

# Principales causas de anemia en el embarazo y enfoque diagnóstico en preeclampsia.

## Main causes of anemia in pregnancy and diagnostic approach in preeclampsia.

María Camila Thowinson-Hernández<sup>1,a</sup>, Lina María Martínez-Sánchez<sup>2,a</sup>, Manuela Carvajal-Alzate<sup>1,a</sup>, Gabriela Coronado-Magalhaes<sup>1,a</sup>, María Camila Ospina-Jiménez<sup>1,a</sup>, Mabel Dahiana Roldán-Tabares<sup>1,a</sup>, Mateo Uribe-Ramírez<sup>1,a</sup>

1. Estudiante de Medicina.
  2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

### CORRESPONDENCIA

Mateo Uribe Ramírez  
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-0580-8503>  
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)  
E-mail: [mateo.uribe@upb.edu.co](mailto:mateo.uribe@upb.edu.co)

### CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 27 de junio de 2023.

ACEPTADO: 23 de febrero de 2024.

### RESUMEN

La anemia durante el embarazo se presenta con una prevalencia mundial de hasta el 42% y contribuye al 23% de las causas indirectas de muerte materna en los países en desarrollo. Esta patología está definida como una concentración de hemoglobina <11 g/dL o hematocrito <33%, lo cual compromete el transporte de oxígeno a los tejidos, causando alteraciones fetales como restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), aborto, entre otras. Por lo cual es fundamental prevenirlas, diagnosticarlas tempranamente y tratarlas de forma adecuada. Entre las anemias más comunes en gestantes están las anemias nutricionales y la anemia dilucional. Las anemias carenciales son prevalentes en países en vía de desarrollo y puede presentarse anemia por pérdidas, principalmente secundaria a hemorragia posparto y a preeclampsia.

**Palabras clave:** Embarazo abdominal, anemia ferropénica, desnutrición, preeclampsia.

### ABSTRACT

Anemia during pregnancy has a worldwide prevalence of up to 42% and contributes to 23% of the indirect causes of maternal death in developing countries. This pathology is defined as a hemoglobin concentration <11 g/dL or hematocrit <33%, which compromises the transport of oxygen to the tissues, causing fetal alterations such as intrauterine growth restriction (IUGR), miscarriage, among others. Therefore, it is essential to prevent them, diagnose them early and treat them adequately. Among the most common anemias in pregnant women are nutritional anemias and dilutional anemia. Deficiency anemias are prevalent in developing countries and anemia can occur due to losses, mainly secondary to postpartum hemorrhage and preeclampsia.

**Key words:** Pregnancy, anemia, iron deficiency, malnutrition, pre-eclampsia.

Thowinson-Hernández MC, Martínez-Sánchez LM, Carvajal-Alzate M, Coronado-Magalhaes G, Ospina-Jiménez MC, Roldán-Tabares MD, Uribe-Ramírez M. Principales causas de anemia en el embarazo y enfoque diagnóstico en preeclampsia. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):57-66.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define anemia como aquel trastorno sanguíneo que se caracteriza por una reducción en la concentración de hemoglobina (Hb) o en la concentración total de eritrocitos que compromete el transporte de oxígeno a los tejidos periféricos.<sup>1</sup> Este tipo de alteraciones son especialmente importantes en la población gestante ya que, al disminuir el aporte de oxígeno y por tanto la perfusión tisular, el organismo es incapaz de satisfacer los requerimientos nutricionales, lo que conlleva a alteraciones fetales que van desde restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) hasta el aborto, o alteraciones maternas como infecciones, trastornos hipertensivos del embarazo o complicaciones en el puerperio.<sup>2</sup>

Para evitar las complicaciones que se asocian a la anemia y para facilitar el diagnóstico en las embarazadas, la OMS ha establecido como punto de corte 11 g/dl. Así pues, toda mujer embarazada con valores de Hb por debajo de este límite se considera con anemia y se debe reclasificar en leve, moderada o severa según el rango en el que se encuentre.<sup>1</sup> Sin embargo, como se comentó anteriormente, la anemia también se puede clasificar según el conteo de eritrocitos, que para esta población se define con un hematocrito por debajo a 33%.<sup>2</sup>

Es importante recordar que, durante la gestación, la concentración de Hb cae haciéndose más marcada en el segundo trimestre y repeniéndose hacia el tercer trimestre, lo que explica los valores menores para definir anemia con respecto a la población general.<sup>3</sup> Este fenómeno se da debido a que a nivel hemodinámico la progesterona y los estrógenos inducen la producción endotelial de óxido nítrico, generando vasodilatación y por tanto un descenso en la resistencia vascular periférica.<sup>3</sup> Al disminuir esta resistencia, ocurre un aumento del volumen plasmático circulante que supera el aumento de la eritropoyetina durante la gestación, lo que en consecuencia lleva a una anemia dilucional que no puede ser compensada de forma adecuada.<sup>4</sup>

Adicionalmente, los requerimientos de hierro y ácido fólico aumentan en el embarazo, debido a que se tiene que asegurar un aporte adecuado que garantice el desarrollo fetal sin que se comprometan las necesidades maternas, por lo que, al presentarse un déficit de micronutrientes esenciales en las gestantes, el riesgo de presentar anemia ferropénica y las consecuencias asociadas es mucho mayor.<sup>5</sup>

Por lo anterior, es vital dilucidar las posibles causas y consecuencias asociadas a la anemia durante la gestación, de manera que el personal médico y el equipo tratante cuenten con las herramientas adecuadas para diagnosticar y tratar oportunamente a esta población en riesgo, sin caer en errores por cambios que fisiológicamente se pueden explicar.<sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La anemia gestacional es considerada un problema de salud pública a nivel mundial, ya que las alteraciones en los niveles de hemoglobina se han asociado con altas incidencias de problemas perinatales como neonatos de bajo peso, partos prematuros, y en general, mayor morbilidad tanto materna como fetal.<sup>4,6</sup> Incluso estudios han demostrado que la anemia durante el embarazo contribuye al 23% de las causas indirectas de muerte materna en los países en desarrollo.<sup>7</sup>

