



MECANISMOS SUBYACENTES DE LAS ALTERACIONES BIOQUÍMICAS, GENÉTICAS Y MOLECULARES EN PACIENTES CON ANEMIA

UNDERLYING MECHANISMS OF BIOCHEMICAL, GENETIC AND MOLECULAR ALTERATIONS IN PATIENTS WITH ANEMIA

Merchán Villafuerte Karina Maricela ¹

¹ Docente de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8059-7518>. Correo: karina.merchan@unesum.edu.ec

Jaime Mora Vicente Augusto ²

² Docente de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0723-4507>. Correo: vicente.jaime@unesum.edu.ec

Delvalle Lucio Amir Antonio ^{3*}

³ Egresado de Laboratorio Clínico en la Universidad Estatal del Sur de Manabí, Ecuador. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8355-1235>. Correo: delvalle-amir5363@unesum.edu.ec

* Autor para correspondencia: delvalle-amir5363@unesum.edu.ec

Resumen

La anemia por deficiencia de hierro afectó al 42% de los pacientes alrededor del mundo y datos sobre la magnitud del problema y los factores que pueden influir en la prevalencia de esta enfermedad son carentes y comunes en países en desarrollo. Por ello el objetivo de esta investigación fue evaluar los mecanismos subyacentes de las alteraciones bioquímicas, genéticas y moleculares en pacientes con anemia. Se realizó un estudio documental que incluyó artículos publicados en revistas indexadas durante el periodo 2019-2024. Los resultados permitieron observar que la mutación del gen Tmprss6 estuvo presente en todos los casos con anemia por deficiencia de hierro siendo este el principal contribuyente genético para la aparición de la enfermedad. Las alteraciones bioquímicas en pacientes con anemia por deficiencia de hierro fueron proteína C reactiva, protoporfirina-IX e Interleucina-6. También se observó la eficacia del receptor soluble de transferrina, el índice receptor soluble de transferrina/log ferritina, la ferritina y la hemoglobina reticulocitaria



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro. Así se concluyó que la mutación del gen Tmprss6 fue indicativo de anemia por deficiencia de hierro y que para el diagnóstico correcto se deben utilizar múltiples biomarcadores.

Palabras clave: bioquímica; hematología; genética; mutación

Abstract

Iron deficiency anemia affects 42% of children worldwide, particularly in developing countries. Data on the magnitude of the problem and the factors influencing its prevalence are lacking. This research aimed to evaluate the underlying biochemical, genetic, and molecular mechanisms in patients with anemia. A bibliographic study was conducted, including articles published in indexed journals from 2019 to 2024. The articles were sourced from PubMed, SciELO, Springer, Google Scholar, ELSEVIER, BVS, Dialnet, WHO, and PAHO databases, using AND and OR operators for the search. The results showed that the mutation of the Tmprss6 gene was present in all cases of iron deficiency anemia, identifying it as the primary genetic contributor to the disease. Biochemical alterations in patients with iron deficiency anemia included C-reactive protein, protoporphyrin-IX, and Interleukin-6. The study also observed the efficacy of soluble transferrin receptor, soluble transferrin receptor index/log ferritin, ferritin, and reticulocyte hemoglobin for diagnosing iron deficiency anemia. In conclusion, the Tmprss6 gene mutation is indicative of iron deficiency anemia. For an accurate diagnosis, both the biochemical alterations and the use of multiple biomarkers must be considered.

Keywords: Biochemistry; hematology; genetics; mutation.

Fecha de recibido: 25/04/2024

Fecha de aceptado: 18/06/2024

Fecha de publicado: 25/06/2024

Introducción

La anemia es una condición médica que se caracteriza por una disminución en la cantidad de glóbulos rojos (1), según la Organización Mundial de la Salud (OMS) los valores normales de hemoglobina (Hb) deben ser menores de 11 g/dL para ser considerada como anemia (2). Esta patología es uno de los problemas de salud más preocupantes en todo el mundo (1) (3). Una afección que complica significativamente la calidad de vida de las personas y se ha convertido en una carga sustancial para los sistemas de atención médica (4). En general, la anemia puede ser el resultado de varias alteraciones tanto genéticas, bioquímicas, como moleculares, siendo una de las causas más frecuentes la deficiencia de hierro, común en niños pequeños, debido a los grandes requerimientos de hierro necesarios para su rápido crecimiento y desarrollo (5) (6), que afecta a países desarrollados como a aquellos en vías de desarrollo (7) (8) (9).



