

Iglesias Fernández, Miriam\*; Méndez Sánchez, José Angel\*; Jiménez Martínez, José Luis\*\*

\*Servicio de Hematología

\*\* Servicio de Medicina Interna

<b>1. DEFINICIÓN</b>	
<b>Definición en la práctica</b>	Hb < 13 g/dl en varón adulto Hb < 12 g/dl en mujer adulta <i>no</i> embarazada Hb < 11 g/dl en la mujer adulta embarazada $\downarrow \geq 2$ gr/dl de la cifra de Hb habitual de un paciente, de forma brusca o gradual, incluso aunque se mantenga dentro de los límites normales para su edad y sexo.
<b>Tener en cuenta...</b>	Condiciones medioambientales (ej: mayor altitud, implica valores más elevados de Hb). Variaciones del volumen plasmático: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\uparrow</math> Vol plasmático (hemodilución) en embarazo, hipoalbuminemia, FRA, ICC, esplenomegalia, mieloma múltiple... <math>\rightarrow \downarrow</math>Hb y Hto <math>\rightarrow</math> "Pseudoanemias"</li> <li>• <math>\downarrow</math>Vol plasmático (hemoconcentración) en deshidratación <math>\rightarrow \uparrow</math>Hb y Hto <math>\rightarrow</math> Puede enmascarse una "anemia verdadera".</li> </ul>
<b>2. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA</b>	
Frecuentemente, la anemia es un hallazgo casual en un control analítico, sobre todo si velocidad de instauración es lenta (por desarrollo de mecanismos de adaptación que minimizan la repercusión clínica).	
<b>Síntomas generales</b>	Astenia, calambres musculares, disnea, palpitations, angina, anorexia, alteraciones digestivas, amenorrea, $\downarrow$ libido, cefalea, vértigos, ortostatismo, síncope, acúfenos, irritabilidad, somnolencia, insomnio, etc.
<b>Preguntar en el interrogatorio por:</b> Pérdidas hemáticas (gastrointestinales, ginecológicas, urológicas, etc), ingesta a fármacos (AAS, AINES, Esteroides,...), alcohol, otros tóxicos (UDVP, relacionados actividad laboral - medioambiente), dieta (ej. Vegetariana estricta, anorexia...), estado nutricional (ancianos), infecciones, enfermedades subyacentes (endocrinológicas –hipotiroidismo-, insuficiencia renal, enfermedades inflamatorias crónicas sistémicas, neoplasias,...), antecedentes transfusionales o de tratamiento sustitutivos (Fe) o antecedentes familiares de anemia.	
<b>Signos generales</b>	Palidez mucocutánea, fragilidad de cabello y uñas, taquicardia, soplo sistólico funcional, edemas periféricos, taquipnea, hipotensión
Además de la exploración física habitual, <b>no olvidar:</b> Tacto rectal (Test de sangre oculta en heces, melenas, hemorroides, masas, etc). Búsqueda de signos de enfermedad subyacente que pueda causar anemia (hepatopatía, hipotiroidismo, etc).	
<b>Clínica característica</b>	<i>No específica, pero podría orientar hacia una determinada anemia.</i>  Ictericia $\pm$ Esplenomegalia $\rightarrow$ Anemia hemolítica Alteraciones neurológicas (parestias, ataxia, $\downarrow$ sensibilidad vibratoria) $\rightarrow$ Anemia por déficit de vitB12. Coiloniquia (uñas en cuchara), fragilidad ungueal, fragilidad y caída del cabello, queilitis angular, glositis $\rightarrow$ Anemia ferropénica Lengua roja depapilada $\rightarrow$ Anemias carenciales Deformidades óseas $\rightarrow$ Talasemia mayor Petequias y equimosis $\pm$ fiebre e infecciones por bacilos gram negativo u hongos oportunistas $\rightarrow$ Aplasia medular
<b>3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS</b>	
<b>Pruebas de realización en estudio inicial de una anemia</b>	
<b>Hemograma básico</b>	