Se estima que 1.620 millones de personas padecen anemia, de las cuales las poblaciones más vulnerables son las gestantes y los niños entre 6 y 59 meses de edad.<sup>4</sup> La OMS reporta una prevalencia mundial de anemia en las mujeres embarazadas de hasta el 42% lo que representa 32 millones de mujeres embarazadas.<sup>4,8-10</sup> Durante el embarazo la anemia por deficiencia de hierro representa el 75% en los países subdesarrollados, a causa de hábitos alimenticios inadecuados y falta de diagnóstico.<sup>8</sup> Las variaciones en las prevalencias regionales y mundiales de anemia durante el embarazo reflejan el estado socioeconómico y las deficiencias nutricionales asociadas por ejemplo entre las mujeres afroamericanas, la prevalencia de anemia durante el embarazo es del 27%, que es significativamente mayor que entre las mujeres blancas no hispanas (7%).<sup>11</sup>

La anemia en el tercer trimestre de embarazo es un indicador de la salud reproductiva en mujeres de bajos recursos, y representa una prevalencia del 48,5% en afroamericanas, seguidas por un 30,1% en latinas y un 27,5% en europeas.<sup>5,8</sup>

La anemia ha sido considerada en varios estudios como un factor de riesgo para el desarrollo de trastorno hipertensivos durante el embarazo, reportando que las mujeres con anemia severa tenían 3,6 veces más riesgo de preeclampsia que las mujeres sin anemia.<sup>12,13</sup> La preeclampsia tiene una incidencia a nivel mundial de 7,5%, la variación entre poblaciones está determinada principalmente por dos factores: la distribución de la edad de las mujeres embarazadas y el número de primigestas.<sup>14</sup>

Entre tanto, estudios han reportado que la anemia y la hemorragia postparto están relacionadas con el 43% de las muertes maternas en África y Asia, además la anemia aumenta el riesgo de hemorragia postparto.<sup>15</sup> En el 90% de los estudios han demostrado que existe relación causal entre atonía uterina como causa de hemorragia postparto y la anemia severa.<sup>15</sup>

## ETIOLOGÍA

La anemia durante el embarazo es una entidad multifactorial, cuyas causas suelen encontrarse en la literatura divididas en cuatro categorías: deficiencias nutricionales, hemólisis y síntesis

anormal de hemoglobina, pérdida de sangre, absorción y metabolismo defectuoso del hierro y condiciones crónicas.<sup>16</sup> Debido a que su etiología es tan diversa, en ocasiones es complejo definir claramente cuál es la causa primaria de la anemia; sin embargo, las más comunes son las anemias nutricionales, tales como aquellas por deficiencia de hierro, anemia por deficiencia de folato y la anemia dilucional que ocurre de manera secundaria a los cambios fisiológicos que se presentan durante el embarazo como el aumento del volumen plasmático en relación con la masa de glóbulos rojos, reflejándose en una disminución moderada de la concentración de hemoglobina.<sup>16,17</sup>

La anemia por deficiencia de hierro es la segunda causa más común de anemia en el embarazo después de la anemia fisiológica, está a su vez se da por distintas causas, como una dieta carente en hierro, hemorragias, intervalos cortos entre embarazos y la menstruación.<sup>18</sup> Adicionalmente a medida que avanza la gestación aumentan los requerimientos de hierro para que se dé un adecuado crecimiento feto-placentario y para una correcta producción de glóbulos rojos fetales.<sup>18</sup> Puesto que una de las principales causas de anemia son las carenciales, algunos datos que pueden facilitar la sospecha clínica de la etiología primaria a la hora de enfrentarse a una paciente embarazada con anemia, son factores psicosociales como el estrato socioeconómico, la educación, embarazos adolescentes, ausencia o inicio tardío de control prenatal, multiparidad y la edad gestacional.<sup>19</sup> Estas anemias por carencias nutricionales, son especialmente prevalentes en países en vía de desarrollo; es decir, que para el contexto en cual se desenvuelven los profesionales de salud en Latinoamérica y por lo tanto en Colombia, es fundamental conocer esta entidad, diagnosticarla y tratarla.<sup>20</sup>

Otras causas comunes son las anemias por deficiencia de vitaminas A, C y algunas otras pertenecientes al complejo B; por infecciones parasitarias como aquellas por helmintos que afectan el sistema gastrointestinal, malaria y enfermedades crónicas.<sup>19</sup> Existen etiologías que, si bien son menos frecuentes, es importante mencionarlas porque pueden influir negativamente en la salud tanto del feto como de la madre; algunas de estas son: anemia aplásica, hemolítica, por talasemia y anemia de células falciformes.<sup>21</sup>

### HEMORRAGIA POSTPARTO

La hemorragia postparto ha sido definida clásicamente como como una pérdida de más de 500 ml después de un parto vaginal o más de 1000 ml después de una cesárea. Sin embargo, la *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG), en el año 2017 define hemorragia postparto como toda pérdida de sangre acumulada mayor de 1000ml o toda pérdida de sangre asociada a signos o síntomas de inestabilidad hemodinámica como lo es la taquicardia o la hipotensión, siempre y cuando esta pérdida ocurra dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento (inclu-

yendo pérdidas intrapartos), independiente de la vía del parto.<sup>22</sup> Adicionalmente, la ACOG ha definido algunos otros criterios como cualquier pérdida que una disminución del hematocrito mayor al 10%; sin embargo, este parámetro es poco usado por la necesidad de tener que esperar un examen de laboratorio para dar un diagnóstico.<sup>23</sup>

La hemorragia posparto es considerada la principal causa de mortalidad en embarazadas a nivel mundial con un estimado de 14.000 muertes anuales en los Estados Unidos y también trae importantes consideraciones en cuanto a morbilidad materna se refiere.<sup>23</sup> La incidencia de esta complicación es del 4% al 6% alrededor del mundo, pero se estima que puede variar de acuerdo a los criterios que se utilicen para su diagnóstico.<sup>23</sup> Además, se ha demostrado que la recurrencia de las hemorragias postparto es mayor en cada embarazo que tenga la mujer si tiene un antecedente de esta complicación en el primer embarazo, siendo del 14% en el segundo embarazo y del 21% en el tercer embarazo.<sup>23</sup>

