

DIAGNÓSTICO Y CONTROL DE ANEMIA MEGALOBLÁSTICA A TRAVÉS DE EXÁMENES RUTINARIOS DE LABORATORIO CLÍNICO

DIAGNOSIS AND CONTROL OF MEGALOBlastic ANEMIA THROUGH ROUTINE CLINICAL LABORATORY TESTS

Sany Sofía Robledo Galeas ^{1*}

¹ Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0102-2557>. Correo: robledo-sany2396@unesum.edu.ec

Héctor Paul Quinteros Montaña ²

² Universidad Estatal del Sur de Manabí. Facultad de Ciencias de la Salud. Maestría en Ciencias de Laboratorio Clínico. Jipijapa-Manabí. Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4217-1265>. Correo: hector.quintero@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: robledo-sany2396@unesum.edu.ec

Resumen

La anemia megaloblástica puede tener varias causas, sin embargo, el déficit de cobalamina y ácido fólico, constituyen la gran mayoría, dando así una serie de manifestaciones clínicas y de laboratorio, asociadas a una síntesis defectuosa de ADN, por lo cual se vuelve importante una determinación pronta, para evitar daño a largo plazo. El objetivo general de esta investigación es describir el diagnóstico y control de anemia megaloblástica a través de exámenes rutinarios de laboratorio clínico. Se realizó una revisión bibliográfica en la que se tomó en cuenta los factores de riesgo de la anemia y los métodos para su diagnóstico, se utilizaron diferentes motores de búsqueda tomando en cuenta el periodo del 2017 al 2022, en las bases de datos: Pubmed, Google Académico, EBSCO, Redalyc, Scielo y repositorios universitarios. Se evidenció que la anemia se da principalmente por mala nutrición, así como se demostró una alta prevalencia de anemia megaloblástica en distintos países donde se realizaron los estudios. También se concluyó que el diagnóstico oportuno es necesario para evitar complicaciones a futuro.

Palabras clave: Déficit de hierro; diagnóstico; prevalencia; anemia hemolítica autoinmune; megaloblástica; anticuerpos.

Abstract

Megaloblastic anemia can have several causes, however, cobalamin and folic acid deficiency, constituting the vast majority, thus giving a series of clinical and laboratory manifestations, associated with defective DNA synthesis, for which it becomes important a prompt determination, to avoid long-term damage. The general objective of this research is to describe the diagnosis and control of megaloblastic anemia through routine clinical laboratory examinations. A bibliographic review was carried out in which the risk factors of anemia and the methods for its diagnosis were taken into account. They used different search engines taking into account the period from 2017 to 2022, in the databases: Pubmed, Google Scholar, EBSCO, Redalyc, Scielo and university repositories. It was evidenced that anemia occurs mainly due to poor nutrition, as well as a high prevalence of megaloblastic anemia in different countries where the studies were conducted. It was also concluded that timely diagnosis is necessary to avoid complications in the future.

Keywords: Iron deficiency; diagnosis, prevalence; autoimmune hemolytic anemia; megaloblastic; antibodies.

Fecha de recibido: 25/12/2022

Fecha de aceptado: 07/03/2023

Fecha de publicado: 08/03/2023

Introducción

Bajo el nombre de anemias megaloblásticas se agrupan una serie de desórdenes que se caracterizan por el cambio morfológico de los eritrocitos, en el cual durante su maduración adoptan una forma más alargada, con núcleos irregulares, aparentemente inmaduros y con cromatina granular; esto debido a mutaciones en la transcripción del ADN y alteraciones en el ciclo celular que impactan en el crecimiento normal de la célula y como consecuencia se generan células más grandes (Marín-Castro M, 2019). Además, se alteran todas las líneas hematopoyéticas incluyendo leucocitos y trombocitos. Las causas de anemia megaloblástica son numerosas, pero más del 90% de los casos es debido a deficiencia de folatos y vitamina B12 (Green R, Datta-Mitra A, 2017).