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



De acuerdo con la OMS, la anemia afecta al 33% de las mujeres, al 40% de las mujeres gestantes y al 42% de los niños a nivel mundial. En los últimos años, la preocupación por esta enfermedad ha aumentado debido a la importancia de abordarla de manera efectiva (10). El alcance del problema y los factores que podrían afectar la incidencia no están claros, y la enfermedad prevalece en países en desarrollo como la India, donde su prevalencia varía de 3,1 a 73,5 (11).

América Latina también está preocupada por la salud pública a nivel regional, ya que varios países enfrentan altas tasas de anemia por deficiencia de hierro en diversos grupos demográficos (2). En estudios realizados en países latinoamericanos la prevalencia global de anemia por ejemplo en Colombia es de 11% (12), en Perú es de 86% (13) y en Argentina es del 50,6% (14).

A nivel nacional, la anemia sigue siendo un problema de salud relevante, especialmente en poblaciones vulnerables como niños y mujeres embarazadas (15). La prevalencia de anemia registradas en ciudades del Ecuador durante los últimos 5 años como Cuenca es de 23,96% (16), en Cotacachi es de 29,34% (17), En Ibarra es 32,6% (18) y en Portoviejo es del 50% (19).

Por consecuente a la problemática a nivel local, la cual indica que la anemia es muy prevalente en el país oscilando entre el 30% hasta el 50%, la investigación propone abordar esta problemática desde una perspectiva integral, explorando los mecanismos moleculares y genéticos que se alteran y causan anemia. Además, se analizarán las alteraciones bioquímicas que caracterizan a esta anemia. El estudio también tiene como objetivo identificar biomarcadores moleculares y genéticos de utilidad clínica que puedan facilitar el diagnóstico temprano y el seguimiento efectivo de la anemia por deficiencia de hierro.

El aporte de esta investigación es más que posible sobre todo en el primer y segundo nivel de salud, ya que al descubrir los mecanismos bioquímicos, moleculares y genéticos que están relacionados a la aparición de anemia, permite el desarrollo de nuevas estrategias de prevención y tratamiento de esta afección. Además, es un paso para la ampliación de conocimiento de esta problemática que adolece de información significativa.

Cabe mencionar que dicho estudio está directamente articulado con el proyecto “Caracterización nutricional, antropométrica, bioquímica, inmunológica y hematológica de la población de parroquias urbanas y rurales de la Zona Sur de Manabí”. Asimismo, se busca responder a la pregunta ¿Cuáles son los mecanismos subyacentes de las alteraciones bioquímicas, genéticas y moleculares en pacientes con anemia? Esta investigación es de vital importancia, ya que proporcionará una visión holística de esta afección, permitiendo la implementación de estrategias de prevención y tratamientos más precisos y efectivos en América Latina y, en particular, en Ecuador.

Materiales y métodos

Diseño y tipo de estudio

Estudio de diseño documental de tipo descriptivo.

Estrategia de búsqueda

La presente investigación se llevará mediante una revisión de la bibliografía documentada publicados en revistas indexadas y repositorios en el caso del marco teórico. Se usarán las bases de datos de PubMed, SciELO, Springer, Google Scholar, ELSEVIER, BVS, Dialnet, OMS, OPS, como fuentes secundarias para



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



encontrar dichos documentos. Estos deberán estar publicados dentro de la fecha estimada, sin restricción de idiomas.

Criterios de inclusión

- Para la investigación teórica se utilizarán artículos originales, de revisión, tesis, casos clínicos, metaanálisis, así como reportes oficiales de entes sanitarios de la OMS, OPS y MSP, publicados durante el periodo 2015-2024, sin restricción de idiomas.
- Para la búsqueda de resultados se incluirán artículos originales, de revisión, casos clínicos, metaanálisis, así como reportes oficiales de entes sanitarios de la OMS, OPS y MSP, publicados durante el periodo 2019-2024, sin restricción de idiomas.

Criterios de exclusión

- Se excluirán aquellos artículos no relacionados con la investigación, cuyo año de publicación sea inferior al indicado para el estudio, páginas web de fuentes no oficiales y estudios realizados en otros organismos biológicos diferentes al humano.

Proceso de recolección de datos

Se realizará una búsqueda avanzada durante el periodo 2015-2024 para la base teórica y 2019-2024 en la búsqueda de resultados para cumplir con los objetivos. Se utilizarán con las palabras clave genética, causas, anemia, mutación, polimorfismo. También se utilizarán los boléanos AND, OR y NOT para facilitar la búsqueda de información relacionada con la temática investigada. Para la recopilación de resultados se realizará una base de datos en Excel de los artículos seleccionados para una mejor comprensión y análisis, además de obtener resultados adecuados y favorables a la investigación.

Consideraciones éticas

Esta investigación cumple con los acuerdos de ética en investigación y manejo de información confidencial, tanto nacional como internacional, respetando los derechos de autor, realizándose una adecuada aplicación de las citas y de la información de acuerdo con normas Vancouver.