La causa más importante de hemorragia postparto es la atonía uterina (70%-80%), seguida de tejido placentario retenido, trauma del tracto genital y problemas en la coagulación.<sup>22</sup> Sin embargo, se ha demostrado que muchos otros factores que influyen en estas patologías son las inducciones de la labor del parto, el uso de oxitocina, partos prolongados o cualquier entidad que predisponga a una sobre distensión uterina como los embarazos múltiples, polihidramnios y la macrosomía fetal.<sup>23</sup> Otras causas que se pueden resaltar son las iatrogénicas como el uso de fórceps, las episiotomías y en general los partos instrumentados, además de una notable predisposición a la hemorragia en las embarazadas que tienen alguna disfunción hepática.<sup>23</sup> Hay que tener en cuenta que el 20% de las hemorragias postparto pueden ocurrir sin necesidad de que exista un factor de riesgo.<sup>24</sup>

En cuanto a la prevención de la hemorragia posparto, la estrategia más usada es el manejo activo del tercer estadio del trabajo de parto (AMTSL, por sus siglas en inglés). Esta estrategia consta de tres pasos simples:

- Uso de oxitocina luego del alumbramiento del hombro anterior, para favorecer el tono uterino, que como se mencionó anteriormente es una de las principales causas identificadas en hemorragia postparto. Se administran 10 unidades de oxitocina intramuscular o se diluyen esas mismas 10 unidades en solución salina para pasar por vía intravenosa.
- Realizar masaje uterino después del parto.
- Por último, realizar la maniobra de Brandt-Andrews, es decir, realizar una tracción controlada del cordón umbilical para el alumbramiento de la placenta.<sup>24</sup>

Se ha observado que la estrategia AMTSL disminuye la probabilidad de tener hemoglobinas por debajo de 9 mg/dl después del

parto, así como el riesgo de placenta retenida, de ahí su amplia recomendación de ser usada en todos los centros de salud que atienden partos.<sup>24</sup>

Los niveles de hemoglobina preparto comparados con los niveles postparto pueden ayudar magnificar el impacto fisiológico del parto y de las pérdidas sanguíneas postparto, y se ha observado en varios estudios que en las pérdidas por encima de 1500 ml hay una mayor correlación con anemia postparto, la cual causa una mayor morbilidad materna.<sup>25</sup> En algunos estudios se ha encontrado que la hemoglobina en el postparto cae entre los valores de anemia moderada (hemoglobina < 10 gr/dl) cuando las maternas tienen unas pérdidas sanguíneas alrededor de los 1100 ml, mientras que la anemia severa suele ser infrecuente en pérdidas sanguíneas por debajo de 1600 ml, además de que las pérdidas mayores a 1000 ml pueden generar caídas de la hemoglobina por encima de los 2 gr/dl, mientras que en otros estudios han encontrado que las pacientes que tienen un tipo de sangre O pueden llegar a tener pérdidas sanguíneas postparto de hasta 2-4 gr/dl de hemoglobina, sin llegar a valores críticos que sugieran anemia grave.<sup>25,26</sup>

Se estima que solo el 1%-3% de las pacientes con hemorragias entre 500-990 ml pueden tener anemia grave (hemoglobina < 7 gr/dl) en las cuales ésta indicada la transfusión de sangre, además de que las condiciones de salud de base maternas y la presencia de anemia preparto deben considerarse como factores que agravan el cuadro clínico, sin embargo, se ha observado que realmente las pérdidas mayores de 1000 ml son aquellas que producen la mayor caída de la hemoglobina causando anemias severas y en algunos casos anemias graves.<sup>25</sup>

## ANEMIA EN PRECLAMPSIA

*The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) afirma que los trastornos hipertensivos asociados al embarazo (THAE) son una de las principales causas de morbimortalidad materna y perinatal en el mundo, de manera que en América Latina el 26% de las muertes maternas son causadas por este tipo de trastornos.<sup>27,28</sup> El espectro es amplio e incluye hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia y preeclampsia superpuesta.<sup>29</sup> Esta última es un trastorno grave que complica el 2%-8% de los embarazos a nivel mundial y se caracteriza por el desarrollo concomitante de hipertensión arterial y proteinuria que ocurre después de la semana 20 de gestación.<sup>30</sup>

Para el diagnóstico de hipertensión arterial se utilizan presiones arteriales sistólicas mayores de 140 mmHg o diastólicas mayores de 90 mmHg en dos ocasiones, con mínimo cuatro horas de diferencia entre cada toma. Por otro lado, para el diagnóstico de proteinuria se usa la proteinuria en orina de 24 horas (debe ser mayor de 0,3 gr) o una relación proteinuria/creatinuria mayor de 0,3 mg.<sup>30</sup> También se ha hecho uso de tiras reactivas para sospe-

char esta entidad, por lo que la presencia de 2+ o más en la tira reactiva es altamente sugestiva de proteinuria; sin embargo, este método no es tan recomendado y por tanto sus resultados deben ser corroborado con otras pruebas como las ya mencionadas.<sup>29</sup>

En ausencia de proteinuria, el diagnóstico de preeclampsia es un poco más complicado; sin embargo factores indicativos de gravedad que hacen diagnóstico son: presión arterial sistólica mayor 160 mmHg o diastólica mayor de 110 mmHg en dos ocasiones, trombocitopenia (recuento plaquetario menor de 100.000 por microlitro), aumento dos veces del límite superior de lo normal de las enzimas hepáticas (es indicativo de disfunción hepática), dolor persistente en epigastrio que no mejora con medicación (habla de daño hepático), concentración sérica de creatinina mayor de 1,1 mg/dL o el doble de la concentración sérica usual, edema pulmonar y trastornos cerebrales o visuales de nueva aparición.<sup>31</sup> Todas estas características son importantes porque al tratarse de una microangiopatía, hallazgos como los anteriormente mencionados van a hablar de daño tisular importante y por tanto alertan al médico tratante para actuar más prontamente y darle prioridad a este tipo de pacientes.<sup>31</sup>

Ahora bien, para comprender un poco cómo se genera la anemia en la preeclampsia es importante conocer sobre la fisiopatología de esta enfermedad.<sup>30</sup> Así pues, aunque la etiología es desconocida se han hecho algunos acercamientos que tratan de explicar este fenómeno: durante el desarrollo placentario las arterias espirales, que son las encargadas de suministrar la sangre al feto, deben sufrir un proceso de remodelación que le permita a las mismas asegurar una adecuada perfusión fetal incluso en situaciones de estrés, por lo que estas arterias deben convertirse en vasos de alta capacitancia y poca resistencia, lo cual es posible gracias a la migración que hace el citotrofoblasto hacia la capa muscular de dichas arterias.<sup>32,33</sup> En la preeclampsia, estos procesos de remodelación no ocurren de manera exitosa, lo que conlleva a que estos vasos respondan más fácilmente a sustancias vasopresoras endógenas y por tanto sean vasos estenóticos que, al no dilatar adecuadamente, generan una perfusión placentaria deficiente con hipoxia y estrés oxidativo subsecuente.<sup>29</sup>

