

## ENFOQUE Y MANEJO DE LA PACIENTE ANÉMICA DURANTE LA GESTACIÓN

ORLANDO RESTREPO OCHOA  
Profesor  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina  
Universidad de Antioquia

### INTRODUCCIÓN

Las alteraciones hematológicas más frecuentes durante la gestación son aquellas que afectan a la serie roja y al sistema hemostático. La anemia como hallazgo es la manifestación de enfermedad más frecuente de la especie humana; no constituye un diagnóstico por sí misma, sino que es un signo objetivo de la presencia de una enfermedad. La anemia en el embarazo es un problema de salud pública en los países en vía de desarrollo, donde sumados a la malnutrición y a otras enfermedades como el paludismo y las parasitosis, contribuyen a incrementar la morbimortalidad materna y perinatal. Es muy común en la práctica médica la solicitud de exámenes de hemoglobina (Hb) y hematocrito (Hto), como parte de los estudios que se practican durante la gestación, con el pretexto de disminuir los costos de la atención médica de la gestante. La medición de la Hb y el Hto, sólo se puede realizar mediante métodos manuales, los cuales tienen coeficientes de variación bastante altos, no economizan dinero y sólo detectan anemia cuando ésta se encuentra plenamente instalada. De ahí, que se deba solicitar hemograma completo (definido como el análisis cualitativo y cuantitativo de los componentes celulares de la

sangre periférica) en todas las gestantes, con el fin de realizar un buen control prenatal y diagnosticar un sinnúmero de complicaciones de la gestación, siempre y cuando sea realizado con contadores electrónicos y por personal capacitado.

El objetivo del médico que se enfrenta a una gestante con anemia, debe estar dirigido a establecer el diagnóstico exacto, incluido el tipo de anemia y su etiología, con el menor número posible de exámenes de laboratorio, en el tiempo más corto, con la menor molestia para la paciente, idealmente ambulatorio y al menor costo posible.

## **MODIFICACIONES HEMATOLÓGICAS DURANTE LA GESTACIÓN**

El sistema hematopoyético es uno de los que mayores cambios presenta durante la gestación; de éstos, los más importantes son los relacionados con los factores de coagulación y los componentes celulares de la sangre, especialmente los GR, sin ser menos importantes los relacionados con los leucocitos y las plaquetas. El volumen sanguíneo de la gestante aumenta en un 50% ( $\pm$  70% en gestaciones múltiples) debido al incremento simultáneo del volumen plasmático (43-60%) y de los GR (17-25%); éste aumento en la masa eritrocítica coincide con el incremento de la eritropoyetina sérica (30-35%) por encima de los valores de la no gestante; dichos cambios ocurren siempre y cuando la gestante tenga reservas de hematínicos al inicio de la gestación, especialmente hierro y ácido fólico, o se le corrija adecuadamente en casos de deficiencia. Mediante la hemodilución (mayor expansión de plasma con relación a la cantidad de GR), aumenta la perfusión placentaria, lo que mejora la nutrición y oxigenación fetal; además, se aporta una masa adicional de GR, todo lo cual prepara a la futura madre para compensar la pérdida de sangre durante el parto y el posparto.



Como resultado de esa hemodilución gestacional los parámetros cuantitativos del hemograma tales como el recuento de GR, la Hb y el Hto, disminuyen a partir de la 6<sup>a</sup> a 8<sup>a</sup> semanas de gestación y progresan hasta la semanas 17 a 22, cuando se restablece un equilibrio. Estos mecanismos normales e indispensables para la homeostasis de la gestación, producen una disminución en los parámetros convencionales del hemograma; de éstos los más llamativos son la disminución de la Hb y el Hto a niveles de 11 g/dL y 33% respectivamente, valores que serían anormales para la población no gestante. Ahora, a pesar de que el tamaño de los GR aumenta en promedio 4 fentolitros (fL), el volumen corpuscular medio (VCM), la concentración media de la hemoglobina corpuscular (CMHC) y el ancho de distribución de los eritrocitos (ADE), así como la morfología eritrocitaria, permanecen sin variaciones significativas durante el embarazo, a no ser que se presenten deficiencias de hematínicos y éstas no se corrijan. En las últimas 6 semanas de gestación, disminuye el volumen plasmático y aumenta los GR. Entre la 1<sup>a</sup> y 3<sup>a</sup> semanas posparto, los valores sanguíneos retornan a la normalidad, a no ser que coincida con una deficiencia de hematínicos.

El recuento de leucocitos aumenta a partir de la semana 12 de gestación, alcanzando su máximo valor al final de la misma y persistiendo hasta las 6-8 semanas posparto. Generalmente se mantienen entre 4500 y 11000, pudiendo llegar hasta 15000 por  $\mu\text{L}$ ; durante el trabajo de parto el recuento puede ser de 25000 y en el puerperio inmediato de 28000, con franca desviación a la izquierda, con aumento de bandas y presencia de algunos metamielocitos. Con relación al recuento diferencial, los linfocitos y los monocitos permanecen estables, aumentan los PMN neutrófilos y los PMN eosinófilos disminuyen a partir del tercer trimestre. El recuento de plaquetas permanece normal en la gestación no complicada. La trombocitopenia gestacional es la causa más común de trombocitopenia durante el embarazo; se

caracteriza por ser leve y asintomática, sin historia previa de trombocitopenia (excepto en gestación previa), por aparecer en la gestación tardía, no estar asociada con trombocitopenia fetal, por resolverse espontáneamente después del parto y por recuento de plaquetas mayor de 70000/ $\mu$ L.

### **DEFINICIÓN DE ANEMIA DURANTE EL EMBARAZO**

La anemia se define como un síndrome agudo o crónico, caracterizado por una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre a los tejidos, en asocio con una disminución en el recuento eritrocitario total y/o disminución en la concentración de HB circulante, en relación con valores límites definidos como normales para la edad, raza, género, cambios fisiológicos (gestación, tabaquismo) y condiciones medioambientales (altitud). Para la mayoría de los autores el parámetro que mejor define la anemia es la Hb, que es la proteína transportadora de O<sup>2</sup>.

Se considera anemia una Hb menor de 11 g/dL en el primer y tercer trimestres y menor de 10,5 g/dL en el segundo trimestre. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se presenta anemia durante la gestación cuando la Hb es menor de 11 g/dL en cualquier trimestre. Ahora, según la repercusión hemodinámica y el impacto perinatal, la misma OMS clasifica la anemia durante la gestación, de acuerdo a los valores de Hb en: leve (entre 10,1 - 10,9 G/dL), moderada (entre 7,1 - 10 g/dL) y severa (menor de 7,0 g/dL).

