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0211-3449\(08\)75387-6](https://doi.org/10.1016/S0211-3449(08)75387-6)
18. Contreras-Zúñiga E, Ramírez-Cheyne JA, Vallejo-Serna RA, Zúñiga-Correa LP. **Anemia perniciosa: descripción de un caso clínico**. *Rev Col Gastroenterol* 2008; 23(1):83-88.
19. Ministerio de la Salud y la Protección Social de la República de Colombia. **Estrategia nacional para la prevención y control de las deficiencias de micronutrientes 2014-2021**. Bogotá D.C.: Ministerio de la Salud y la Protección Social de la República de Colombia; 2015.
20. González-Martínez, KI Farell-Rivas J, Bautista-Piña V. **Anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12**. *Med Int Méx* 2016; 32(3):359-363.
21. Pagoaga A, Interiano V, Reyes EN. **Déficit de vitamina B12 y manifestaciones psiquiátricas**. *Rev Hondu Postgrado Psiquiatr* 2016; 10(1):47-52.
22. Martínez-Lozano T, Sosa-Rivera AM, Barahona-Lainez S, Godoy-Mejía C. **Anemia megaloblástica infantil asociada a infección por Helicobacter pylori. Reporte de un caso**. *Arch Med* 2015; 11(3):1-5. DOI: <https://doi.org/10.3823/1258>
23. Bravo P, Ibarra J, Paredes M. **Compromiso neurológico y hematológico por déficit de vitamina B12 en lactante hijo de madre vegetariana: Caso Clínico**. *Rev Chil Pediatr* 2012; 85(3):337-343. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062014000300010>
24. de Paz R, Hernández-Navarro F. **Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico**. *Nutr Hosp* 2006; 21(1):113-119.
25. Martínez JD, Rey MH, Molano JC, Garzón MA, Guevara LG, Marulanda JC, et al. **Anemia perniciosa, casos de diagnóstico de anemia megaloblástica**. *Rev Colomb Gastroenterol* 2002; 16(4):176-179.

26. De Paz R, Hernández-Navarro F. **Manejo, prevención y control de la anemia perniciosa.** *Nutr Hosp* 2005; 20(6):433-435.
27. Musso AM. **Anemia en el adulto mayor.** *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2017; 51(3):319-324.
28. Marín GH, Fazio P, Rubbo S, Baistrocchi A, Sager G, Gelemur A. **Prevalencia de anemia del embarazo y análisis de sus factores condicionantes.** *Aten Primaria* 2002; 29(3):158-163.
29. Green R, Datta-Mitra A. **Megaloblastic anemias: nutritional and other causes.** *Med Clin North Am* 2017; 101(2):297-317.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.013>
30. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. **Trastornos de los eritrocitos y trastornos hemorrágicos.** En: Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. *Patología estructural y funcional.* 8ª ed. Barcelona: Elsevier Saunders; 2010.
31. Morado M, de Paz R. **Anemia megaloblástica y gastritis atrófica.** *Rev Esp Enferm Dig* 2011; 103(6):332. DOI: <https://doi.org/10.4321/S1130-01082011000600010>
32. Rojas-Allende D, Figueras-Díaz F, Durán-Agüero S. **Ventajas y desventajas nutricionales de ser vegano o vegetariano.** *Rev Chil Nutr* 2017; 44(3):218-25.
DOI: <https://doi.org/10.4067/s0717-75182017000300218>
33. Becker A. **Interpretación del hemograma.** *Rev Chil Pediatr* 2001; 72(5): 460-465.
DOI: <https://doi.org/10.4067/S0370-41062001000500012>
34. Quigley JG, Means Jr RT, Glader B. **Anemia: general considerations.** En: Greer JP, Rodgers GM, Glader B, Arber DA, Means Jr RT, List AF, et al. *Wintrobe's Clinical Hematology.* 11ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
35. Aixalá M, Basack N, Chiappe G, Crisp R, Deana A, Depaula S, et al. **Eritropatías.** En: Aixalá M, Basack N, Chiappe G, Crisp R, Deana A, Depaula S, et al. *Guías de diagnóstico y tratamiento.* Ed 2019. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Hematología; 2019.
36. Clinton-Hidalgo JA. **Síndrome de anemia hemolítica.** *Rev Med Cos Cen* 2008; 65(583):85-90.
37. Piva E, Brugnara C, Spolaore F, Plebani M. **Clinical utility of reticulocyte parameters.** *Clin Lab Med* 2015; 35(1):133-63.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cll.2014.10.004>
38. Campuzano-Maya G. **Anemia. Un signo, no una enfermedad.** 6ª ed. Medellín: Editora Médica Colombiana; 2016.
39. Hurtado-Tejada A. **Anemias hemolíticas.** En: Vargas H, Ruiz A, Cruz CE, Verhelst JL, Calambás F. *Texto de medicina interna.* Popayán: editorial Universidad del Cauca; 2009.