A nivel renal, ocurre edema endotelial y disrupción del endotelio fenestrado en el podocito. Estas alteraciones microscópicas permiten que macromoléculas como las proteínas puedan atravesar esta barrera y por tanto aparezcan en la orina como un indicativo de daño en este sitio. La pérdida de proteínas a nivel sérico junto con las altas presiones arteriales genera que grandes cantidades de líquido plasmático se dirijan hacia el espacio extracelular. Esta redistribución lleva a que la concentración de eritrocitos dentro del vaso sea mayor, pero no por una producción aumentada de los mismos, sino por pérdida de líquido, que en últimas hemoconcentra a las pacientes.<sup>34</sup> De esta manera, un médico puede verse enfrentado ante una paciente con anemia y preeclampsia

concomitante que por la fisiopatología de su enfermedad puede tener valores de Hb y hematocrito completamente normales, aun cuando su condición real es completamente diferente a la expresada por las pruebas de laboratorio.<sup>31</sup>

Como generalmente se menciona en la literatura, las mujeres embarazadas son pacientes que tienden a tener una anemia dilucional por el aumento desproporcionado que hay en el volumen plasmático, con respecto al aumento de la masa eritrocitaria. Esta situación lleva a que los médicos tengan en mente valores de hemoglobina para clasificar anemia mucho más bajos de lo esperado en la población general.<sup>35</sup> Sin embargo, cuando una paciente tiene preeclampsia, el reto diagnóstico es mucho mayor ya que, aunque los valores de hemoglobina y hematocrito pueden estar normales en las pruebas de laboratorio, variables como las plaquetas pueden verse afectadas. Así pues, los valores plaquetarios toman un puesto importante para el clínico, ya que las pacientes con preeclampsia tienden a tener trombocitopenia, lo que las hace susceptibles a sangrados importantes que, aunque inicialmente puede no tener signos y síntomas llamativos, posteriormente pueden anemizar a las pacientes y comprometer la vida, en los casos en los que la enfermedad no es tratada de manera precoz.<sup>31</sup>

Finalmente, otra de las causas de anemia en pacientes con preeclampsia, que a la vez es la complicación más temida, es el síndrome HELLP.<sup>29</sup> Ocurre en el 10% a 20% de las pacientes con preeclampsia-eclampsia y consiste en una complicación multisistémica del embarazo en la que se cumple la triada de hemólisis microangiopática (detectada por LDH mayores o iguales de 600U/l), elevación de enzimas hepáticas (AST y ALT mayor o igual a >70 IU/L) y disminución del conteo de plaquetas (menor o igual a 100.000/uL).<sup>29</sup> Aunque su fisiopatología es desconocida, se cree que la hemólisis se da por el daño celular que causan los depósitos de fibrina, los cuales son generados por la injuria endotelial; estos depósitos llevan a ruptura de los glóbulos rojos por contacto con el área comprometida. De esta forma, la hemólisis generada, junto con la trombocitopenia son variables que también hacen susceptibles a estas pacientes de sangrados clínicamente importantes, tanto en durante la gestación como en el post parto; de ahí la importancia de detectar a tiempo estas patologías.<sup>36</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La anemia en las embarazadas es una condición sumamente frecuente y se ha asociado a desenlaces que pueden la morbimortalidad de la madre y el feto, como lo son los partos pretérminos, alteraciones y deterioro fetal, muerte materna y/o fetal, y preeclampsia.<sup>37-38</sup>

Existen muchos tipos de anemia, sin embargo, en el embarazo la más frecuente es la anemia por deficiencia de hierro o ferropénica que suele presentarse en el 75% de los casos debido a que al au-

mentar la cantidad de glóbulos rojos aumentan los requerimientos de hierro.<sup>40</sup> Los síntomas más comunes que presentan las mujeres embarazadas con anemia ferropénica van desde la letargia (45% a 50%), fatiga (44%) cefalea (63%) y disnea, mientras que otros síntomas que se pueden presentar son el vértigo, alteraciones dermatológicas como la alopecia, y escasas veces un síncope. Sin embargo, se ha asociado a otros desenlaces potencialmente graves tanto para la madre como para el feto como la depresión postparto, partos pretérminos, bajo peso al nacer, incapacidad para lactar o fallos en la lactancia, y muerte perinatal.<sup>40</sup>

Algunos factores de riesgo para este tipo específico de anemia son las dietas ricas en alimentos que disminuyen la absorción del hierro, dietas pobres en hierro o en alimentos que favorecen la absorción del hierro, enfermedades gastrointestinales, menorragia y embarazos consecutivos con poco intervalo de tiempo de diferencia.<sup>39</sup>

El segundo tipo de anemia más común en el embarazo es la anemia megaloblástica, por deficiencia de folatos o de vitamina B12. Los síntomas de una anemia por deficiencia de folatos son la fatiga, cefalea, letargia, glositis y piel áspera, mientras que los síntomas referidos cuando hay deficiencia de vitamina B12 son similares a los anteriores, acompañados de déficit neurológico secundario al daño del cordón posterior de la médula espinal.<sup>39</sup>

Otros tipos de anemia menos frecuentes en el embarazo son la anemia sideroblástica que puede ser adquirida (principalmente cuando hay malignidades hematológicas) o hereditaria, y se manifiesta principalmente con la presencia de sideroblastos anillados en sangre periférica; la anemia hemolítica autoinmune cuyo origen puede ser idiopático o secundario a algunas enfermedades autoinmunes como el lupus, malignidades hematológicas o algunas infecciones como la mononucleosis, y se ha reportado que el embarazo puede inducir este tipo de anemia, así como algún tipo de hemólisis en el feto entre el primer y segundo mes de vida luego de que la madre padeciera anemia hemolítica autoinmune.<sup>39</sup>

### DIAGNÓSTICO

Inicialmente es fundamental realizar una buena historia clínica, completa anamnesis que incluya antecedentes, consumo de fármacos, patologías reumatológicas, cirugías, entre otros; y un examen físico completo.<sup>41</sup>