### **EFFECTOS DE LA ANEMIA SOBRE LA MADRE Y EL FETO**

Existe una perfusión tisular inadecuada que lleva a la hipoxia, a una disminución de la fagocitosis y a un descenso en la producción de anticuerpos, lo que favorece la proliferación bacteriana y la mayor fre-



cuencia de infecciones durante la gestación y el puerperio (como la pielonefritis). La preeclampsia- eclampsia es más frecuente si existe deficiencia de hierro o anemia megaloblástica, en comparación con las gestantes no anémicas; también se ha observado una estrecha correlación entre la deficiencia de ácido fólico y el desprendimiento prematuro de la placenta (DPP).

La anemia en el embarazo se asocia con riesgo de choque en caso de pérdida aguda de sangre durante el mismo; igualmente, las madres anémicas severas pueden desarrollar una insuficiencia cardíaca a consecuencia de un aumento del volumen plasmático, de la velocidad sanguínea y del gasto cardíaco. Disminuye la resistencia periférica y la curva de disociación de la Hb se desplaza a la derecha. De acuerdo con la OMS, la probabilidad de morir de una gestante se incrementa en forma importante cuando sufre de anemia: una mujer anémica puede morir con pérdidas sanguíneas tan bajas como de 250 a 500 cc. Los estudios han demostrado que la anemia durante el embarazo se asocia a una mayor incidencia de mortinatos y muertes neonatales, a un aumento de niños de bajo peso al nacer y a nacimientos pretérmino, a sufrimiento fetal y a mayor morbilidad perinatal. La placenta tiene un peso promedio mayor de lo normal y puede haber hiperplacentosis placentaria.

## **EFFECTO DEL EMBARAZO SOBRE LA ANEMIA**

La expansión del volumen plasmático y el consumo fetal de los sustratos necesarios para la síntesis de la Hb, agravan las anemias preexistentes. Las pacientes con anemia moderada previa al embarazo pasan a tener una anemia marcada, y aquellas con una anemia grave se hacen sintomáticas al final del 2º trimestre.

**Tipos de anemia:** utilizando los parámetros del hemograma electrónico, los síndromes anémicos se clasifican morfológicamente mediante dos sistemas: el primero de acuerdo con el volumen corpuscular medio (VCM), y la concentración media de la hemoglobina corpuscular (CMHC), mediante los criterios convencionales del tamaño de los GR y el grado de hemoglobinización (hipocromía, normocromía), y el segundo, de acuerdo con el VCM y el ancho de distribución de los eritrocitos (ADE) o RDW (red cell distribution width) o índice de anisocitosis, mediante el criterio convencional del tamaño de los GR y el ancho de distribución de los mismos: se obtienen dos tipos de ADE: el coeficiente de variación del ancho de distribución de los eritrocitos (RDW-CV) y la desviación estándar (RDW-SD). En la tabla 1, se presentan los valores de referencia para los diferentes parámetros del hemograma en una entidad privada de Medellín, Colombia, para mujeres e» de 15 años:

**Clasificación morfológica según el VCM y la CMHC:** las anemias se clasifican en cinco grupos:

- o Microcítica normocrómica: VCM bajo y CMHC normal
- o Microcítica hipocrómica: VCM y CMHC bajos
- o Normocítica normocrómica: VCM y CHMC normales
- o Normocítica hipocrómica: VCM normal y CMHC bajo, y
- o Macrocítica: VCM alto.

Esta clasificación tiene buena correlación con la clínica, pero no diferencia claramente las anemias microcíticas y normocíticas, las cuales representan la mayoría de los casos clínicos.

**Clasificación morfológica según el VCM y el ADE:** el ADE y su combinación con el VCM le permiten al médico tener una buena clasificación morfológica. Esta clasificación tiene las siguientes ventajas: 1. Es más confiable, debido a que los valores de VCM y ADE presentan un mínimo porcentaje de error y 2. Se obtiene una mejor



correlación con la clínica. Combinando el VCM y el ADE se identifican seis grupos, de acuerdo al tamaño de los GR como microcíticas (VCM bajo), normocíticas (VCM normal) y macrocíticas (VCM alto), y al grado de anisocitosis de los eritrocitos como homogéneas (ADE normal) o heterogéneas (ADE alto), que desde el punto de vista clínico (etiológico) serían:

**Tabla 1 - Valores de referencia para parámetros del hemograma en mujeres de 15 años o más**

Parámetro	Valores esperados
Recuento de eritrocitos	4,2 a 5,4 millones/ $\mu$ L
Hematocrito	38 a 48 %
Hemoglobina	12 a 16 g/dL
VCM	86 a 96 fL
HCM	25 a 31 pg
CMHC	32 a 38 g/dL
ADE: RDW-CV	11,5 a 15,1 %
RDW-SD	36,4 a 46,3 fL
Reticulocitos: Valor relativo	0,6 a 2,7 %
Valor absoluto	30000 a 70000/ $\mu$ L

*Medicina y laboratorio, vol 13, n° 11-12, 2007*

- o Anemia microcítica homogénea: síndromes talasémicos (la talasemia menor) y 10% de las anemias asociadas a enfermedades crónicas.
- o Anemia microcítica heterogénea: anemia por deficiencia de hierro y formas raras de hemoglobinopatías como la talasemia, Hb S y Hb H y casos asociados a fragmentación de GR (CID, anemia hemolítica microangiopática).

- o Anemia normocítica homogénea: anemias asociadas con enfermedades crónicas (90%), enzimopatías (deficiencia de glucosa), anemias hemolíticas autoinmunes, esferocitosis hereditaria y las anemias que presentan los pacientes heterocigotos (rasgos) para hemoglobinopatías como Hb A-S y Hb A-C. También se encuentran en este grupo: la anemia poshemorragia aguda, las leucemias, la cirrosis y la insuficiencia renal crónica.
- o Anemia normocítica heterogénea: deficiencias tempranas de hierro, vitamina B12 y ácido fólico (aun en ausencia de hemoglobina compatible con anemia), hemoglobinopatías tipo Hb SS, Hb CC, Hb SC, metaplasia mieloide, mieloptisis (metástasis medular) y anemias sideroblásticas (alto grado de anisocitosis en los extendidos de sangre).
- o Anemia macrocítica homogénea: hepatopatías crónicas (alcoholismo), algunas endocrinopatías (hipotiroidismo), algunas formas de anemia aplásica, estados preleucémicos y algunos casos de anemia perniciosa.
- o Anemia macrocítica heterogénea: anemias macrocíticas asociadas con anemia perniciosa (deficiencia de vitamina B12) y deficiencia de ácido fólico, anemias hemolíticas autoinmunes y hemoglobinopatías asociadas con hemólisis importante y reticulocitosis (anemia falciforme), algunos casos de leucemia linfocítica crónica con recuentos altos de leucocitos (por interferencia de linfocitos en el cálculo del ADE), niños recién nacidos.