Resultados y discusión

El objetivo de esta investigación fue evaluar los mecanismos subyacentes de las alteraciones bioquímicas, genéticas y moleculares en pacientes con anemia, para lo cual se llevó a cabo un estudio documental. Los investigadores se sumergieron en una revisión exhaustiva de publicaciones científicas, artículos de revistas, tesis y documentos clínicos que abordaban diversas formas de anemia, incluyendo la anemia ferropénica, la anemia megaloblástica y la anemia de enfermedades crónicas. Se examinaron detenidamente los parámetros bioquímicos, como los niveles de hemoglobina, hierro y vitaminas, así como los cambios genéticos que podrían predisponer a pacientes a desarrollarla. Además, se exploraron los mecanismos moleculares implicados en la síntesis de hemoglobina y los factores inflamatorios que afectaban la producción de glóbulos rojos. A través de esta meticulosa recopilación de información, los investigadores lograron identificar relaciones complejas entre las distintas alteraciones y sus consecuencias en el estado de salud de los pacientes, contribuyendo así a un mejor entendimiento de la anemia y sus implicaciones clínicas.



Esta obra está bajo una licencia *Creative Commons* de tipo (CC-BY-NC-SA).

Sociedad Ecuatoriana de Investigación Científica. E-mail: revistabiosana@gmail.com



Tabla 1. Mecanismos moleculares y genéticos que contribuyen al desarrollo de la anemia por deficiencia de hierro

Autor/Ref.	Año	País	Tipo de estudio	Muestra	Resultados
Najla H. y col. (20)	2019	Sudan	Estudio de casos y controles	100 casos y 100 controles	Hubo una relación estadísticamente significativa entre Genotipos del polimorfismo TMPRSS6 y riesgo de anemia por deficiencia de hierro
Shinta y col. (21)	2019	Indonesia	Estudio longitudinal descriptivo	121	Las regresiones lineales múltiples mostraron que TMPRSS6 disminuyó la ferritina sérica (SF) en 4,50 g/l por copia del alelo menor (A) de rs855791 y en 5,00 µg/l por copia del alelo menor (G) de rs4820268.
Simone y col. (22)	2020	Taiwán	Estudio longitudinal descriptivo	296	Las mujeres con el polimorfismo TMPRSS6 muestran una homeostasis del hierro alterada que afecta la absorción oral del hierro y puede aumentar su riesgo de deficiencia de hierro
Osama M. y col. (23)	2021	Arabia Saudita	Estudio de casos y controles	58 casos y 50 controles	TMPRSS6 se asocia significativamente con un mayor riesgo de anemia por deficiencia de hierro
Urbaszek y col. (24)	2021	Polonia	Estudio transversal	106	Hubo una tendencia hacia una mayor proporción de mutación en el alelo T en pacientes con anemia por deficiencia de hierro en el momento del diagnóstico que en aquellos sin anemia por deficiencia de hierro (40 % frente a 34,6 %, respectivamente)
Munawar y col. (25)	2021	Pakistán	Estudio de casos y controles	113 casos 136 controles	El polimorfismo TMPRSS6 se asocia significativamente con la patogénesis de anemia por deficiencia de hierro
Lamiaa. y col. (26)	2021	Arabia Saudita	Estudio de casos y controles	32 ADH 32 ADHRH 34 controles	En ausencia de TMPRSS6, los niveles elevados de hepcidina degradan la ferroproteína intestinal e interfieren con la absorción normal de hierro. El nivel medio de ARN de TMPRSS6 fue menor en los pacientes con ADH y en los pacientes con IRIDA en comparación con el grupo de control.
Pandey y col. (27)	2022	India	Estudio de casos y controles	140 casos 140 controles	Los niveles séricos de ferritina y hemoglobina también estaban elevados en mutantes TMPRSS6. Los niveles de proteína C reactiva (PCR) y los niveles de velocidad de sedimentación globular (ESR) disminuyeron en los genotipos mutantes. La mutación





					TMPRSS6 se asocia con síntomas de anemia por deficiencia de hierro menos graves.
Sawsan y col. (28)	2023	Irán	Estudio de casos y controles	50 casos y 50 controles	Los resultados mostraron que la frecuencia del genotipo TT del polimorfismo TMPRSS6 fue mayor en pacientes con ADH.
Maryam Zare y col. (29)	2023	Irán	Estudio de casos y controles	100 casos y 100 controles	había tres genotipos heterocigotos (GA), homocigotos salvajes (GG) y homocigotos mutados (AA) para TMPRSS6 y este polimorfismo se asoció significativamente con la anemia por deficiencia de hierro