A lo largo de la historia se ha sabido que las deficiencias de folato y vitamina B12 pueden generar efectos adversos para la salud incluidas la anemia y las alteraciones neurológicas (Green R., 2017). Además, estudios epidemiológicos demuestran el aumento en la incidencia de anemia en poblaciones subdesarrolladas convirtiendo así la deficiencia de folato y vitamina B12 en un gran problema de salud pública que aún no cuenta con cifras exactas que permitan analizar su incidencia mundial (Kvestad I y col, 2017).

La anemia megaloblástica es consecuencia de los malos hábitos alimenticios y la desnutrición, la cual ha tomado más importancia en la actualidad ya que cada vez es más frecuente los hábitos alimenticios inadecuados, la malnutrición y la desnutrición (López D y col, 2021). Son múltiples las razones por las cuales una persona opta por consumir alimentos deficientes en vitaminas y nutrientes, entre las cuales se encuentran

el bajo desarrollo del país, la pobreza, ser vegetarianos o veganos (Tayem L, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F., 2017).

En la investigación de (Merlo H y De Paula S, 2017); se determinaron las causas de la anemia megaloblástica. Fuera de las deficiencias de B12 y Fol, existen varias causas de AM-Me, entre las que se encuentran la inadecuada secreción de Factor Intrínseco (FI), alteraciones en la liberación de B12 del complejo B12-Receptor, malabsorción por anormalidades del íleo terminal (para B12) o del yeyuno (para Fol) y anormalidades hereditarias o adquiridas en los metabolismos de B12 y Fol.

Además, existe una gran cantidad de drogas de uso frecuente en medicina que interfieren con la absorción o distribución de Fol, como agentes anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, etc.), anticonceptivos (estrógenos), antimaláricos (quinina, etc.) y antibióticos (ampicilina, tetraciclinas, etc.). Hay drogas que interfieren con el metabolismo de Fol, conocidas generalmente como análogos de folato, que se utilizan en el tratamiento de enfermedades oncológicas, ya sea de tumores sólidos o leucemias (metotrexato, hidroxiurea, mercaptopurina, etc.).

También hay drogas que disminuyen la absorción de B12: antituberculosos y antibióticos (ácido aminosalicílico, isoniácida, neomicina, etc.), hipoglucemiantes orales (metformina); drogas que aumentan la excreción de B12: antihipertensivos (nitroprusiato de sodio) y las que destruyen B12: antihipertensivos (óxido nítrico). Algunos de estos compuestos son conocidos también como antivitaminas, su uso está muy difundido en medicina sobre todo con antagonistas de Fol como el metotrexato y vitamina K (anticoagulantes orales), sin embargo, está aún en las primeras fases de investigación para antagonistas de B12.

Es por esto que el fin del presente estudio es determinar el diagnóstico y control de anemia megaloblástica a través de exámenes rutinarios de laboratorio clínico. Mediante una revisión de la literatura, sesgando los artículos no mayores a 5 años de publicados, con el fin de dar a conocer los avances con relación a este tipo de anemia a la sociedad científica de manera clara y actualizada

Materiales y métodos

Se realizó un diseño de estudio, teórico descriptivo y de tipo documental basado en procedimiento que implican rastreo, organización, sistematización y análisis conjunto de documentos electrónicos sobre el tema en cuestión se empleó la estrategia de búsqueda que se basó en perfiles académicos acreditados para poder fundamentar este artículo como en la base de datos Pubmed, Google académico, Scielo. Se incluyeron artículos originales y de revisión de los últimos 5 años (2017-2022). Así mismo, para la búsqueda se utilizaron palabras claves como: anemia megaloblastica, autoinmune, las cuales ayudaron a la obtención de la información de manera más detallada.

Para la recolección de información se incluyeron las siguientes tipologías: artículos a texto completo, de revisión, originales, metanálisis y casos clínicos; también se consultaron páginas oficiales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización Panamericana de la Salud (OPS) referentes a la temática de interés.