**Causas de anemia:** Hay muchas clasificaciones desde el punto de vista de la etiopatogénesis de la anemia; una sencilla sería (ver Tabla 2):

Las anemias por formación inadecuada de los GR, se presentan como resultado de dos situaciones bien definidas:



Tabla 2 – Causas de anemia

<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Nutricionales*</b><ul style="list-style-type: none"><li>- Deficiencia de hierro</li><li>- Anemia megaloblástica (ácido fólico - vitamina B12)</li></ul></li><li>• Pérdida aguda de sangre</li><li>• Enfermedades sistémicas crónicas*</li><li>• Hemólisis</li></ul> <p>* formación inadecuada de GR</p>
--

[www.contusalud.com/sepa\\_embarazo\\_anemia.htm](http://www.contusalud.com/sepa_embarazo_anemia.htm)

√ **Trastorno de la función medular debido a la deficiencia de sustancias esenciales para la eritropoyesis:** deficiencia de hierro, folatos y vitamina B12. La anemia por deficiencia de hierro es la forma más común de este tipo de anemias, siendo, como se vio antes, microcítica, hipocrómica y heterogénea (VCM y CMHC bajos y ADE elevado). La deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12, es mucho menos común que la deficiencia de hierro; este tipo de anemias se caracteriza por la macrocitosis asociada con cambios megaloblásticos en la médula ósea, lo que se conoce como anemia megaloblástica. Tanto en la anemia por deficiencia de hierro como en la anemia megaloblástica, el ADE es el primer parámetro que se modifica.

Dentro de este grupo de anemias también se pueden clasificar las que se asocian con desnutrición pluricausal y con escorbuto: son normocíticas, macrocíticas o microcíticas cuando están asociadas con deficiencia de hierro, hecho muy común en nuestro medio.

√ **Daño de la función medular diferente al causado por deficiencia de sustancias esenciales para la eritropoyesis.** Este es causado por enfermedades sistémicas que producen un trastorno metabólico de

la función medular o por enfermedades asociadas con infiltración a la médula ósea: infecciones, enfermedades renales (IRC), hepáticas, malignas (leucemia, linfomas, mieloma múltiple), endocrinas (mixedema e hipopituitarismo) y las anemias sideroblásticas. Estas anemias son de tipo normocítico homogéneo (VCM y ADE normales).

- √ **La pérdida de sangre**, tanto aguda como crónica, es la causa más común de anemia en la especie humana. La hemorragia aguda produce una anemia normocítica homogénea (VCM y ADE normales) y ocasionalmente macrocítica heterogénea (VCM y ADE altos), especialmente cuando hay respuesta reticulocitaria adecuada. Por su parte, la pérdida crónica de sangre, inicialmente presenta una anemia normocítica heterogénea (VCM normal y ADE elevado), que al final se torna microcítica heterogénea (VCM bajo y ADE alto), cuando ya se ha depletado el depósito de hierro.
- √ **Las anemias por destrucción aumentada de GR**, corresponden al grupo de anemias hemolíticas, las cuales son poco comunes y representan solo una pequeña proporción de las anemias observadas en la práctica clínica. Típicamente son normocíticas normocrómicas homogéneas (VCM, CMHC y ADE normales); cuando hay deficiencia de ácido fólico por exceso en la demanda, tienden a ser macrocíticas heterogéneas (VCM y ADE altos).

Debemos recordar, que el desarrollo de anemias carenciales en particular por deficiencia de hierro y ácido fólico, en la mayoría de las pacientes se presenta como resultado de un balance negativo de estos hematínicos, el cual esta presente generalmente desde el inicio de la gestación. Por representar la mayoría de los casos, en este artículo solo se analizarán las anemias ferropénica y megaloblástica, haciendo hincapié en como confirmarlas, antes de que disminuyan la Hb y el Hto.



**Anemia por deficiencia de hierro:** la deficiencia de hierro (ferropenia) es la causa más frecuente de anemia nutricional en los seres humanos. Alrededor del 80 - 90% de las anemias durante el embarazo se deben a un déficit de hierro; las razones por las que predomina este factor etiológico son: 1. El bajo contenido de hierro en la dieta y 2. La escasez de depósitos de hierro en la vida fértil de la mayoría de las mujeres. Igualmente, la deficiencia de hierro es debido entre otros factores a: ingesta inadecuada (dietas vegetarianas), absorción inadecuada (gastrectomizados), el exceso de demanda (embarazo, etapas de crecimiento) y el exceso en las pérdidas (trastornos menstruales)

La deficiencia de hierro es la complicación hematológica más frecuente durante la gestación, afectando con mayor frecuencia e intensidad a los grupos sociales menos favorecidos; no solo afecta el sistema hematopoyético, sino que antes de hacerlo compromete sistemas enzimáticos mitocondriales dependientes de este metal que dan como consecuencia trastornos musculares, disfunción de neurotransmisores, intolerancia al ejercicio, cambios en los epitelios, problemas conductuales y de aprendizaje en el niño, anormalidades en el metabolismo de las catecolaminas y alteraciones cognoscitivas; estas situaciones mejoran dramáticamente cuando se diagnostica y se trata adecuadamente la ferropenia, aun en ausencia de anemia.

**Economía del hierro en la gestación:** en una gestación con un feto único, la necesidad materna de hierro inducida por el embarazo (demanda) es del orden de 670 a 1.650 miligramos (promedio 1.130 miligramos). Ver tabla 3.