Para el diagnóstico de anemia gestacional se deben realizar mediciones de Hb, hematocrito (Hto) e índices eritrocitarios como Volumen Corpuscular Medio (VCM), Hb corpuscular media (HCM), concentración de Hb corpuscular media (CHCM), extendido de sangre periférica y la medición de la concentración sérica de hierro o concentración sérica de ferritina.<sup>42</sup> Adicionalmente las pacientes pueden estar sintomáticas, presentando debilidad,

fatiga, palidez, disnea, palpitaciones y taquicardia.<sup>42</sup> En casos en los que los niveles de ferritina son normales, pero hay presencia de hipocromía, microcitosis, o reducción del VCM se orienta hacia el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. La proteína C reactiva es una medida alternativa de la inflamación, un nivel de ferritina normal o elevada con proteína C reactiva normal debe hacer pensar en otras causas de anemia, tales como hemoglobinopatías.<sup>43</sup>

Los valores para establecer el diagnóstico de anemia ferropénica son hematocrito menor de 33%, VCM menor de 79 fL (fentolitros) o concentración sérica de ferritina inferior a 20 ng/ml y un valor de transferrina menor de 25%, porcentaje de fijación de hierro mayor a 380 µg/100 ml o índice de saturación menor a 20%.<sup>42-44</sup>

Respecto a los marcadores bioquímicos el porcentaje de saturación de la transferrina se calcula como la relación entre el hierro sérico total y la capacidad de fijación, multiplicada por cien. Se considera que hay eritropoyesis deficiente en hierro cuando el hierro sérico de la madre está por debajo de 60 µg/d y el porcentaje de saturación de la transferrina inferior a 15%. Se diagnostica anemia por deficiencia de hierro cuando el hierro sérico está por debajo de 40 µg/dL, el porcentaje de saturación de la transferrina inferior a 15%.<sup>44</sup>

La anemia megaloblástica por su parte es el resultado de un trastorno madurativo de los precursores eritroides y mieloides, que genera una hematopoyesis ineficaz y cuyas causas más frecuentes son el déficit de vitamina B12 y ácido fólico; durante el embarazo es casi siempre el resultado de la deficiencia de ácido fólico.<sup>43</sup> Esta anemia se caracteriza por neutrófilos hipersegmentados y eritrocitos macrocíticos y ovalocitos que sugieren el diagnóstico, que puede ser confirmado por la medición de folato sérico intraeritrocitario.<sup>43-45</sup>

Por otro lado, la sospecha de una anemia hemolítica adquirida durante el embarazo requiere una cuidadosa evaluación de la historia clínica, bioquímica, serológica y estudio diagnóstico hematológico.<sup>46</sup> El hemograma completo y morfología del extendido de sangre periférica pueden proporcionar información que puede guiar las decisiones sobre el manejo de la paciente, se deben identificar de manera precisa los esferocitos, esquistocitos, microesferocitos que tienen un papel vital en la determinación del origen de la hemólisis.<sup>46,47</sup>

Como se menciona más arriba la anemia ha sido considerada como un factor de riesgo para el desarrollo de trastorno hipertensivos durante el embarazo, en este caso la anemia hemolítica microangiopática característica del Síndrome de HELLP es una anemia hemolítica con prueba de Coombs directo negativo y presencia de esquistocitos, además de otros hallazgos de laboratorio compatibles con hemólisis como anemia, hemoglobina libre, lactato

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos.<sup>48</sup>

Hemólisis intravascular en el extendido de sangre periférica	Fragmentación globular, por la destrucción eritrocítica microangiopática
Bilirrubinas totales	> 2 mg/dl
Deshidrogenasa láctica	> 600 UI
Haptoglobinas séricas	Disminuidas
Hemoglobina libre	Aumentada
Aminotransferasas	> 70 UI
Trombocitopenia	< 100.000/mm <sup>3</sup>

deshidrogenasa elevada e hiperbilirrubinemia directa o no conjugada. En el extendido de sangre periférica además de presentar formas eritrocitarias anormales como los esquistocitos, también se pueden observar células en lágrima, fenómeno de Roleaux y eritrocitos fragmentados (Tabla 1).<sup>47</sup>

## TRATAMIENTO

La anemia por deficiencia de hierro (AIF) es una de las formas más frecuente de anemia en mujeres embarazadas como ya fue mencionado anteriormente.<sup>49</sup> Esto se debe a que las necesidades fisiológicas de hierro aumentan en las gestantes aproximadamente 4 mg por día, valor que puede aumentar a medida que avanza la gestación. Su absorción depende de la cantidad de hierro consumido en la dieta, su biodisponibilidad y los requisitos fisiológicos.<sup>50</sup> De ahí la importancia de un buen asesoramiento dietético, puesto a que una dieta correcta puede mejorar la ingesta y la absorción de hierro. Sin embargo, aún con estos cambios la cantidad de hierro ingerida sigue siendo insuficiente para los requerimientos durante la gestación, siendo necesaria la suplementación oral.<sup>51</sup> La AIF se previene de manera eficaz mediante el consumo de 30mg a 40 mg de suplementos orales de hierro ferroso desde el comienzo del embarazo hasta el parto.<sup>50</sup>

En la literatura se plantea que existe una falta de consenso sobre el diagnóstico y el tratamiento de la AIF durante el embarazo.<sup>52</sup> Puesto a que los marcadores bioquímicos para de niveles séricos de hierro pueden verse alterados por los cambios fisiológicos que ocurren durante la gestación mencionada ya anteriormente.<sup>53</sup> Crispin *et al*, tras un estudio retrospectivo plantea que la medición de ferritina sérica es más eficiente para identificar las pacientes que se benefician que tratamiento con hierro durante la gestación en comparación con las mediciones seriadas de hemoglobina.<sup>52</sup> Achebe y Gafter-Gvili, proponen un algoritmo donde recomiendan el uso de hierro oral en el primer trimestre y hierro intravenoso más tarde; también plantean que el tratamiento con hierro oral se debe continuar por al menos dos a tres meses hasta seis semanas

posparto aun así la paciente ya haya alcanzado los valores normales, esto con el fin de reponer las reservas de hierro.<sup>53</sup>