En la tabla 1, la investigación revela una asociación significativa entre varios polimorfismos del gen TMPRSS6 y el riesgo de ADH en distintas poblaciones. Los estudios en Sudan, Arabia Saudita y Pakistán destacan la relevancia de los polimorfismos TMPRSS6 en la predisposición a la ADH. Los análisis longitudinales realizados en Taiwán y Arabia Saudita enfatizan la influencia del polimorfismo TMPRSS6 en la homeostasis del hierro y la absorción oral, especialmente en mujeres. Asimismo, los estudios en Indonesia y Polonia sugieren la implicación de TMPRSS6 y la mutación en el alelo T, respectivamente. La investigación en India revela que los genotipos mutantes TMPRSS6 se asocian con síntomas menos graves de ADH, indicando una posible variabilidad en la presentación clínica. Además, los estudios en Irán resaltan la relevancia de genotipos específicos, como el TT del polimorfismo TMPRSS6, en la manifestación de la ADH.

Tabla 2. Alteraciones bioquímicas en pacientes con anemia por deficiencia de hierro.

Autor/ref.	Año	País	Metodología	Muestra	Resultados
Camaschella Clara (30)	2019	Italia	Estudio documental	S/R	Protoporfirina sérica de zinc se eleva
Mantadakis y col. (31)	2020	Grecia	Estudio documental	S/R	Bajo nivel de hierro sérico Bajo nivel de ferritina sérica Disminución de la saturación de transferrina Elevado nivel de receptores solubles de transferrina sérica (stfr) Elevado nivel de protoporfirina sérica de zinc (znpp) Bajo nivel de hepcidina-25 sérica
Galetti y col. (32)	2021	Suiza	Estudio transversal	1058	Los pacientes con ADH presentaron alteraciones hematológicas, pero no bioquímicas
Benson y col. (33)	2021	Ucrania	Estudio documental	S/R	Proteína C reactiva elevada
Kumar y col. (34)	2022	USA	Estudio documental	S/R	Ferritina y Proteína C reactiva elevada
Moscheo y col. (35)	2022	Italia	Estudio documental	S/R	Hepcidina reducida





El y col. (36)	2022	Egipto	Estudio documental	S/R	IL-6 elevada Ferroportina disminuida
McWilliams y col. (37)	2022	Canadá	Estudio documental	S/R	Ninguno de los pacientes con ADH tenía una PCR elevada
June y col. (38)	2023	Indonesia	Estudio documental	S/R	IL-6 elevada Ferroportina disminuida
Toalombo y col. (39)	2023	Ecuador	Estudio documental	S/R	Disminución de la ferritina sérica

La tabla 2 resume los artículos incluidos sobre las alteraciones bioquímicas que se presentan en la ADH. Tenemos a la proteína C reactiva que en ciertos casos se eleva en la ADH. La IL-6 se eleva en presencia de un bajo nivel de hierro. Los valores protoporfirina sérica de zinc aumenta en la ADH. Otros parámetros alterados son un bajo nivel de hierro sérico, un bajo nivel de ferritina sérica, una disminución de la saturación de transferrina, un elevado nivel de receptores solubles de transferrina sérica (sTfR) y un bajo nivel de hepcidina.

Tabla 3. Biomarcadores moleculares y genéticos.

Autor/ref.	Año	País	Estudio	n	Biomarcador	Punto de corte	Sensibilidad/especificidad
Petkova y col. (40)	2019	Bulgaria	Estudio transversal	103	sTfR	>1,35 mg/L	82,1%/80,9%
Batchelor y col. (41)	2020	Estados Unidos	Estudio documental	S/R	Ferritina	<200ng/dl:	41%/100%
						<500 ng/dl:	81%/27%
					TSAT	<20%	63%/80%
					sTfR	>1,5 mg/L	81%/71%
Krawiec y Pac-Kozuchowska (42)	2020	Polonia	Estudio transversal	75	sTfR/log ferritina	>0,646	98%/63%
					sTfR	>1.022 µg/L	82%/67%
					Transferrina	>247 mg/dL	78%/64%
Cappellini y col. (43)	2020	Italia/Reino Unido/Líbano	Estudio documental	S/R	Ferritina	<30 µg/L	92%/98%
					sTfR	No disponible	86%/ 75%
Fiorentini y col. (44)	2020	Argentina	Estudio transversal	213	ReT-He	<28 pg	79,6%/95,7%
						<28,5 pg	88,9%/87,2%
						<29,9 pg	94,4%/83%
Becerra y col. (45)	2022	España	Estudio documental	S/R	Ferritina	< 30 µg/L	92%/98%