El resultado neto es un balance negativo para la madre de 470 a 1.060 mg (promedio 680 mg); de ahí, que los requisitos de hierro diario serían de 1, 7 a 4 mg (promedio 2,5 mg/día). Para algunos autores éstos serían de 6 mg/día a partir del 4º mes de gestación. El periodo de lactancia implica un consumo extra de  $\pm 1$  mg/día. Las necesidades

Tabla 3 - Economía del hierro en la gestación normal

	Promedio	Rango
Aporte formación fetal		
Aporte formación placenta y cordón umbilical	270 mg	200 - 370 mg
Pérdida de sangre durante el parto	90 mg	30 - 170 mg
Pérdida del hierro normal durante la gestación	150 mg	90 - 310 mg
Hierro utilizado en expansión masa eritrocítica	170 mg	150 - 200 mg
Total hierro utilizado en gestación normal	450 mg	200 - 600 mg
Recuperación cuando masa de GR se normalice posparto	1130 mg	670 - 1650 mg
Pérdida neta de hierro en los 9 meses de gestación	450 mg	200 - 600 mg
Pérdida neta de hierro/día durante la gestación	680 mg	470 - 1060 mg
	2,5 mg	1,7 - 4 mg

*Medicina y laboratorio, vol 10, N° 9-10, 2002*

diarias de una mujer no gestante son de 1 a 2 mg/día de hierro; la dieta diaria contiene entre 5 y 15 mg de hierro elemental, pero sólo se absorbe el 10% (entre 0,5 y 1,5 mg). Este aporte dietético compensa las pérdidas diarias y la hemorragia menstrual en la mujer sana, pero es insuficiente para formar unos adecuados depósitos de hierro.

Las gestantes deben tener un depósito de al menos 500 mg de hierro al comenzar la gestación; incluso con tal cantidad de hierro almacenado, los depósitos se agotarán al final de la gestación. Recordar que la demanda de hierro de los depósitos comienza en etapas precoces de la gestación, mientras que el aumento de la absorción gastrointestinal del hierro no se produce hasta la segunda mitad del embarazo.

Desafortunadamente, en la mayoría de las mujeres, estas necesidades exceden notoriamente las reservas de hierro con las cuales llegan al embarazo. De acuerdo al estudio clásico de Scott y Pitchard, 2/3 de las mujeres americanas de clase socioeconómica alta, tenía ausencia o disminución de los depósitos de hierro, y la mayoría de las mujeres tenían cifras de Hb y Hto normales, pero no los índices eritrocitarios.



Estos mismos autores encontraron que el 50% de las primigestantes durante el primer trimestre, no tenían depósitos de hierro en estudio medular. Por lo anterior, como el hierro absorbido de la dieta no supera los 2 mg, si una mujer empieza su embarazo sin depósitos de hierro, no recibe suplemento o presenta hemorragia continua, irremediablemente aparecerá una anemia ferropénica. Esta situación es mucho más grave en nuestro medio si se tiene en cuenta la situación socioeconómica, la desnutrición, la multiparidad, la deficiencia en los servicios de salud, el paludismo en zonas endémicas, etc.

**Fisiopatología:** en el organismo humano, el hierro se encuentra unido a transferrina (transporte), a ferritina (depósito) o formando parte de grupos hemo (en la Hb, mioglobina u otras enzimas con hierro en su estructura). En pacientes con escaso aporte dietético de hierro, los depósitos se vacían para mantener la producción de GR y cubrir la necesidad del embarazo. Una vez consumidos los depósitos de hierro y que el índice de saturación de moléculas de transferrina desciende por debajo del 16%, la eritropoyesis se deteriora y se producen microcitocis e hipocromía. Finalmente, disminuirá la producción de GR por parte de la médula ósea.

La anemia ferropénica se desarrolla, tanto en gestantes como en no gestantes, en tres etapas:

1. Disminución de las reservas del mineral, 2. Depleción de las reservas, pero aún no se ha presentado la disminución de la Hb y el Hto y 3. Anemia ferropénica franca, cuando agotadas todas las reservas de hierro, se disminuye la Hb y el Hto, dando un cuadro de anemia microcítica hipocrómica según la clasificación de Wintrobe o microcítica heterogénea de acuerdo con la clasificación de Bessman. Ver tabla 4.

El diagnóstico de ferropenia se debe hacer antes de que se presenten los síntomas y los signos y antes de que la Hb y/o el Hto disminuyan

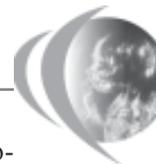
Tabla 4 - Etapas de la ferropenia y sus mediciones

Estado	Descripción	Hemograma	Ferritina Sérica	Hierro Sérico	Saturación de la transferrina
Estado 1	Disminución depósitos Fe. No clínica	Normal	Disminuida (<10 mcg/dL)	Normal	Normal
Estado 2	Deficiencia Fe. No anemia	Hb y Hto normales	Disminuida	Disminuida	Disminuida
Estado 3	Hay anemia clínica y de laboratorio	Alteraciones de A. ferropénica	Muy disminuida	Disminuida	Disminuida

Medicina y laboratorio, vol 10, nº 9-10, 2002

por debajo de los valores normales para la OMS: 11 g/dL para gestantes, 12 g/dL para mujeres no gestantes y 13 g/dL para los hombres. Para alcanzar este objetivo, debemos sospechar ferropenia cuando el hemograma muestra:

- Aumento del ADE: esta alteración del hemograma es la primera manifestación que se presenta en una deficiencia de hematínicos, (hierro especialmente, folatos y vitamina B12), razón por la cual se deben realizar estudios complementarios.
- Disminución progresiva en el VCM: la disminución en el tamaño de los GR es la segunda manifestación de ferropenia antes de que la Hb pase a cifras definidas como anemia. Una disminución de más de 5 fL entre dos hemogramas (realizados con autoanализador y en el mismo laboratorio), es muy sugestiva de ferropenia, ameritando estudios complementarios.
- Disminución de la CMHC: determinada por método electrónico, ya que este parámetro es el que menos se modifica por los cambios fisiológicos del embarazo; su disminución debe hacer sospechar al médico la anemia por deficiencia de hierro (solicitar estudios complementarios).



**Diagnóstico de ferropenia:** Se debe realizar con una buena historia clínica, un examen físico completo y una evaluación de laboratorio bien enfocada. La clínica dependerá de la reserva funcional, de la intensidad y causa de la anemia: en el grado leve se produce fatiga, palpitaciones y somnolencia (síntomas que son comunes durante la gestación); en el grado moderado existe taquicardia, palidez (de mucosas, piel y sobretodo a nivel de lecho ungüéal), sudoración y disnea de esfuerzo; la inestabilidad hemodinámica en el grado severo, se asocia a pérdidas agudas e intensas de sangre que obligan a la hospitalización. Debe solicitarse hemograma completo (Hto, Hb, índices eritrocitarios, conteo de glóbulos blancos, recuento de plaquetas y extendido de sangre periférica) en el primer control prenatal, repitiéndolo en la mitad de la gestación y al final de la misma. Según la resolución 412 (04/06/07), debe solicitarse estudio para anemia en el primer control prenatal y entre las 28 - 34 semanas, con el fin de diagnosticarla precozmente y manejarla en forma adecuada: lo anterior garantiza que la paciente en el parto ingrese con hemoglobinas normales, disminuyendo el riesgo de muerte por hemorragia posparto.