El tratamiento de la AIF es la administración de hierro en dosis más altas de las que se encuentran en las vitaminas prenatales sin embargo la posología y la vía de administración se define según el trimestre de gestación, la severidad de la anemia, la tolerancia de la vía oral y la respuesta al tratamiento según los niveles de niveles de hemoglobina y / o ferritina.<sup>51</sup> El tratamiento ferroso por vía oral se prefiere en mujeres con AIF leve a moderada con una Hb de 9,0-10,5 g/dL que toleran vía oral, y se encuentran en el primer trimestre de gestación.<sup>54</sup> En estos casos el hierro oral usado con más frecuencia es el sulfato ferroso por su economía y eficacia; en cuanto a la dosis diaria se establece que 60mg a 120 mg diarios pueden corregir la mayoría de anemias leves a moderadas,<sup>54</sup> y su uso concomitante de vitamina C puede contribuir con su absorción; sin embargo 70% de los pacientes que consumen sulfato ferroso presentan efectos adversos gastrointestinales como gastritis, náuseas o estreñimiento que pueden interferir en la adherencia al tratamiento, en estos casos el hierro polimaltoso es una buena alternativa.<sup>55</sup> Otra estrategia es la dosificación de sulfato ferroso en días alternos, existe evidencia de presentar mejor absorción y tolerancia.<sup>56</sup> En caso de no existir adherencia al tratamiento oral a pesar de aplicar las estrategias para mejorar la tolerabilidad se puede considerar el cambio a hierro intravenoso siempre y cuando las pacientes se encuentren en el segundo o tercer trimestre.<sup>51</sup>

El tratamiento intravenoso se reserva para pacientes que no toleran el hierro por vía oral o tienen una absorción inadecuada de este lo que se observa en la no modificación de los niveles de Hb, también está indicado en pacientes con anemia severa con hemoglobina de 8-10 gr/dL a partir del segundo trimestre.<sup>51-53</sup> Existen diferentes formas de hierro intravenoso, la mayoría son eficaces y seguras sin embargo no se recomiendan en mujeres embarazadas las preparaciones de gluconato férrico que contengan alcohol bencílico como conservante puesto a que es dañino para el feto.<sup>57</sup> La carboximaltosa férrica (CMF) se ha evaluado en diversos estudios como tratamiento de la AIF en el embarazo;<sup>58</sup> Mishra *et al*, en un estudio prospectivo concluyeron que la CMF fue segura y eficaz en mujeres embarazadas con anemia ferropénica tras administrar CMF intravenosa a 108 mujeres embarazadas con AIF.<sup>59</sup> Froessler *et al* en otro estudio observacional analizaron los datos de 863 mujeres embarazadas con AIF tratadas con CMF y concluyeron que este tratamiento corrige la deficiencia de hierro en diferentes grados de severidad de la anemia ferropénica de manera eficaz y segura, y no causa hemoconcentración.<sup>58</sup> El hierro dextrano de bajo peso molecular, hierro sacarosa y el hierro isomaltosa también han demostrado ser seguros y eficaces en el tratamiento de AIF en el embarazo, mejorando parámetros hematológicos sin evidencia de eventos adversos importantes, ni de ser superior una presentación sobre la otra.<sup>60</sup>

Debido a que la anemia por deficiencia de ácido fólico es una etiología bastante prevalente, por lo que es fundamental conocer su prevención y tratamiento.<sup>61</sup> Mantener los niveles óptimos de ácido fólico durante el embarazo es necesario para evitar las complicaciones durante el mismo, ya que su déficit está relacionado con defectos del tubo neural que incluyen la espina bífida, anencefalia y encefalocele, condiciones que producen discapacidad de por vida y muerte prematura.<sup>62</sup> Para su prevención, se recomienda dietas ricas en vegetales como las acelgas, espinaca, aguacate y coles, frutas como la naranja, frutos secos como las nueces y carne como el hígado de res; para alcanzar los 400 ug de ácido fólico recomendados antes del embarazo y durante el primer trimestre.<sup>63-64</sup> Además de la corrección de ácido fólico se debe medir los niveles de vitamina B12, pues es usual que ambos déficits coexistan y esta última también se debe reponer. y examinar si existe una causa que explique los niveles bajos de folatos, ya que es fundamental corregirla.<sup>65</sup> Se recomienda ajustar la dieta con alimentos que tengan alto contenido de ácido fólico, los cuales ya se mencionaron anteriormente y el tratamiento con suplementos farmacológicos de ácido fólico oral de 1-5 mg/día.<sup>65-66</sup> Esta terapia se administra de uno a cuatro meses si la causa es reversible, sin olvidar, mantener hábitos alimenticios adecuados que cubran las demandas de ácido fólico.<sup>64-67</sup> Por último, la administración intravenosa, se reserva en los casos de que las personas no toleren la vía oral, en casos de anemia grave o sintomática que requiera una corrección inmediata.<sup>68-70</sup>

### CONCLUSIONES

En conclusión, la anemia en las mujeres gestantes es una patología muy frecuente con tasas de prevalencia mundiales estimadas hasta en un 40%, considerándose así un verdadero problema de salud pública. La morbimortalidad tanto para la madre como para el feto son de mucha importancia y en la labor de prevención y tratamiento oportuno radica la diferencia entre desenlaces potencialmente graves durante y después del embarazo, con una salud integral y de calidad para el binomio madre e hijo. Esta patología suele tener un desenlace favorable cuando se da un tratamiento adecuado durante la época del embarazo, logrando suplementar según el tipo de anemia los nutrientes necesarios o tratando la causa subyacente de la misma, y siempre es importante identificar de manera temprana cuáles son los factores de riesgos presente en la embarazada que pueden favorecer el desarrollo de la anemia, de esta manera el personal de la salud actúa de manera oportuna.

### REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. OMS: Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad, Ginebra, 2011, [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf).
2. Franklin EH, Lilian SO. Anemia en el embarazo, un problema de

- salud que puede prevenirse. *Medicas UIS*. 2013; 26(3): 45-50.
3. Botero J, Henao G, Júbiz A, Londoño JG, Echavarría LG. Adaptación materna y cambios fisiológicos durante la gestación. En *Obstetricia y ginecología texto integrado*. CIB. 2015; 9.
  4. González GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? *Rev. peru. ginecol. obstet.* 2019; 65(4): 489-502. DOI: 10.31403/rpgo.v65i2210.
  5. Lee AI, Okam MM. Anemia in pregnancy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(2):241-vii. DOI: 10.1016/j.hoc.2011.02.001.
  6. Gaitán-González MJ, Echeverría-Arjonilla JC, Vargas-García C, Camal-Ugarte S, González-Camarena R. Valores de hemoglobina en mujeres embarazadas residentes en zonas de altitud media. *Salud Publica Mex* 2013; 55:379-386.
  7. Black RE, Victora CG, Walker SP, Bhutta Z, Christian P, Onis M, *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet.* 2013;382(9890):427-451. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60937-X.
  8. Espitia F, Orozco L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. *Méd. UIS.* 2013;26(3):45-50.
  9. Stephen G, Mgongo M, Hussein Hashim T, Katanga J, Stray-Pedersen B, Msuya SE. Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia.* 2018; 2018:1846280. DOI: 10.1155/2018/1846280.
  10. Gorelik B, López L, Roussos A, Tonietti M. Impacto de la anemia por deficiencia de hierro en la salud materno-fetal. *Actualización en Nutrición.* 2018;19(4):127-32.
  11. Mohamed MA, Ahmad T, Macri C, Aly H. Racial disparities in maternal hemoglobin concentrations and pregnancy outcomes. *J Perinat Med.* 2012; 40(2):141-149. DOI:10.1515/jpm.2011.137.
  12. Rohilla M, Raveendran A, Dhaliwal LK, Chopra S. Severe anaemia in pregnancy: a tertiary hospital experience from northern India. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(7):694-6. DOI: 10.3109/01443615.2010.509821.
  13. Ali AA, Rayis DA, Abdallah TM, Elbashir MI, Adam I. Severe anaemia is associated with a higher risk for preeclampsia and poor perinatal outcomes in Kassala hospital, eastern Sudan. *BMC Res Notes.* 2011; 4:311. DOI: 10.1186/1756-0500-4-311.
  14. Carrillo-Esper R, Rosales-Gutiérrez A. Anemia hemolítica microangiopática no inmune en preeclampsia-eclampsia. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2015; 22(1):42-43.
  15. Frass KA. Postpartum hemorrhage is related to the hemoglobin levels at labor: Observational study. *Alexandria Med J.* 2015; 51(4):333-337. DOI: 10.1016/j.ajme.2014.12.002.
  16. Sifakis S, Pharmakides G. Anemia in pregnancy. *Ann N Y Acad Sci.* 2000; 900:125-136. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06223.x.
  17. Haas S, Ghossein-Doha C, van Kuijk SM, van Drongelen J, Spaanderman ME. Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49(2):177-187. DOI: 10.1002/uog.17360.
  18. Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000; 72(1 Suppl):257S-264S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
  19. Tulu BD, Atomssa EM, Mengist HM. Determinants of anemia among pregnant women attending antenatal care in Horo Guduru Wollega Zone, West Ethiopia: Unmatched case-control study. *PLoS One.* 2019; 14(10): e0224514. DOI: 10.1371/journal.pone.0224514.
  20. Williams MD, Wheby MS. Anemia in pregnancy. *Med Clin North Am.* 1992; 76(3):631-647. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30344-3.
  21. Goonewardene M, Shehata M, Hamad A. Anaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26(1):3-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010.
  22. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol A.* 2017; 130(4):168.
  23. Oyelese Y, Ananth CV. Postpartum hemorrhage: epidemiology, risk factors, and causes. *Clin Obstet Gynecol.* 2010;53(1):147-156. DOI:10.1097/GRF.0b013e3181cc406d.
  24. Evensen A, Anderson JM, Fontaine P. Postpartum Hemorrhage: Prevention and Treatment. *Am Fam Physician.* 2017;95(7):442-449.
  25. Anger H, Durocher J, Dabash R, Winikoff B. How well do postpartum blood loss and common definitions of postpartum hemorrhage correlate with postpartum anemia and fall in hemoglobin?. *PLoS One.* 2019; 14(8):e0221216. DOI: 10.1371/journal.pone.0221216.
  26. Ali-Saleh M, Lavie O, Abramov Y. Evaluation of blood type as a potential risk factor for early postpartum hemorrhage. *PLoS One.* 2019;14(4):e0214840. Published 2019. DOI: 10.1371/journal.pone.0214840.
  27. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG: Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol A.* 2013; 122(5):1122-1131.
  28. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol A.* 2020, <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2020/06/gestational-hypertension-and-preeclampsia>. [Citado 18/08/2020]; 222.
  29. Pereira-Calvo J, Pereira-Rodríguez, Quirós-Figueroa L. Actualización en preeclampsia. *Rev.med.sinerg.* 2020; 5(1):e340. DOI: 10.31434/rms.v5i1.340
  30. Steegers E, Von Dadelszen P, J-Duvekot J, Pijnenborg R. Preeclampsia. *The Lancet.* 2010; 376(9741):631-644. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60279-6.
  31. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). ACOG: Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol A.* 2013; 122(5):1122-1131.
  32. Zhou Y, Damsky CH, Chiu K, Roberts JM, Fisher SJ. Preeclampsia is associated with abnormal expression of adhesion molecules by invasive cytotrophoblasts. *J Clin Invest.* 1993; 91(3):950-960. DOI: 10.1172/JCI116316.
  33. Meekins JW, Pijnenborg R, Hanssens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet*