Manso Germán (46)	2022	España	Estudio descriptivo	732	Ferritina	<30 µg/L	92%/98%
Rendón y Arana (47)	2024	Argentina	Estudio documental	S/R	ReT-He	≥90%	33,8-100%/50,4- 100%

La tabla 3 reúne los artículos para evaluar los marcadores moleculares y genéticos de diagnóstico para la anemia por déficit de hierro. Se observa que la prueba del receptor soluble de la transferrina (sTfR) Tiene una sensibilidad entre el 81 y 82% y una especificidad de 67 y 81%. La transferrina presentó una sensibilidad de 78% y especificidad de 64%. Ferritina presentó una sensibilidad entre 41-92% y especificidad de 27-100%. Hemoglobina reticulocitaria arroja una sensibilidad de 34-100% y especificidad de 50-100%. Por último, la saturación de transferrina (TSAT) obtuvo una sensibilidad de 63% y especificidad de 80%.

Discusión

De acuerdo con los mecanismos moleculares y genéticos que contribuyen al desarrollo de ADH, en el estudio se observó que el polimorfismo del gen TMPRSS6 provoca en la mayoría de pacientes una anemia por deficiencia de hierro. En acuerdo con Sharma y col (2023), quien en su estudio también indicó que el polimorfismo TMPRSS6 tiene una relación estrecha con la anemia por deficiencia de hierro (48). Otro hallazgo de la investigación fue que la ausencia de este gen provoca niveles elevados de hepcidina que degradan la ferroproteína intestinal e interfieren con la absorción normal de hierro.

Entre los resultados se encontró una divergencia en relación con la ferritina sérica, ya que 2 estudios mencionan que el polimorfismo del gen TMPRSS6 disminuye la concentración de este biomarcador y otro estudio indica que el polimorfismo del gen aumenta la concentración de ferritina sérica. El estudio de López (2022), menciona que la alteración de mutación de TMPRSS6 suprime la hepcidina lo que provoca una degradación de la ferritina sérica (49). Por ese motivo el estudio se podrá a favor de que la mutación del gen disminuye la concentración de hepcidina, sin embargo, será más factible realizar estudios enfocados en esta controversia.

En referencia a las alteraciones bioquímicas en pacientes con anemia por deficiencia de hierro, se encontró que la protoporfirina sérica de zinc (ZnPP) y la hepcidina disminuyen en esta patología. Además, el estudio resalta que la proteína C reactiva puede ser una de las alteraciones clínicas determinantes para el diagnóstico de ADH. En concordancia, el estudio de Varea y col. (2023) indicó que aquellos pacientes con ADH presentaban un valor de PCR >5 mg/L (50). También se observó que la protoporfirina-IX se eleva en el déficit de hierro, en acuerdo con Gutiérrez y col (2023), que en su estudio observaron que el 44.4% de los pacientes con deficiencia de hierro presentaron una protoporfirina-IX elevada (51).

Otra alteración presente fue el aumento de IL-6 que ocasiona un déficit de hierro por lo que posiblemente este elevada en pacientes con ADH. Chávez y col. (2023), corroboran este argumento ya que indican que la IL-6 esta elevada en algunos pacientes que presentan anemias. El aumento de IL-6 ocurre debido a que aumenta la transcripción génica de la hepcidina y disminuye la expresión génica de la ferroportina y, por lo tanto, disminuye la absorción.

De acuerdo con los biomarcadores para el diagnóstico de ADH. sTfR tuvo mayor sensibilidad y especificidad (82,1%/80,9%) cuando presentó un punto de corte <1,35 mg/L, mientras tanto el índice sTfR/log ferritina





presento una sensibilidad superior (98%). La ferritina fue mucho más sensible (92%) con un punto de corte < 30 µg/L y tuvo mucha más especificidad (100%) cuando presentó un punto de corte de <200ng/dl. La hemoglobina reticulocitaria tuvo mayor sensibilidad (94,4%) con un punto de corte de <29,9 pg y mayor especificidad (95,7%) con un punto de corte de <28 pg. Todos los biomarcadores presentados resultan ser muy efectivos para el correcto diagnóstico de ADH, sin embargo, cabe mencionar que todos estos biomarcadores en conjunto podrían arrojar resultados mucho más confiables.

En concordancia con lo acotado Juan De Dios y Erazo (2021) indican que varios de los parámetros son muy eficaces para el diagnóstico de ADH, pero que su sensibilidad y especificidad aumentan cuando se utilizan múltiples biomarcadores a la vez (52). Una observación significativa es que hay escasas de información a nivel local siendo esta problemática muy importante, por ese motivo se recomienda que se realicen investigaciones de intervención en nuestro país con el fin de conocer la situación en la que nos encontramos con respecto al inconveniente abordado.