La depleción de los depósitos de hierro sin signos de anemia ferropénica suele producirse durante el primer trimestre del embarazo, y puede diagnosticarse determinando la transferrina sérica, la cual aumenta con la gravedad de la ferropenia, mientras que la concentración sérica del hierro disminuye. Ante la sospecha de ferropenia, los estudios más importantes para establecer o descartar su diagnóstico, aparte de los ya analizados en el hemograma, son los relacionados con la ferritina y la sideremia completa (hierro total, capacidad total de fijación de transferrina y saturación de transferrina) y más recientemente el receptor de transferrina. El diagnóstico de ferropenia se confirma aún sin anemia (anemia sine anemia) cuando:

- la ferritina sérica está por debajo de  $10 \mu\text{g/dL}$  '! estado 1

- cuando hay disminución del hierro sérico por debajo de 20 ng/mL y de la saturación de la transferrina por debajo del 16% y aumento de la capacidad de fijación de la transferrina por encima de 250  $\mu\text{g/L}$  '! estado 2
- cuando hay disminución de la Hb por debajo de 11 g/dL en la mujer gestante '! estado 3

El receptor de transferrina (no disponible en nuestro medio), es de gran importancia en la evaluación de los depósitos de hierro durante la gestación debido a que no se modifica por la hemodilución ni por enfermedades concomitantes, como si sucede con los parámetros de sideremia completa, y en menor grado con la ferritina, que de todas formas se ve disminuida por la hemodilución y el aumento de la demanda. Con los métodos de estudio disponibles en el laboratorio clínico, no se justifica realizar una médula ósea para evaluar el estado de los depósitos de hierro; este recurso debe reservarse para los casos más graves o cuando se sospeche otras enfermedades hematológicas.

**Prevención:** Todas las embarazadas deben recibir suplementos hematínicos, comenzando en la primera consulta prenatal o lo antes posible, con el fin de llenar sus depósitos limitados; de lo contrario, desarrollarán una anemia microcítica hipocrómica heterogénea (VCM y CMHC bajos, con ADE elevado) y con baja respuesta reticulocitaria; lo anterior resulta más económico que determinar los niveles de ferritina sérica en ellas.

Suplir con hierro a las embarazadas a partir del inicio del 2º trimestre, incrementa los niveles de Hb, de ferritina, el volumen de GR, el hierro sérico y la saturación de transferrina; igualmente, mejora los niveles de Hb y de ferritina en el posparto. Con base en los datos de Cochrane, la evidencia del impacto clínico de la suplementación con hierro a las gestantes no es concluyente, debido a la poca cantidad y



calidad de los estudios. Sin embargo, se reconoce el incremento de los niveles de Hb y de ferritina en estas madres.

La profilaxis de la anemia ferropénica en la gestación, sólo requiere la administración de un comprimido de cualquier preparado de hierro al día, lo que proporciona mineral suficiente para cubrir las necesidades del embarazo, cuando se toma al menos los dos últimos trimestres de la gestación y no existe anemia previa. Existen numerosos preparados de hierro, los cuales se diferencian por su contenido de hierro elemental. Ver tabla 5:

**Tabla 5 - Preparados de hierro**

	Contenido en hierro molecular	Contenido en hierro elemental
Sulfato ferroso	300 mg	60 mg
Gluconato ferroso	320 mg	36 mg
Fumarato ferroso	200 mg	67 mg

*Guía práctica para el embarazo y el parto de ARO, 1994*

Es inútil administrar más de un comprimido de hierro al día, ya que el exceso no se absorbe y aumenta los efectos secundarios gastrointestinales. Otras medidas preventivas son:

- Consumir alimentos ricos en hierro, preferiblemente de origen animal o verduras de hoja verde, como: carnes rojas, hígado, huevos, legumbres (lentejas), cereales y frutos secos.
- Comer alimentos ricos en ácido fólico, como: habichuelas, harina, mantequilla de maní, champiñones, brócoli y espárragos.
- Incluir una fuente de vitamina C en cada comida, como frutas

cítricas y vegetales, lo cual aumenta la absorción del hierro, y sirve como fuente de vitaminas, minerales y fibra.

- No ingerir demasiado té o café con las comidas, ya que éstos contienen taninos que inhiben la absorción del hierro. No tomar los preparados de hierro con leche.

**Tratamiento:** confirmada la anemia ferropénica en la gestante, se inicia intervención nutricional y/o farmacológica, encaminada a normalizar los niveles de Hb- Hto, de hierro sérico y restitución de los depósitos tisulares de hierro. Recordar que la dieta balanceada aporta más o menos 20 mg de hierro, absorbiéndose el 10%, equilibrándose con las pérdidas basales. El hierro se administra en forma de sales ferrosas como sulfato (20% de absorción), Gluconato (10% de absorción) y Fumarato (30% de absorción).

La anemia debe tratarse adecuadamente: las pacientes anémicas pueden morir en el momento del parto hasta con pérdidas sanguíneas consideradas normales en otras circunstancias. Recordar que la absorción del hierro se aumenta hasta diez veces en la gestante, pero los valores de este incremento varían de 1,5% a las 12 semanas hasta 14,6% al final de la gestación. La administración oral de un comprimido de 300 mg de sulfato ferroso tres veces al día después de las comidas, es el tratamiento adecuado para la mayoría de las pacientes con anemia ferropénica; lo anterior proporciona 180 mg de hierro elemental al día, de los que se absorben 15 a 25 mg. La respuesta de la paciente es rápida, observándose un aumento significativo en el recuento de reticulocitos a los 5 a 10 días de iniciado el tratamiento oral; la Hb aumenta de 0,3 a 1,0 g semanal, lo que se refleja en el hemograma control solicitado a las 3 ó 4 semanas del comienzo de la terapia, con normalización de los índices eritrocitarios. Algunos autores recomiendan suplementos de Zinc (15 mg/día) y cobre (2mg/día) dada la disminución en su absorción con estas dosis de ferroterapia.



Si no hay mejoría, se debe reconsiderar el diagnóstico (realizar nueva evaluación de laboratorio y determinar factores asociados); igualmente, considerar la posibilidad de una baja adherencia al tratamiento. No está justificado continuar con el manejo más de seis semanas, si no es evidente la mejoría. En caso de respuesta adecuada, el tratamiento debe continuarse hasta restablecer los valores normales de Hb, y se extenderá en caso de querer repletar los depósitos tisulares, lo que requerirá de un mayor período de tiempo (la absorción y la velocidad de la misma se tornan menores con niveles sanguíneos de hierro adecuados).