Resultados y discusión

Con la realización de la revisión de la literatura se analizaron los factores en cuanto a la determinación de las pruebas diagnósticas. Solo se evidenciaron 7 artículos con información relevante, todos coinciden que los criterios más utilizados para determinar la anemia megaloblástica son la deficiencia de Vitamina B12, de Folato o la presencia de patologías congénitas. Es importante señalar que las investigaciones que se muestran en la Tabla 1 pertenecen al resultado de la investigación en torno a la metodología diseñada y al objetivo planteado.

Tabla 1. Criterios clínicos a evaluar para el diagnóstico de anemia megaloblástica.

Referencia	Autor	Año	Tipo de estudio	n	Diagnóstico	País
(Vizcaíno-Salazar GJ, 2017)	Vizcaíno-Salazar GJ	2017	Estudio descriptivo transversal	30	Def de vitamina B12	México
(Martínez Sánchez, et. al., 2018)	Lina María Martínez Sánchez, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo. Y col.	2018	Estudio descriptivo transversal	40	Def de vitamina B12	Cuba
(Gómez-Guizadoet. al., 2018)	Gómez-Guizado, Guillermo, Munares-García, Oscar	2018	Estudio trasversal	1555847	Deficiencia de Folato	Perú
(Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya, 2019)	Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya	2019	Estudio descriptivo transversal	1500	Patología congénita	Perú
(Taípe-Ruiz, 2019)	Taípe-Ruiz	2019	Estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo	455	Def de vitamina B12	Perú
(Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P, 2018)	Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P	2019	Estudio observacional, analítico, transversal, r metacéntrico	278	Patología congénita	Perú

(Rodrigues, L; Silva, L; Pereira, C & Celestino, L, 2019)	Rodríguez, L; Pereira, C & Celestino, L	2019	Estudio descriptivo transversal	1697	Def de vitamina B12	Brasil
(Garro UV, Thuel GM. , 2020)	Garro UV, Thuel GM.	2020	Estudio descriptivo transversal	25	Deficiencia de Folato	México
(Villalva-Luna, 2021)	Villalva-Luna	2021	No experimental, retrospectivo, transversal, analítico, de casos y controles	312	Deficiencia de Folato	Perú
(Vásquez Velásquez, 2022)	Vásquez Velásquez, C. M.	2022	Estudio descriptivo transversal	250	Deficiencia de Folato	Perú

Basado en los estudios revisados se identificó que la prevalencia de la anemia megaloblástica es del 95% en Cuba; 80% en México; y 65% en España. En la Tabla 2 se muestran estos, y otros resultados.

Tabla 2. Prevalencia de la anemia megaloblástica.

Referencia	Autor	Año	Título	País	Prevalencia
(Martínez Sánchez, et. al., 2018)	Lina María Martínez Sánchez, L	2018	La anemia fisiológica frente a la patológica en el embarazo	Cuba	95%
(Gómez-Guizadoet. al., 2018)	Gómez-Guizado, Guillermo, Munares-García, Oscar	2018	Anemia en gestantes con y sin talla baja.	Perú	19,4%
(Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya, 2019)	Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya	2019	Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución?	Perú	24.8%