Conclusiones

El polimorfismo del gen TMPRSS6 es uno de los mecanismos genéticos que contribuyen a la aparición de anemia por deficiencia de hierro, esto se debe a que el gen provoca la degradación de hepcidina que causa la disminución de la ferroproteína intestinal e interfieren con la absorción normal de hierro provocando la ADH

La investigación reveló que las alteraciones bioquímicas en pacientes con anemia por deficiencia de hierro (ADH) involucran factores como la Proteína C Reactiva (PCR), la protoporfirina-IX y la interleucina-6 (IL-6). Se subraya la importancia de considerar múltiples marcadores en la evaluación clínica de ADH. Además, se acota que no hubo evidencia significativa sobre la alteración de otros parámetros bioquímicos en esta enfermedad.

La evaluación de varios biomarcadores para el diagnóstico de anemia por deficiencia de hierro (ADH) revela la eficacia de sTfR, el índice sTfR/log ferritina, la ferritina y la hemoglobina reticulocitaria, cada uno con altos valores de sensibilidad y especificidad. No obstante, la combinación de estos biomarcadores podría ofrecer resultados más confiables.

Referencias

1. Martínez-Villegas O, Baptista-González HA. Anemia por deficiencia de hierro en niños: un problema de salud nacional. Revista de Hematología. 2019; 20(2): p. 96-105.
2. Organización Mundial de la Salud. WHO.int. [Online]; 2011. Acceso 27 de Agosto de 2023. Disponible en: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/en/>.
3. Moyano Brito EG, Vintimilla Molina JR, Calderón Guaraca PB, Parra Pérez CdR, Ayora Cambisaca EN, Angamarca Orellana MA. Factores asociados a la anemia en niños ecuatorianos de 1 a 4 años. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 2019; 58(6).
4. Melissa SB, María A, Mora M, Carolina SU, Lilliam MA, Melissa GZ, et al. Deficiencias nutricionales y anemia en niñas y niños preescolares de Costa Rica en el periodo 2014-2016. Poblacion y salud en mesoamerica. 2018; 16(1): p. 77-106.





5. Infanzozzi F, Thumé E, Nedel F. Determinación social en la ocurrencia de anemia ferropénica en niños: una revisión sistemática. *Revista Uruguaya de Enfermería*. 2022; 17(1): p. e2022v17n1a7.
6. Alvarado CS, Yanac-Avila R, Marron-Veria E, Málaga-Zenteno J, Adamkiewicz TV. Avances en el diagnóstico y tratamiento de deficiencia de hierro y anemia ferropénica. In *Anales de la Facultad de Medicina*. 2022; 83(1): p. 65-69.
7. Kanu FA. Anemia Among Pregnant Women Participating in the Special Supplemental Nutrition Program for Women, Infants, and Children—United States, 2008–2018. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. 2022; 71(25): p. 813–819.
8. Pollock RF, Muduma G. A patient-level cost-effectiveness analysis of iron isomaltoside versus ferric carboxymaltose for the treatment of iron deficiency anemia in the United Kingdom. *Journal of Medical Economics*. 2020; 23(7): p. 751-759.
9. Malik VS, Singh M, Pradhan P, Singal K, Agarwal A, Chauhan A, et al. Role of environmental lead in the occurrence of anemia in Indian children: a systematic review and meta-analysis. *Environmental Science and Pollution Research*. 2022; 29(25): p. 37556-37564.
10. Organización Mundial de la Salud. WHO.int. [Online]; 2020. Acceso 27 de Agosto de 2023. Disponible en: <https://www.who.int/es/news/item/20-04-2020-who-guidance-helps-detect-iron-deficiency-and-protect-brain-development>.
11. Chopra S, Meena LP, Chakravarty J, Rai M. Study to evaluate the role of serum LDH in the diagnosis of Megaloblastic. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2019; 10(4): p. 2927-2935.
12. Rincón-Pabón D, González-Santamaría J, Urazán-Hernández Y. Prevalencia y factores sociodemográficos asociados a anemia ferropénica en mujeres gestantes de Colombia. *Nutrición Hospitalaria*. 2019; 36(1): p. 87-95.
13. Castro Bedriñana JI, Chirinos Peinado DM. Prevalencia de anemia infantil y su asociación con factores socioeconómicos y productivos en una comunidad altoandina del Perú. *Revista española de nutrición comunitaria*. 2019; 25(3): p. 1-11.
14. Molina Faveroa N, Rens V. Anemia y déficit de hierro en lactantes de 6 a 12 meses de la ciudad de Necochea: prevalencia y determinantes. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(3): p. 187-192.
15. Ministerio de Salud Pública. Diagnóstico y tratamiento de la anemia en el embarazo. Primera ed. Quito: Dirección Nacional de Normatización; 2014.
16. Román CA, Pardo ML, Cornejo JC, et al. Prevalencia de anemia en niños del proyecto EquiDar de la región de Azuay-Ecuador. *Rev Cubana Pediatr*. 2018; 90(3): p. e360.
17. Tixilima Ayala KA. Prevalencia de desnutrición crónica, anemia y su relación con el consumo de alimentos fuentes de proteína y hierro en niños/as de 3 a 5 años de la comunidad de Imantag, cantón Cotacachi, 2018. *Nutrición y Salud Comunitaria*. Ibarra: Universidad Técnica del Norte, Ciencias de la Salud.
18. Barahona Meneses AD. Factores que inciden en la prevalencia de anemia en niños menores de 3 años que asisten al CNH 10 de Agosto de la parroquia Caranqui, 2016-2017. Tesis de Licenciatura en Enfermería. Ibarra: Universidad Técnica del Norte, Ciencias de la Salud.