Ahora, existe una paradoja: la suplementación con hierro disminuye el riesgo de anemia y otras complicaciones en el embarazo, pero ésta puede aumentar el estrés oxidativo (los niveles séricos de los productos de la peroxidación lipídica se encuentran elevados en la gestación), favoreciendo el desarrollo de enfermedades como la preeclampsia y la diabetes gestacional (dichos productos de la peroxidación lipídica se encuentran aumentados por encima de los valores aceptados para las gestantes): el hierro en su forma ferrosa, es uno de los principales químicos involucrados en las reacciones de peroxidación lipídica. Se necesitan más estudios.

La anemia severa requiere hospitalización para estudio de la cinética del hierro e investigación de hemorragia continua; los suplementos de hierro oral que se encuentran disponibles en formas muy solubles en agua y/o en soluciones ácidas diluidas (como en la gástrica), presentan mayor biodisponibilidad; sin embargo, hay que considerar la tolerancia gástrica y la presencia de otros efectos colaterales que pueden contribuir positiva o negativamente en la absorción.

Estos aspectos dependen de dos condiciones: la forma iónica o no iónica y si el mecanismo de absorción es activo o pasivo. Los compuestos que vienen en forma no iónica (férrica) y que se absorben en forma

activa, tienen menos efectos secundarios y mayor adherencia al tratamiento.

Los efectos adversos son principalmente de tipo gastrointestinal (GI): pirosis, náuseas, vómitos, epigastralgia, diarrea o estreñimiento y tinción de los dientes. Para aminorar estos efectos colaterales, se pueden administrar inicialmente dosis bajas e ir incrementándolas cada 1 ó 2 semanas, hasta alcanzar la dosis deseada. El 25% de las pacientes que consumen 200 mg de una sal ferrosa, presentan efectos adversos, aumentándose a 40% si se duplica la dosis. La adición de fructuosa u otros azúcares como la polimaltosa, incrementan la tolerancia al hierro oral, y la adición de ácido ascórbico favorece la absorción a nivel intestinal y en médula ósea.

**Hierro parenteral:** es una alternativa para el manejo de la anemia ferropénica, con la ventaja de recuperar más rápidamente los depósitos tisulares. Indicaciones: anemia ferropénica severa, alteraciones del tracto GI que afecten la absorción, intolerancia digestiva, contraindicaciones para transfusión, terapia continua con eritropoyetina, falta de adherencia o rechazo a la terapia oral, enfermedad de Crohn, programas de autotransfusión predeposición (miomatosis severa, placenta previa - acreta, etc) y nutrición parenteral total.

La vía de administración puede ser IM (reacciones locales en el sitio de la inyección), o IV, que implica tener un equipo de reanimación, ya que hasta el 2% de las pacientes que reciben hierro parenteral IV pueden desarrollar reacciones sistémicas agudas graves como hemólisis, hipotensión, colapso circulatorio, vómito, dolores musculares y choque anafiláctico.

El hierro sacarosa, de uso en Colombia, presenta un excelente perfil de seguridad. Es un medicamento categoría B, por lo cual debe tenerse una indicación clara para su uso. Su seguridad ha sido documentada en pacientes con IRC en manejo concomitante con



eritropoyetina y en múltiples estudios para el manejo de anemia ferropénica en mujeres gestantes y durante en el posparto.

Se debe administrar en infusión IV exclusivamente con solución salina normal al 0,9%. Se requiere una dosis inicial de prueba de 2, 5 ml (50 mg de hierro elemental) diluido en 50 CC de SS al 0, 9% administrada durante 20 minutos, para continuar con una mezcla diluyendo cada ampolla de 100 mg en 100 cc de SS al 0, 9% y con una velocidad de infusión de 100 mg /hora. Los efectos secundarios son muy escasos y se presentan en menos del 1% de las pacientes: sabor metálico, prurito, cefalea, febrículas, astenia y malestar general de corta duración. Menos frecuentes son: hipotensión de fácil manejo, dolor torácico, náuseas, vómito, dolor abdominal, aumento de las enzimas hepáticas, vértigo, calambres en extremidades, disnea pasajera, tos y reacción en el sitio de aplicación. La dosis de hierro sacarosa según el déficit de hierro, se calcula con base a la siguiente fórmula (expresando la Hb en g/L):

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = \text{peso en Kg.} \times (\text{Hb ideal} - \text{Hb actual}) \times 0,24^* + 500 \text{ mg}$$

Hb ideal en gestantes	= 130 g/litro
Hierro de reserva	= 500 mg
*factor 0,24	= 0,0034 x 0,07 x 1000
Contenido de Hb 0,34% -	
Vol. sanguíneo	= 7% - peso corporal/factor 1000 =
conversión g a mg.	

La dosis de hierro sacarosa debe calcularse de acuerdo al peso corporal, la cantidad requerida para recuperar las reservas de hierro evaluadas a través del análisis de ferritina, y las necesidades fetales: 200 a 250 mg de hierro son necesarios para incrementar la Hb en 1 g/dL. En caso de anemias severas se puede realizar un tratamiento combinado

de hierro sacarosa con eritropoyetina humana recombinante, de fabricación nacional (50 U/Kg., 2 veces por semana hasta un mes después del parto, aún en pacientes con trasplante renal), con los que se presenta sinergismo. Ver tabla 6:

**Tabla 6 - Infusión hierro sacarosa**

- 100 mg de hierro sacarosa en 100 ml de SS 0,9% pasar en 1 hora
- 200 mg de hierro sacarosa en 200 ml de SS 0,9% pasar en 2 horas
- 300 mg de hierro sacarosa en 300 ml de SS 0,9% pasar en 3 horas
- Dosis máxima en un día = 300 mg
- Dosis máxima en una semana = 500 mg

*Primer consenso colombiano de anemia y embarazo: 2003*

Se indicará transfusión cuando exista hipovolemia por pérdida aguda en mujer con anemia grave. El exceso de hierro puede provocar hemosiderosis. La indicación primordial para una transfusión de GR es la de restituir la capacidad de transporte de  $O_2$  a los tejidos, en situaciones agudas o anemias severas. Se debe transfundir sangre total sólo en algunas emergencias quirúrgicas; se debe preferir siempre el concentrado de GR el cual posee en un menor volumen, una masa eritrocítica similar, sin la carga antigénica del plasma y con un contenido de electrolitos reducido.