40. Aeddula NR, Bardhan M, Baradhi KM. **Sickle Cell Nephropathy.** *Treasure Island (FL)* [Internet]. 2020 Enero [citado 2020 Mar 30]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526017/>.
41. Alrayeres S, Baghdan D, Haddad RY, Compton AA, Mohama S, Goreishi R, et al. **Sickle cell disease; an overview of the disease and its systemic effects.** *Dis Mon* 2018; 64(6):283-289. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.12.003>.
42. Centers for Disease Control and Prevention. **Data & Statistics on Sickle Cell Disease.** CDC [Internet]. 2019 Octubre [citado 2020 Mar 30]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/sicklecell/data.html>.
43. Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D, Keeling D. **Trastornos de la síntesis de globina.** En: Hatton CSR, Hughes-Jones NC, Hay D, Keeling D. *Hematología: diagnóstico y tratamiento.* Bogotá D.C.: El Manual Moderno; 2013.
44. Bender MA. **Sickle Cell Disease.** En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al. *GeneReviews* [Internet]. 2017 Agosto [citado 2020 Mar 31]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1377/>.
45. Gladwin MT, Sachdev V. **Cardiovascular abnormalities in sickle cell disease.** *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(13):1123-1133.
DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.10.900>
46. Ribeiro MV, Jucá JV, Alves AL, Ferreira CV, Barbosa FT, Ribeiro EA. **Sickle cell retinopathy: a literature review.** *Rev Assoc Med Bras (1992)* 2017; 63(12):1100-1103.
DOI: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.63.12.1100>
47. Lonergan GJ, Cline DB, Abbondanzo SL. **Sickle Cell Anemia.** *Radio Graphics* 2001; 21(4):971-94. DOI: <https://doi.org/10.1148/radiographics.21.4.g01j123971>
48. Correa-Saavedra MA. **Anemia de Células Falciformes: Correlación Clínico-Patológica.** *Arch Med (Manizales)* 2019;19(1):160-167. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.19.1.2679.2019>
49. Jain D, Atmapoojya P, Colah R, Lodha P. **Sickle Cell Disease and Pregnancy.** *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2019; 11(1):1-8.
DOI: <https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.040>
50. Botero J, Castaño A, Montoya M, Hurtado M, Ocampo N, Agudelo G, et al. **Anemia por deficiencia de hierro y su asociación con los parásitos intestinales, en escolares y adolescentes matriculados en instituciones oficiales y privadas de Medellín, 1997-1998.** *Acta Med Col* 2002; 27(1):7-14.
51. Agudelo GM, Cardona OL, Posada M, Montoya MN, Ocampo NE, Marín CM, et al. **Prevalencia de anemia ferropénica en escolares y adolescentes, Medellín, Colombia, 1999.** *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13(6):376-86.

52. Hernández-Cruz JI, Diaztagle-Fernández JJ, Bolaño-Cantillo JE, Castañeda-Fierro JF, Araque-Parra EC. **Características clínicas y sociodemográficas en pacientes con anemia megaloblástica. Hospitales de San José e infantil universitario de San José.** *Rev Repert Med y Cirugía* 2014; 23(1):36-41. DOI: <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.v23.n1.2014.739>
53. Ramírez-Vélez R, Correa-Bautista JE, Martínez-Torres J, Meneses-Echávez JF, Lobelo F. **Vitamin B12 concentration and its association with sociodemographic factors in Colombian children: Findings from the 2010 National Nutrition Survey.** *Nutrition* 2015; 32(2):255-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2015.08.019>
54. Pinto L, Cuéllar F, Maya LM, Murillo ML, Mondragón MC, Alvarez L. **Anemia de células falciformes en adultos: estudio clínico de 51 pacientes tratados en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl.** *Acta Med Colomb* 1991;16(6):309-316.
55. De Bernal M, Collazos A, Bonilla RD, Tascón EP. **Determination of the prevalence of hemoglobin S, C, D, and G in neonates from Buenaventura, Colombia.** *Colomb Med* 2010; 42(2):141-147.
56. Satizábal-Soto JM, Neuta-Arciniegas PA, Torres-Munoz J, Somoyar-Ordosgoiti P. **Tamizaje de hemoglobinopatías en neonatos de Cali, Colombia.** *Rev Gastrohnp* 2013;15(2):S4-7.
57. Vallejo C, Correa F, Solarte H, Solano AF, Paz P, Fajardo L, et al. **Prevalencia de anemia en pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario San José de Popayán.** *Rev Repert Med y Cirugía* 2017; 26(1):17-21. DOI: <https://doi.org/0.1016/j.reper.2017.02.003>
58. Bolaños-Gallardo MV, Flórez-Echeverry O, Bermúdez-Escobar A, Hernández-Sampayo L, Salcedo-Cifuentes M. **Estado nutricional del hierro en niños de comunidades indígenas de Cali, Colombia.** *Rev Méd Risaralda* 2014; 20(2):101-106.