(Lozada Meza, et. al., 2019)	Lozada Meza, M. L., Ramírez Morán, L. y col.	2019	Evaluación del estado nutricional de gestantes universitarias, UNEMI 2018: resultados del plan piloto	México	80%
(Rodrigues, L; Silva, L; Pereira, C & Celestino, L, 2019)	Rodrigues, L; Silva, L; Pereira, C & Celestino, L	2019	Prevalência de anemia associada a parasitoses intestinais no território brasileiro: uma revisão sistemática	Brasil	41.8%
(Irene da Silva Araújo Gonçalves, Silvia E. Priore, Glaucete D. Costa, 2019)	Irene da Silva Araújo Gonçalves, S. y co.	2019	Anemia na gestação e peso ao nascer do recém-nascido: revisão sistemática / anemia in pregnancy and birth weight of the newborn: systematic review	Brasil	13%.
(Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P, 2018)	Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P	2019	Factores asociados a anemia en la gestación en Huánuco	Perú	15%
(Díaz-Granda, Ruth Cumandá, Díaz-Granda, Lourdes, 2020)	Díaz-Granda, Ruth Cumandá, Díaz-Granda, Lourdes	2020	Anemia gestacional del tercer trimestre: frecuencia y gravedad según la edad materna.	Ecuador	39.3%
(Lluguicota, T; Mesa-Cano, I; Ramírez-Coronel, A & Moyano-Brito, E, 2021)	Lluguicota, T; Mesa-Cano, I; Ramírez-Coronel, A & Moyano-Brito, E	2021	El estado nutricional en madres adolescentes influye en las medidas antropométricas del recién nacido: revisión sistemática	España	65%
(Bonilla-Untiveros, B & Rivero, V, 2022)	Bonilla-Untiveros, B & Rivero, V	2022	Eficacia y seguridad del hierro polimaltosado para gestantes con anemia: revisión sistemática y metaanálisis	Perú	46%.

Dentro de las pruebas diagnósticas más efectivas se encuentra el hemograma el cual sobrepasa el 50% por lo tanto es la más recomendada.

Tabla 3. Efectividad de las diferentes pruebas diagnósticas para la anemia megaloblástica.

Referencia	Autor	Año	País	Efectividad pruebas diagnósticas
(Cacelín J y col, 2022)	Espinoza N	2019	Ecuador	Hemograma y hematocrito 40, 30%
(Espinoza N y col, 2019)	Amo del Arco N	2019	España	Frotis periférico 30%
(Amo del Arco N y col, 2020)	Terry N	2019	Cuba	Hemograma 75%
(Alvarado C y col, 2022)	Díaz M	2019	Brasil	Hemograma 80%
(Alcocer S y col, 2021)	Gomes C	2020	Brasil	Hemograma 41%
(Ramos, et. al. , 2022)	Alcocer S	2021	Ecuador	Hemograma 60%
(Henao N, 2021)	Henao N	2021	Colombia	Hemograma 48%
(Gomes C y col, 2020)	Cacelín J	2022	México	Hemograma 80%
(Terry N y col, 2019)	Alvarado C	2022	Perú	Hemograma 55%
(Díaz M y col, 2019)	Ramos A	2022	Brasil	Hemograma 56%

Discusión

Una vez que se ha llevado a cabo el análisis de la literatura de los artículos fue posible determinar que, la anemia durante el embarazo tiene una alta prevalencia que puede prevenirse si se logra un control prenatal idóneo, además se logró diagnosticar los factores que resultan directas causales de su presencia en mujeres gestantes.

La anemia es el trastorno hematológico más frecuente durante el embarazo, porque la gestante se encuentra en una situación inherente de riesgo debido a cambios fisiológicos propios del embarazo. Si bien un número considerable de cuadros de anemia gestacional corresponden a anemias dilucionales fisiológicas sin ningún tipo de repercusión clínica, es de fundamental importancia el reconocimiento de cuadros patológicos por la asociación que estos tienen a desenlaces maternos y perinatales adversos (Martínez-Sánchez L, 2018).

Para el estudio de las principales causas de anemia en pacientes gestantes se revisaron artículos con relación al tema donde determinó que el estado nutricional fue el factor más relevante entre las causas de anemia gestacional, que según los estudios se asocia al nivel cultural y socioeconómico de las pacientes evaluadas.