Por último, el uso de GR leucorreducidos antes de su almacenamiento y la desleucocitación por medio de filtros, los cuales retienen linfocitos y granulocitos responsables de reacciones adversas, constituyen un método útil para disminuir efectos adversos de las transfusiones como la reacción febril no hemolítica, la aloinmunización y la transmisión de citomegalovirus. Esta transfusión con filtro



desleucocitador está indicada en embarazadas, inmunosuprimidas, multíparas y multitransfundidas.

**Anemia megaloblástica:** la deficiencia de ácido fólico o de vitamina B12, es mucho menos común que la deficiencia de hierro, pero su identificación es de gran importancia debido a que ponen en peligro la vida de la paciente y sobre todo, responden dramáticamente al tratamiento médico. La deficiencia de ácido fólico en gestantes es la causa más frecuente de anemia megaloblástica. La prevalencia varía de acuerdo con los grupos de estudio, oscilando entre el 1 y el 50% de las gestantes.

Su patogenia está relacionada con la demanda aumentada materno-fetal y el ingreso oral inadecuado de ácido fólico, aunque también hay causas no nutricionales (recambio eritrocitario). La función de los folatos es crucial en la biosíntesis proteica, de las purinas y pirimidinas y por ende, de ADN. Así, la médula ósea como órgano de gran síntesis celular, es afectada por ésta carencia.

**Requerimientos de ácido fólico durante la gestación:** las manifestaciones clínicas y el diagnóstico aparecen en el tercer trimestre de la gestación o en el posparto, siendo la excepción el compromiso del feto a pesar de la severidad del déficit materno. Esto es grave si se tiene en cuenta que la deficiencia del ácido fólico, tiene asociación claramente demostrada con los defectos del tubo neural, el paladar hendido y otras anomalías como cardiopatías: se producen alteraciones en las primeras semanas de la gestación, cuando aún la deficiencia es subclínica.

La deficiencia de ácido fólico se relaciona íntimamente con las condiciones socioeconómicas y con mayor particularidad en las mujeres más jóvenes. La deficiencia de ácido fólico también se asocia con prematuridad, DPP, recién nacidos de bajo peso, sangrado uterino durante y después del parto y mayor frecuencia de infecciones urina-

rias durante la gestación. La deficiencia de ácido fólico suele deberse a una ingesta inadecuada, producida no por escasez en los alimentos, sino porque la cocción prolongada destruye la vitamina. La deficiente absorción de folatos, a pesar de una ingesta adecuada, suele deberse a la imposibilidad de degradar los poliglutamatos de ácido fólico ingeridos a monoglutamatos absorbibles: la causa de la mala absorción es la presencia en la dieta de inhibidores de la enzima que cataliza esta degradación o bien a la existencia de un pH intestinal ácido.

La deficiencia de ácido fólico, como en el caso de la ferropenia, se sospecha por el cuadro clínico (debilidad, laxitud, anorexia, vómitos excesivos y persistentes, enrojecimiento y depapilación de la lengua, queilitis), el estado socioeconómico, los hábitos dietéticos, etc y con la ayuda del hemograma electrónico, antes de que disminuya la Hb y el Hto, cuando:

- Aumenta el ADE: como en la anemia ferropénica, el aumento del ADE es la primera manifestación que se presenta en una deficiencia de ácido fólico.
- Aumenta el VCM más de 5 fL con relación a los valores promedios de la paciente, que en el caso de la mujer gestante serían los valores antes del embarazo o al principio del mismo. La macrositosis puede anteceder por años el desarrollo de la anemia macrocítica, pudiendo ser detectada ésta con las pruebas de evaluación antes o en la primera consulta, aún antes de que disminuyan a cifras anémicas la Hb y/o el Hto.
- Cuando en los extendidos de sangre periférica se observan macroovalocitos y/o macropolicitos (PMN neutrófilos polisegmentados, usualmente con más de cinco lobulaciones) y en la médula ósea se demuestra maduración megaloblástica. En pacientes con megaloblastosis establecida puede observarse disminución de los leucocitos y de las plaquetas. La ferritina puede estar



falsamente normal o aumentada, debido a la no utilización como resultado del freno medular característico de las anemias megaloblásticas.

**Diagnóstico:** el diagnóstico de deficiencia de ácido fólico se confirma, aún sin anemia, cuando los niveles séricos de ácido fólico están por debajo de tres mcg/L. En esta deficiencia, los niveles séricos de vitamina B12 se elevan, y a la inversa en la deficiencia de ésta, los niveles de ácido fólico se incrementan significativamente. La deficiencia pura de folatos ocasiona una anemia macrocítica (VCM alto) o aún pancitopenia, pero esa elevación del VCM de los GR puede ser enmascarada por la contribución de una deficiencia de hierro concomitante. En este caso, el histograma de GR mostrará las dos poblaciones de células que caracterizan la deficiencia combinada de hierro y folatos. Son útiles para el diagnóstico diferencial, el aumento del recuento de reticulocitos (normal en los casos de deficiencia de vitaminas B12) y de la concentración urinaria de ácido formiliminoglutámico en la deficiencia de ácido fólico.

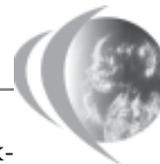
La deficiencia de vitamina B12 como complicación del embarazo es sumamente rara. A pesar de que el aporte de vitamina B12 de la madre al feto es importante, éste no es suficiente para agotar los depósitos de vitamina B12 presentes en la mujer gestante. Además la anemia perniciosa es propia de mujeres de edad avanzada y cuando se presenta en edad gestante usualmente se relaciona con infertilidad. Sólo 1 de cada 8500 gestantes con anemia presentan deficiencia de vitamina B12. La razón de esta baja incidencia de anemia megaloblástica durante la gestación, es la abundancia de ácido fólico y vitamina B12 en la dieta: el ácido fólico se encuentra en las frutas, verduras y carnes; la vitamina B12 se encuentra en carnes, pescados, pollo y lácteos.

Teóricamente la ingestión inadecuada, la deficiente absorción o el aumento del consumo también pueden producir un déficit de vitamina B12. En la práctica, el déficit de vitamina B12 se produce únicamente por una absorción deficiente (resección gastrointestinal para tratamiento de obesidad mórbida), debiéndose sospechar una ingesta inadecuada en pacientes vegetarianas estrictas. La deficiente absorción de vitamina B12 puede deberse a una secreción inadecuada de factor intrínseco (anemia perniciosa); a una absorción ileal deficiente (a pesar de secreción adecuada de factor intrínseco), o a un defecto del páncreas que impida la alcalinización del contenido intestinal y por tanto, la función de los receptores del factor intrínseco.