- Gynaecol. 1994; 101(8):669-674. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1994.tb13182.x.
34. Gómez-Carbajal L.M. Actualización en la fisiopatología de la preeclampsia: update. Rev. peru. ginecol. obstet. 2014; 60(4): 321-332.
  35. González GF, Olavegoya P. Fisiopatología de la anemia durante el embarazo: ¿anemia o hemodilución? Rev. peru. ginecol. obstet. 2019; 65(4):489-502. DOI: 10.31403/rpgo.v65i2210.
  36. Bracamonte-Peniche J, López-Bolio V, Mendicuti-Carrillo M.J, Ponce-Puerto J, Sanabrais-López M, Mendez-Dominguez N. Características clínicas y fisiológicas del síndrome de Hellp. Revista Biomédica. 2018; 29(2):33-38. DOI: 10.32776/revbiomed.v29i2.612.
  37. Lin L, Wei Y, Zhu W *et al.* Prevalence, risk factors and associated adverse pregnancy outcomes of anaemia in Chinese pregnant women: a multicentre retrospective study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018; 18(111):1-7. DOI: 10.1186/s12884-018-1739-8
  38. Ribot B, Ruiz-Díez F, Abajo S, March G, Fargas F, Arija V. Prevalence of anaemia, risk of haemoconcentration and risk factors during the three trimesters of pregnancy. Nutr Hosp. 2018; 35(1):123-130. DOI:10.20960/nh.1045.
  39. Horowitz KM, Ingardia CJ, Borgida AF. Anemia in pregnancy. Clin Lab Med. 2013;33(2):281-291. DOI: 10.1016/j.cll.2013.03.016.
  40. Lopez A, Cacoub P, Macdougall I.C, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. Lancet. 2016; 387(10021):907-916. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60865-0.
  41. Lopez D, Arteaga CF, González IC, Montero JB. Consideraciones generales para estudiar el síndrome anémico. Revisión descriptiva. Arch med (Manizales). 2021; 21(1):en prensa. DOI:10.30554/archmed.21.1.3659.2021.
  42. Espitia F, Orozco L. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. Méd. UIS. 2013; 26(3):45-50.
  43. Bergmann R, Richter R, Bergmann K, Dudenhausen J. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2010; 150(2):126-3.
  44. Parra B, Restrepo S, Manjarrés L, Mancilla L. Indicadores bioquímicos del hierro materno en el tercer trimestre de la gestación y su relación con la antropometría materna y el peso al nacer. Iatreia. 2009; 22(1):16-26.
  45. Espitia De La Hoz Franklin, Orozco Santiago Lilian. Anemia en el embarazo, un problema de salud que puede prevenirse. Medicas UIS. 2013; 26(3):45-50.
  46. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali FG, Di Bona E, Fattizzo B, *et al.* Sustained response to low-dose rituximab in idiopathic autoimmune hemolytic anemia. Eur J Haematol. 2013; 91: 546-51.
  47. Carrillo-Esper R, Rosales-Gutiérrez A. Anemia hemolítica microangiopática no inmune en preeclampsia-eclampsia. Rev Invest Med Sur Mex. 2015; 22(1):42-43.
  48. Díaz M, Briones-Garduño J, Meneses-Calderón J, Moreno-Santillán A. Microangiopatía trombótica y hemólisis intravascular en hipertensión por embarazo. La mentira del síndrome de HELLP. Cir Ciruj 2006;74:211-15.
  49. Kilpatrick S, Kitahara S. Anemia and Pregnancy. En: Resnik R, Lockwood C, Moore T, *et al*, editors. Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice. Vol 8. ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p. 991-1006.
  50. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. Ann Hematol. 2008; 87(12):949-959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
  51. Pavord S, Daru J, Prasannan N, *et al.* UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020; 188(6):819-830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
  52. Crispin P, Stephens B, McArthur E, Sethna F. First trimester ferritin screening for pre-delivery anemia as a patient blood management strategy. Transfus Apher Sci. 2019;58(1):50-57. DOI: 10.1016/j.transci.2018.11.009.
  53. Achebe MM, Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. Blood. 2017; 129(8):940-949. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246.
  54. Montoya Romero Jde J, Castelazo Morales E, Valerio Castro E, *et al.* Opinión de un grupo de expertos en diagnóstico y tratamiento de la anemia en la mujer embarazada [Review by expert group in the diagnosis and treatment of anemia in pregnant women. Federación Mexicana de Colegios de Obstetricia y Ginecología]. Ginecol Obstet Mex. 2012; 80(9):563-580.
  55. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2015; 10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
  56. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, *et al.* Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017; 4(11):e524-e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
  57. Hiller JL, Benda GI, Rahatzad M, *et al.* Benzyl alcohol toxicity: impact on mortality and intraventricular hemorrhage among very low birth weight infants. Pediatrics. 1986; 77(4):500-506.
  58. Froessler B, Collingwood J, Hodyl NA, Dekker G. Intravenous ferric carboxymaltose for anaemia in pregnancy. BMC Pregnancy Childbirth. 2014; 14:115. DOI: 10.1186/1471-2393-14-115.
  59. Mishra V, Gandhi K, Roy P, Hokabaj S, Shah KN. Role of Intravenous Ferric Carboxy-maltose in Pregnant Women with Iron Deficiency Anaemia. J Nepal Health Res Coun. 2017; 15(2):96-99. Published 2017. DOI: 10.3126/jnhrc.v15i2.18158.
  60. Ayub R, Tariq N, Adil MM, Iqbal M, Junaid A, Jafery T. Efficacy and safety of total dose infusion of low molecular weight iron dextran in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. J Coll Physicians Surg Pak. 2008; 18(7):424-427.
  61. Rai RK, Fawzi WW, Barik A, Chowdhury A. The burden of iron-deficiency anaemia among women in India: how have iron and folic acid interventions fared. WHO South East Asia J Public Health. 2018; 7(1):18-23. DOI: 10.4103/2224-3151.228423.
  62. Koirala S, Pokharel S. Assessing the Level of Knowledge in the

- Preconceptional Use of Folic Acid Supplement among Primigravida Women. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2018; 16(64):306-310.
63. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD y Lee-Yang. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *CJournal of the American Medical Association* 2001; 285(23):2981-2986.
  64. R. de Paz y F. Hernández-Navarro. Recomendaciones terapéuticas Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico. *Nutr Hosp*. 2006;21(1):113-9.
  65. Devalia V, Hamilton MS, Molloy AM; British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and treatment of cobalamin and folate disorders. *Br J Haematol*. 2014; 166(4):496-513. DOI: 10.1111/bjh.12959.
  66. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med*. 2015; 372(19):1832-1843. DOI: 10.1056/NEJMra1401038.
  67. Auerbach M, Deloughery T. Single-dose intravenous iron for iron deficiency: a new paradigm. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):57-66. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.5.
  68. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J; FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med*. 2017; 45(4):443-453. DOI: 10.1515/jpm-2016-0050.
  69. Röhrig G, Steinmetz T, Stein J, *et al.* Wirksamkeit und Verträglichkeit einer intravenösen Eisentherapie bei geriatrischen Patienten mit Anämie. Gepoolte Daten aus drei nicht-interventionellen Studien [Efficacy and tolerability of ferric carboxymaltose in geriatric patients with anemia. Data from three non-interventional studies]. *MMW Fortschr Med*. 2014; 156 Suppl 2:48-53.
  70. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs*. 2009;69(6):739-756. DOI: 10.2165/00003495-200969060-00007.