19. Macías Intriago MG, Haro Alvarado JI, Veliz Mero NA, Manzo Moreira LE, Intriago Miranda SA, Ganchozo Luzardo LM. Prevalencia de anemia ferropénica y factores de riesgo en niños menores de 5 años atendidos en guarderías de la parroquia Calderón, Manabí. Período 2011. RECIAMUC. 2019; 2(3): p. 630-358.
20. Najla H, Selma E, Tarig A. Relationship between Trans-Membrane Protease Serine 6 Gene Polymorphism (C1795T) and Danger of Iron Deficiency Anemia in Khartoum State-2019. International Journal of Innovative Science and Research Technology. 2019; 4(8): p. 810-813.
21. Shinta D, Asmarinah , Adhiyanto C, Htet MK, y Fahmida U. he Association of TMPRSS6 Gene Polymorphism and Iron Intake with Iron Status among Under-Two-Year-Old Children in Lombok, Indonesia. Nutrients. 2019; 11: p. 878.
22. Buerkli S, Pei S, Hsiao C, Lee T, C Z, Zimmermann B, et al. The TMPRSS6 variant (SNP rs855791) affects iron metabolism and oral iron absorption - a stable iron isotope study in Taiwanese women. Haematologica. 2021; 106(11): p. 2897-2905.
23. Osama M, Oyouni A, Alshehri , Alasmari , Alzahrani , Aljohani S, et al. Association of SNPs within TMPRSS6 and BMP2 genes with iron deficiency status in Saudi Arabia. PLoS ONE. 2021; 16(11): p. e0257895.
24. Urbaszek K, Drabińska N, Szaflarska-Popławska A, y Jarocka-Cyrta E. TMPRSS6 rs855791 Polymorphism Status in Children with Celiac Disease and Anemia. Nutrients. 2021; 13: p. 2782.
25. Munawar L, Syed Hasnain SS, Mariya F, Mizna A, Sidra Y, y Saba R. Role of TMPRSS6 rs855791 (T > C) polymorphism in reproductive age women with iron deficiency anemia from Lahore, Pakistan. Saudi Journal of Biological Sciences. 2021; 28(1): p. 748-753.
26. Lamiaa H. AJ, Woodman A, Heiba NM, Elshazly SA, Khalaf NB, Fathallah DM, et al. Genetic analysis of TMPRSS6 gene in Saudi female patients with iron deficiency anemia. Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy. 2021; 14(1): p. 41-50.
27. Pandey S, Shalini K, Jyoti S, Naresh B, Sudhakar D, Singh BV, et al. Effect of TMPRSS6 rs855791 (T>C) polymorphism on pathophysiology of iron-deficiency anemia. Menoufia Med J. 2022; 35: p. 1314-7.
28. Sawsan HH, Moad E, Hussein N. Role of TMPRSS6 rs855791 (T > C) polymorphism with iron and ferritin in Iraqi adult patients with iron deficiency anemia. BIO Web of Conferences. 2023; 65: p. 6.
29. Zare M, Momeni F, y Houshmand M. Assessing the Association between the rs2111833 and rs2235324 Polymorphisms Of the TMPRSS6 Gene with Iron Deficiency Anemia in the Iranian Population. Cellular and Molecular Research (Iranian Journal of Biology). 2023.
30. Camaschella C. Iron deficiency. Blood. 2019; 133(1): p. 30–39.
31. Mantadakis E, Chatzimichael E, Zikidou P. Iron Deficiency Anemia in Children Residing in High and Low-Income Countries: Risk Factors, Prevention, Diagnosis and Therapy. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020; 12(1): p. e2020041.