Para el sustento se hace referencia al equipo científico Lliguicota, T. y col., quienes mediante su investigación en adolescentes de 15 a 19 años observaron que para el peso según edad gestacional del recién nacido se encontró 50.66% adecuado para EG, 21,15% grande para EG y 28,19% pequeño para EG. Las gestantes de 15 años o menos se encuentran en 90% con reservas inadecuadas de hierro también tuvieron recién nacidos con bajo peso al nacer. El estado nutricional de la gestante adolescente si influye en el peso del recién nacido, aunque existen otros factores como aspectos socioeconómicos y anemia en la gestante, pero son en menor porcentaje que el ya antes mencionado. (Lliguicota, T; Mesa-Cano, I; Ramírez-Coronel, A & Moyano-Brito, E, 2021)

En el mismo sentido Bonilla y Col, en 2022, expusieron que la anemia en gestantes es un problema de salud pública. El manejo terapéutico consiste en administrar diariamente 120 mg de hierro elemental más ácido fólico durante 6 meses. Para ello se sistematizó evidencia actualizada con relación a la efectividad, seguridad y adherencia al hierro polimaltosado (HPM) en el tratamiento de anemia en gestantes, en comparación con el sulfato ferroso (SF). Se concluyó que el análisis combinado de los ensayos con una duración de 8 semanas muestra un incremento significativo en los niveles de ferritina sérica con el uso del HPM, sin encontrar diferencia significativa en los niveles de hemoglobina sérica. Se observó que las gestantes con anemia que recibieron HPM presentaron menos efectos adversos y una mayor adherencia a la suplementación. (Bonilla-Untiveros, B & Rivero, V, 2022).

Por otro lado, en estudio sobre el estado nutricional de gestantes universitarias determinó que el 65% de gestantes proceden de otros cantones, un 60% está en unión libre, el 90% con soporte económico de la pareja y conviven con la misma, el 20% son adolescentes. Según el IMC/Eg el 5% de gestantes está en bajo peso, 40% peso normal, 45% sobrepeso y 10% obesidad; el 35% dijo presentar anemia. En el consumo alimentario, el 65% realizan 4 a 5 comidas/día, consideran una dieta variada 75%, el cálculo nutrimental del consumo en 24hrs muestra que el 80% tiene una dieta deficiente, solo el 20% es adecuado. (Lozada Meza, M. L., Ramírez Morán, L. P., Alvarado Chicaíza, E. H., & Cajas Bejarano, C. J., 2019).

En cuanto al segundo objetivo se determinó que de las pruebas diagnósticas para determinar la anemia coinciden que el hemograma es la prueba adecuada y mayormente utilizada.

Para fundamentar lo propuesto, el estudio de Gonzales & Olavegoya en 2019, (Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya, 2019), demuestra que la disminución de la concentración de hemoglobina en un embarazo normal no necesariamente significa una deficiencia de hierro en la dieta, sino que ocurre como fenómeno universal de un proceso de hemodilución sanguínea por expansión vascular, que favorece el flujo arterial uteroplacentario y con ello el adecuado crecimiento del feto. La hepcidina, mejor que el RSTf, identifica a la mujer embarazada con anemia inflamatoria. La anemia materna por deficiencia de hierro, pero no la anemia inflamatoria, se asocia con menores reservas de hierro en el neonato. La relación neutrófilos/linfocitos (NLR) y plaquetas/linfocitos (PLR) son, ambas, marcadores inflamatorios fácilmente analizados a partir de un conteo de parámetros globulares en el hemograma. Diferenciar el tipo de anemia, ya sea por deficiencia de hierro o por inflamación, es uno de los nuevos retos. El uso de marcadores inflamatorios basado en los parámetros

medidos en los hemogramas por método automatizado es una excelente oportunidad para un diagnóstico más costo-efectivo y que permita identificar la inflamación

En otro aspecto importante del estudio se determinó que la prevalencia en pacientes gestantes de acuerdo a la edad, en cuanto a edad de las gestantes que padecen anemia es de 18- 30 años. La anemia durante el embarazo influye en la salud del recién nacido, se asocia con el peso al nacer, la anemia en el recién nacido, la mortinatalidad y la restricción del crecimiento intrauterino, siendo considerada un factor de riesgo prenatal independiente para el bajo peso al nacer, así como la ausencia de control prenatal, parto prematuro y eclampsia. (Irene da Silva Araújo Gonçalves, Silvia E. Priore, Glaucé D. Costa, 2019).