A pesar de la similitud entre los efectos sobre la morfología de las células rojas y blancas causados por el déficit de ácido fólico y el de vitamina B12, al igual que el hecho de que la anemia producida por la falta de cualquiera de estos dos factores pueda corregirse administrando el otro, no se deben olvidar las diferencias entre ambos procesos, así: el déficit de vitamina B12 produce una desmienilización progresiva, mientras que el de ácido fólico, no; igualmente, el tratamiento de la anemia por falta de vitamina B12 con ácido fólico, no detiene la progresión de la lesión neuronal.

De ahí la importancia de un correcto diagnóstico diferencial entre ambos. Tanto la deficiencia de ácido fólico como la vitamina B12 pueden enmascarar una ferropenia: cuando existe una carencia vitamínica, la formación de GR se inhibe, de modo que no se utiliza todo el hierro disponible y aumenta la saturación de la transferrina; al instaurar el tratamiento con folatos o con vitamina B12, se reanuda la formación de GR, aumenta la utilización del hierro y se hace patente el déficit.

**Profilaxis:** dieta rica en frutas cítricas, vegetales de hoja verde, y preparados cereales; ácido fólico 0,4 mg/día periconcepcional y duran-



te el primer trimestre de gestación, especialmente en pacientes expuestas a consumo excesivo de ácido fólico: embarazo múltiple, anemia hemolítica, disminución de la absorción (enfermedad de Crohn, ingesta de fenitoína sódica, alcoholismo) y en antecedentes de defectos del tubo neural en recién nacidos previos; en este caso, administrar 4 mg periconcepcional y durante el primer trimestre y luego 1 mg/día durante la gestación).

**Tratamiento:** El tratamiento del déficit de ácido fólico requiere la administración de 1 mg/día de ácido fólico (no es necesario dosis mayores, ya que es probable que los requerimientos diarios nunca superen los 100/200  $\mu\text{g}$ , incluso si existe anemia). Para tratar el déficit de vitamina B12 se administran 250  $\mu\text{g}$  de cianocobalamina parenteral una vez al mes. Los preparados orales de vitamina B12 tienen una absorción irregular y no son adecuados para tratamiento a largo plazo. En las pacientes con anemia grave, sobre todo a las que están próximas a tener su parto, puede ser necesario transfundir concentrados de hematíes y continuar administrando ácido fólico parenteral (1 mg/día durante una semana) o por el contrario cianocobalamina parenteral 100  $\mu\text{g}$ /día durante una semana. El recuento de reticulocitos debe reflejar la respuesta al tratamiento en un plazo de tres a ocho días. Si se realiza un seguimiento adecuado es posible detectar la existencia de una ferropenia subyacente a los pocos días de comenzar el tratamiento de la anemia megaloblástica.

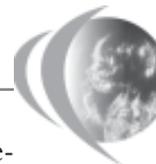
**Otras alteraciones eritrocitarias:** además de las deficiencias analizadas, el hemograma rutinario durante la gestación permite sospechar y diagnosticar anemias hemolíticas hereditarias; cuando se encuentra un aumento en el recuento de reticulocitos se debe considerar la posibilidad de una anemia hemolítica en cualquiera de sus variedades, especialmente las anemias hemolíticas autoinmunes, las hemoglobinopatías, la esferocitosis hereditaria, los síndromes talasémicos

y la malaria. Las anemias hemolíticas autoinmunes, son más frecuentes en la gestación (1/50000) que en la población no embarazada (0,2/50000); pueden ser primarias o secundarias, pueden cursar compensadas, sin anemia importante y poco o ninguna sintomatología.

Los autoanalizadores de hematología son sensibles para detectar fragmentación de GR, como la que acompaña la púrpura trombótica trombocitopénica, el S. HELLP, el síndrome hemolítico urémico y la preclampsia-eclampsia. En los extendidos de sangre periférica se observan eritrocitos fragmentados, esquistocitos y microcitos; además es posible ver agregados de plaquetas y cuando estas se observan individualmente se encuentran pequeñas y extenuadas.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Arias, Fernando. Alteraciones hematológicas durante el embarazo. En: Guía práctica para el embarazo y el parto de alto riesgo. 1ª edición, Madrid, España. Mosby/Doyma Libros. 1994; p. 249-266.
2. Bessman JD, Gilmer PR, JR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol*, 1983; 80: 322-326.
3. Calderón Vélez, Juan Camilo. La suplementación con hierro y el aumento del estrés oxidativo en el embarazo: una paradoja poco discutida. *Rev. Col Obstet Ginecol*, Octubre-Diciembre, 2007; vol 58, N° 4: 304-308.
4. Campuzano Maya, Germán. Utilidad del hemograma en la mujer gestante. *Medicina & laboratorio*, 2002; vol 10, N° 9-10: 429-447.
5. Campuzano Maya, Germán. Del hemograma manual al hemograma de cuarta generación. *Medicina & laboratorio*, 2007; vol 13, N° 11-12: 511-550.



6. Canaval Erazo, Hoover O. Primer consenso colombiano de anemia y embarazo. Bogotá, Septiembre 2003.
7. Elkins Stephanie L. and Perry Kenneth G. Anemia ferropénica. En: Gleicher Norber. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Tercera edición. Buenos Aires, Argentina. Edit. Med. Panamericana. Marzo 2000; (2):1.355-1.359.
8. Bofill James and Martin N. Anemias megaloblásticas. En: Gleicher Norber. Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. Tercera edición. Buenos Aires, Argentina. Edit. Med. Panamericana. Marzo 2000; (2):1.359-1.362.
9. Guías para la detección temprana de las alteraciones del embarazo. Resolución 412; 4 Junio 2007: 125-153.
10. Jaramillo, Natalia. [www.contusalud.com/sepa\\_embarazo\\_anemia.htm](http://www.contusalud.com/sepa_embarazo_anemia.htm), Noviembre 2001.
11. Torres Hernández, José Domingo. Aspectos hematológicos del embarazo. En: X curso de actualización en ginecología y obstetricia. Medellín, Colombia. Litografía Visión Gráfica. Marzo 2002; p.35-53.
12. Lee, GR. The anemias associated with renal disease, liver disease, endocrine disease, and pregnancy. In: Wintrobe's Clinical Hematology, G.R. Lee, J. Foerester, L. Lukens and et al, 1999; Williams & Wilkins, Baltimore.1497-1517.
13. Vélez Álvarez Gladis Adriana, Agudelo Jaramillo Bernardo y Gómez Dávila Joaquín Guillermo. Muertes maternas por hemorragia en el departamento de Antioquia. En: La salud de las madres en Antioquia: un reto un derecho, un compromiso. Medellín, Colombia. Multigráficas Ltda. Mayo 2007; p. 147-167.