32. Galettia V, Nicole US, Sieberb C, Zedera C, Morettia D, Zimmermann yMB. Threshold ferritin and hepcidin concentrations indicating early iron deficiency in young women based on upregulation of iron absorption. *EClinicalMedicine*. 2021; 39: p. 101052.
33. Benson CS, Shah A, Frise CJ, Spiby H, Lax SJ, Murray J, et al. The effect of iron deficiency and anaemia on women's health. *Anaesthesia*. 2021; 76: p. 84-95.
34. Kumar S, Arnipalli S, Mehta P, Carrau S, Ziouzenkova O. Anemia ferropénica: eficacia y limitaciones de las estrategias nutricionales y de mitigación integral. *Nutrientes*. 2022; 4(14): p. 2976.
35. Moscheo C, Licciardello M, Samperi P, La Spina M, Di Cataldo A, Russo G. New Insights into Iron Deficiency Anemia in Children: A Practical Review. *Metabolites*. 2022; 12: p. 289.
36. El Amrousy D, El-Afify D, Elsayy A, Elsheikh M, Donia A, y Nassar M. Lactoferrin for iron-deficiency anemia in children with inflammatory bowel disease: a clinical trial. *Pediatr Res*. 2022; 92(3): p. 762-766.
37. McWilliams S, Singh I, Leung W, Stockler S, & Ipsiroglu OS. Iron deficiency and common neurodevelopmental disorders-A scoping review. *PloS one*. 2022; 17(9): p. e0273819.
38. June D, Konstantin AT, Lumbanradja LA, Aryani A, & Hengky A. Lactoferrin as treatment for iron-deficiency anemia in children: a systematic review. *The Turkish journal of pediatrics*. 2023; 65(4): p. 543-554.
39. Toalombo J, Galora N, Quishpe A, Santafe G. Anemia ferropénica en Ecuador. *Ciencia Ecuador*. 2023; 5(22): p. 1-20.
40. Petkova N, Raynov J, Petrova D, Ramsheva ZP. Diagnostic significance of biomarkers of iron deficiency for anemia in clinical practice. *Folia Med (Plovdiv)*. 2019; 61(2): p. 223-230.
41. Batchelor EK, Kapitsinou P, Pergola PE, Kovesdy CP, & Jalal DI. Iron Deficiency in Chronic Kidney Disease: Updates on Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2020; 31(3): p. 456-468.
42. Krawiec P, Pac-Kozuchowska E. Biomarkers and Hematological Indices in the Diagnosis of Iron Deficiency in Children with Inflammatory Bowel Disease. *Nutrients*. 2020; 12: p. 1358.
43. Cappellini MD, Musallam KM, & Taher AT. Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine*. 2020; 287(2): p. 153-170.
44. Fiorentini L, Paoletti M, García A, García A, Ferreras R, Cerviño F, et al. Consideraciones para el uso del equivalente de hemoglobina reticulocitaria en la práctica diaria. *Hematología*. 2020; 24(1): p. 40-48.
45. Sabrina Mercedes BN, María Alexandra CE, María José GM, Antonia Michelle AS. Anemia ferropénica: detección en el laboratorio clínico, mediante el marcador bioquímico ferritina. *Sapienza*. 2022; 3(8): p. 13-18.
46. Manso GL. Diagnóstico y tratamiento de la anemia ferropénica en la asistencia primaria de España. *Medicina Clínica Práctica*. 2022; 5(4): p. 100329.
47. Rendón J, y Arana M. Hemoglobina reticulocitaria en el diagnóstico precoz de la anemia por deficiencia de hierro. *Revista de Investigación en Salud*. 2024; 7(19): p. 23 - 39.





48. Sharma A, Kumar A, Pradip KS, & Lekha S. The role of TMPRSS6 gene polymorphism in iron resistance iron deficiency anaemia (IRIDA): a systematic review. *Annals of Hematology*. 2023; 2023: p. 1-18.
49. López S. Anemia por deficiencia de hierro en niños: manejo transfusional. *Rev Mex Med Transfus*. 2022; 14: p. s99-s102.
50. Varea A, Liliana D, Fasano María V, Marisa S, Vico A, Azrack María A. Efectividad de la administración de hierro en forma semanal y diaria para la prevención de anemia por deficiencia de hierro en lactantes. *Arch. argent. pediatr*. 2023; 121(4): p. 2-2.
51. Gutiérrez C, López MX, Huerta SF, Andrade GO, Ortiz ME. Estado de nutrición de hierro durante el primer año de vida en niños mexicanos, determinado usando diferentes indicadores. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*. 2023; 73.
52. Juan De Dios Miranda MK, Erazo Villanueva JM. Relación de la hepcidina y los niveles de hierro en niños con anemia: una revisión sistemática. Tesis de grado. Lima, Perú: Universidad María Auxiliadora, Ciencias de la Salud.