En contraparte, Díaz-Granda, Ruth Cumandá, Díaz-Granda, Lourdes, 2020. Muestran en su estudio que la mediana de edad materna fue de 23 años y 4 meses. Hemoglobina en mujeres: anémicas 9.9 g/dl, no anémicas 12.2 g/dl ($p = 0.000$). Frecuencia de anemia: global 31.8%, en < 20 años 41.5%, en 20-34 años 26.5% y en > 35 años 35.6%. Gravedad de la anemia: leve 18.7%, moderada 12.6%, grave 0.5%. La edad materna influyó en la frecuencia de la anemia (χ^2 al cuadrado de Pearson = 8.911, $p = 0.012$), pero no en su gravedad (χ^2 al cuadrado de Pearson = 1.078, $p = 0.898$). Frecuencia de microcitosis: 36.9% en mujeres anémicas. El volumen corpuscular medio y la gravedad de la anemia mostraron asociación ($p = 0.019$) (Díaz-Granda, Ruth Cumandá, Díaz-Granda, Lourdes, 2020).

En tal sentido, Lázaro y col., 2018 en su estudio evaluaron 278 participantes y se encontró que mujeres encuestadas el 38,80% tienen alguna clase de educación superior, y 1,40% de mujeres que no tuvieron instrucción alguna. El 80,60% son de procedencia urbana y solo un 9,70% percibe ingresos superiores a la remuneración mínima vital, además, hallamos una prevalencia de 19,40% de anemia. Se encontró asociación entre la anemia y nivel socioeconómico cultural ($p=0,016$; IC95%) donde la mayoría de las que padecían anemia tienen una categorización por debajo de la media (16,90%). La relación entre anemia y nivel de conocimiento fue significativa ($p=0,000$; IC95%) siendo que un 11,50% tenían anemia y un nivel de conocimientos inadecuados (Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P, 2018).

En un contexto similar, Gómez y col. 2018, obtuvieron en su estudio que el 89,6 % tenía entre 15 a 35 años. Entre las gestantes con talla baja el 30,1-33,7 % tenían anemia, y entre el 25,1 -27,5 % en gestantes sin talla baja. Se asociaron a gestantes con talla baja y anemia, la edad entre 11 a 14 años (RP: 2,2 IC95% 1,9-2,6), tercer trimestre del embarazo (RP: 1,2 IC95% 1,1-1,2), atendida en puesto de salud (RP: 1,3 IC95% 1,3-1,4), residir en la sierra (RP:2,4 IC95% 2,3-2,5), del ámbito rural (Gómez-Guizado, Guillermo, Munares-García, Oscar, 2018).

La infección por el virus SARS-CoV-2 no se limita únicamente a la presentación clínica común del síndrome de dificultad respiratoria aguda, principalmente porque se ha observado un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Estas presentaciones incluyen, pero no se limitan a, presentaciones neurológicas, cardiovasculares, tromboembólicas, hematológicas y autoinmunes. Dentro de este amplio espectro, los casos de anemia hemolítica autoinmune por infección por SARS-CoV-2 van en aumento. Es por ello que los médicos de atención primaria deben estar preparados para identificar adecuadamente esta entidad clínica (Cacelín J y col, 2022).

El diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune (AIHA) es un reto tanto para el laboratorio de inmunohematología y el clínico como la investigación de laboratorio puede ser problemático y, a menudo,

requiere mucho tiempo y pruebas serológicas, especialmente necesario cuando se realiza una transfusión de sangre. Con frecuencia hay una necesidad de comenzar la terapia rápidamente, por ello una estrecha colaboración y una buena comunicación entre el laboratorio y el médico es una condición "sine qua non" (Espinoza N y col, 2019).

Conclusiones

Luego de haber indagado sobre este tema se concluye que la anemia, es una enfermedad que afecta pacientes de todas las edades; por ellos es importante identificar desde temprano los síntomas de esta, para evitar afectaciones.

En cuanto a la determinación de las pruebas diagnósticas solo se evidenciaron 7 artículos con información relevante, todos coinciden que los criterios más utilizados son deficiencia de vitamina B12, de folato o presencia de patologías congénitas para determinar la anemia.

El diagnóstico se basa también en hallazgos en los laboratorios, dentro de los cuales, se encuentra el hemograma el cual tiene una efectividad que sobrepasa el 50% por ello es tomada en cuenta como primera herramienta, usualmente se trata de una anemia importante.

Referencias

- Alcocer S y col. (2021). Anemia hemolítica autoinmune. *Dialnet*, 7(2)(ISSN-e 2477-8818).
- Alvarado C y col. (2022). Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. *Anales de la Facultad de Medicina*, 83(1)(http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832022000100065).
- Amo del Arco N y col. (2020). Efectividad de una intervención para mejorar la gestión de la demanda de pruebas de laboratorio relacionadas con la anemia en Atención Primaria. *Journal of Healthcare Quality Research*, 35(5)(<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2603647920300695>).
- Bonilla-Untiveros, B & Rivero, V. (2022). Eficacia y seguridad del hierro polimaltosado para gestantes con anemia: revisión sistemática y metaanálisis. *Revista de investigación de la Universidad de Norbert Wiener*, 11(1).
- Cacelín J y col. (2022). Anemia hemolítica autoinmune desencadenada por SARS-CoV-2 Reporte de un caso. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 65(1)(https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422022000100026).
- Díaz M y col. (2019). ANEMIA MEGALOBLÁSTICA: REVISÃO DE LITERATURA. *Revista Saúde em Foco*, 11(https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/10/082_ANEMIA-MEGALOBL%C3%81STICA.pdf), 11.
- Díaz-Granda, Ruth Cumandá, Díaz-Granda, Lourdes. (2020). Anemia gestacional del tercer trimestre: frecuencia y gravedad según la edad materna. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social [Internet]*. , 58(4):428-436.(Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457768632009>).

- Espinoza N y col. (2019). Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento. *Recimundo*, 3(2)([https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.52-67](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.52-67)).
- Garro UV, Thuel GM. . (2020). Iron deficiency anemia in pregnancy, an overview of treatment. *Revista Médica Sinergia*. , 5(03):397-397.
- Gomes C y col. (2020). A importância da realização do hemograma para triagem de anemias em pessoas da terceira idade: uma revisão bibliográfica. *Saúde*, 20(6)(<https://temasemsaude.com/wp-content/uploads/2020/12/20601.pdf>).
- Gómez-Guizado, Guillermo, Munares-García, Oscar. (2018). Anemia en gestantes con y sin talla baja. . *Revista Cubana de Salud Pública [Internet]*. , 44(1):14-26. (Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21458796003>).
- Green R, Datta-Mitra A. (2017). Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Med Clin North Am* , 101(2):297-317. (DOI: 10.1016/j.mcna.2016.09.013).
- Green R. (2017). Vitamin B(12) deficiency from the perspective of a practicing hematologist. . *Blood* , 129(19):2603-11. (DOI: 10.1182/blood-2016-10-569186).
- Gustavo F. Gonzales & Paola Olavegoya. (2019). Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 65(4).
- Henao N. (2021). Microangiopatías tromboticas primarias: una revisión narrativa. *Medicina & Laboratorio*, 25(2):485-499.(<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=109636>).
- Irene da Silva Araújo Gonçalves, Silvia E. Priore, Glaucio D. Costa. (2019). Anemia na gestação e peso ao nascer do recém-nascido: revisão sistemática / anemia in pregnancy and birth weight of the newborn: systematic review. *Brazilian Journal of Development*, 5(10).
- Kvestad I y col. (2017). Vitamin B-12 status in infancy is positively associated with development and cognitive functioning 5 y later in Nepalese children. *Am J Clin Nutr* , 105(5):1122-31. (DOI: 10.3945/ajcn.116.144931).
- Lázaro-Tacuchi, Miriam C., Cisneros-Rojas, Erick P. (2018). Factores asociados a anemia en la gestación en Huánuco. *Revista Peruana de Investigación en Salud [Internet]*., 3(2):68-75. (Recuperado de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=635767695004>).
- Lina María Martínez Sánchez, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Juan Diego Villegas Álzate, Luis Felipe Álvarez Hernández, Camilo Ruiz Mejía. (2018). La anemia fisiológica frente a la patológica en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 44(2).
- Lliguicota, T; Mesa-Cano, I; Ramírez-Coronel, A & Moyano-Brito, E. (2021). El estado nutricional en madres adolescentes influye en las medidas antropométricas del recién nacido: revisión sistemática. *Revista de Producción Ciencias e Investigación*, 5(4).
- López D y col. (2021). Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico. Revisión descriptiva . *Arch Med (Manizales)*, 266-278.(<https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/3659>).

- Lozada Meza, M. L., Ramírez Morán, L. P., Alvarado Chicaíza, E. H., & Cajas Bejarano, C. J. (2019). Evaluación del estado nutricional de gestantes universitarias, UNEMI 2018: resultados del plan piloto. *RECIAMUC*, 3(1)(483-516.).
- Marín-Castro M. (2019). Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. *Arch Med (Manizales)*, 19(2):420-8. (DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.19.2.2776.2019>).
- Martínez-Sánchez L, J.-J. L.-Á.-H.-M. (2018). La anemia fisiológica frente a la patológica en el embarazo. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología [Internet].*, [citado 4 Jun 2022]; 44 (2). Obtenido de <http://www.revginecobstetricia.sld.cu/index.php/gin/article/view/356>
- Merlo H y De Paula S. (2017). Pruebas bioquímicas para el diagnóstico de anemia megaloblástica. *Acta Bioquím Clín Latinoam*, 51 (3): 349-5. <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53553013010>.
- Ramos, A. B. A., Ribeiro, A. J., Delfino, K. K. S., Almeida, L. S., & Silva, A. L. da. (2022). Anemia Hemolítica Autoimune: uma revisão integrativa. *E-Acadêmica*, 3(2), e8932258. (<https://doi.org/10.52076/eacad-v3i2.258>).
- Rodrigues, L; Silva, L; Pereira, C & Celestino, L. (2019). Prevalência de anemia associada a parasitoses intestinais no território brasileiro: uma revisão sistemática. *Revista Pan-Amazônica de Saúde*, 10.
- Taípe-Ruiz, B. R.-C. (2019). Anemia en el primer control de gestantes en un centro de salud de Lima, Perú y su relación con el estado nutricional pregestacional. *Horizonte Médico (Lima)*, 19(2), 6-11.
- Tayem L, Litaïem N, Jones M, Zeglaoui F. (2017). Reversible Facial Hyperpigmentation Associated With Vitamin B12 Deficiency. *Nutr Clin Pract*, 32(2):275-76. (DOI: 10.1177/0884533616670380).
- Terry N y col. (2019). Evaluación el síndrome anémico en el adulto mayor. *MediSur*, 17(4)(http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2019000400525).
- Vásquez Velásquez, C. M. (2022). Hemograma automatizado para el diagnóstico diferencial de anemia ferropénica y hemodilución: hemoglobina, estatus de hierro y estatus inflamatorio en gestantes atendidas en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. *Horizonte Médico (Lima)*.
- Villalva-Luna, J. L. (2021). Relación entre gestantes con anemia en edad materna de riesgo y bajo peso al nacer en un hospital de la seguridad social del Perú. *Revista de la Facultad de Medicina Human*, 21(1), 101-107.
- Vizcaíno-Salazar GJ. (2017). Importance of calculation of sensitivity, specificity, and other statistical parameters in the use of clinical and laboratory diagnostic tests. *Medicina & Laboratorio*, 23(07-08):365-386.