Hb y Hto	↓	Confirmación diagnóstica de anemia
<b>Amplitud de distribución de la curva eritrocitaria (ADE o RWD) *</b> Índice aproximado de la anisocitosis (cuanto más elevado >15%, más heterogéneos son los hematíes).		
<b>ADE normal</b>		<i>Talasemia. Aplasia medular. Enfermedades crónicas.</i>
<b>ADE</b>		<i>Ferropenia. Déficit de vitB12 y folatos. Mielodisplasia. Infiltración de la MO</i>
<b>Volumen Corpuscular Medio (VCM) de los hematíes</b>		
		- Anemias megaloblásticas:  <i>Déficit de ácido fólico y/o vitB1.</i> Secundaria a fármacos o citostáticos (metotrexate, aciclovir, azitoprina, zidovudina, hidroxiurea, citarabina, óxido nítrico, etc).
<b>Macrocítica</b> (Aumentado)		- Anemias no megaloblásticas:  <i>Alcoholismo crónico. Hepatopatía crónica. Síndromes mielodisplásicos. Reticulocitosis (secundaria a hemólisis, hemorragia). EPOC. Tabaquismo. Hipotiroidismo (algunos casos). Anemia aplásica (algunos casos). Pseudomacrocitosis (hiperglucemia, hiperleucocitosis, crioaglutininas, hiponatremia, sangre conservada, exceso de EDTA, etc).</i>
<b>Normocítica</b> (Normal)		<i>Enfermedades crónicas (1ª Causa de anemia en el medio hospitalario). Hemolíticas y pérdidas agudas (salvo en fase de reticulocitosis). Aplasia medular. Síndromes mielodisplásicos (SMD). Infiltración medular (metástasis, leucemias, linfomas, sarcoidosis, tuberculosis, etc).</i>
<b>Disminuido</b> (Microcítica)		<i>Anemia ferropénica (1ª Causa de anemia en general). Síndromes talasémico (más frecuente <math>\alpha</math> o <math>\beta</math> talasemia menor). Enfermedades crónicas (30%). Enfermedad sideroblástica. Intoxicaciones por plomo, aluminio (infrecuente). Déficit de cobre (raro)</i>
<b>Otros índices eritocitarios</b>		
↑ CHCM inespecífica, se observa típicamente en la esferocitosis congénita o adquirida. También en otras anemias hemolíticas congénitas (drepanocitos, Hb C, etc).		
<b>Recuento del resto de las series</b> (orientativo para el diagnóstico)		
<i>"Con frecuencia, cuando la anemia se acompaña la alteración de <math>\geq 1</math> serie/s puede orientar hacia una hemopatía primaria, hepatopatía crónica y anemia megaloblástica"</i>		
Leucopenia		Infiltración de MO. Hiperesplenismo. Déficit de vitB12 o de folato.
Leucocitosis		Infección. Enfermedades inflamatorias o otras hemopatías.
Linfopenia		Infección por VIH. Postratamiento con corticoides. Anemia aplásica
Neutropenia		Postquimioterapia. Alcoholismo. Déficit de vitB12 o folatos.
Neutrofilia		Infección bacteriana.
Trombopenia		Anemia aplásica. Síndromes mielodisplásicos. Infiltración de MO. Hiperesplenismo. Déficit de vitB12 o folatos. Sepsis. Alcoholismo. Hepatopatía. Procesos malignos.
Trombocitosis		<b>Ferropenia crónica.</b> Enfermedad mieloproliferativa. Enf. crónica.
Pancitopenia		Anemia aplásica. Síndrome mielodisplásico. Déficit de folato o de vitB12 severos. Hiperesplenismo importante.
<b>Recuento de reticulocitos (necesario para valorar la respuesta medular frente a anemia)</b> <i>Reticulocitos corregidos (%) = Reticulocitos (%) x Hto. Paciente / Hto. Normal*</i> <i>*Hto normal: 45% en V y 40% en M.</i> En la anemia, la cifra de reticulocitos puede estar sobreestimada (dado que el % obtenido procede siempre del referido a una cifra normal de hematíes), por lo que es necesario corregirlos.		

(Disminuidos, <2%)	1)Insuficiencias medulares o alteraciones en las céls madre: Cuantitativas (aplasia medular, eritroblastopenia pura); Cualitativas (SMD, diseritropoyesis congénitas). 2)Por desplazamiento o ocupación. 3)Déficits de factores eritropoyéticos y/o trastornos metabólicos (Hierro, VitB12, Ac. Fólico, Hormonas: EPO, Tiroideas, andrógenos y corticoides).
<b>Anemias Arregenerativas o Hipoproliferativas (Centrales)</b>	
(Aumentados, ≥2%)	1) Anemia posthemorrágica aguda. 2) Anemias hemolíticas corpusculares: Alteraciones de la membrana (esferocitosis hereditaria, HPN), déficits enzimáticos (Déficit de G6PD), alteraciones cualitativas (Síndromes falciformes, etc) y cuantitativas (síndromes talasémicos, etc) de la hemoglobina. 3) Anemias hemolíticas extracorpúsculares: por agentes tóxicos, por agentes infecciosos (paludismo, clostridium perfringens,etc), por causas mecánicas (prótesis valvulares, microangiopatías,etc), por causas inmunes (transfusiones, EFRN, autoanticuerpos fríos o calientes, AH por fármacos, etc), hiperesplenismo.
<b>Anemias Regenerativas (Periféricas)</b>	
<b>Otras pruebas necesarias en el estudio inicial de una anemia (valorar su realización según sospecha clínica o hallazgos en hemograma básico)</b>	
<b>Frotis en sangre periférica</b> (Confirmación de datos hematimétricos, evaluación de todas las series y elementos extrahemopoyéticos)	
Esquistocitos (>3/campo) o hematíes fragmentados	Anemias hemolíticas mecánicas: Disfunción de válvula protésica o microangiopáticas (PTT, SHU, CID).
Dacriocitos o en lágrima	Mielofibrosis idiopática. Mieloptisis (infiltración MO).
Hematíes en rouleaux o en pilas de moneda	Crioaglutininas. Gammapatías monoclonales (mieloma múltiple, etc)
Drepanocitos o en forma de hoz	Anemia falciforme
Esferocitos	Esferocitosis hereditaria. Anemias hemolíticas autoinmunes.
Macrovalocitos	Déficit de vitB12 o/y folatos.
Hipersegmentación de los neutrófilos (pleocariocitos)	Déficit de vitB12 o/y folatos.
Equinocitos o en espuela	Insuficiencia renal (Uremia).
Estomatocitos	Alcoholismo.

Cuerpos de Howell-Jolly	Esplenectomía o hipoesplenismo. Anemia megaloblástica. SDM.
Dianocitos	Talasemia. Esplenectomía. Hepatopatía. Anemia ferropénica.
Policromatófilos	Anemias regenerativas (hemolíticas). Anemia megaloblástica. Aplasia medular
Punteado basófilo	Saturnismo (intoxicación por plomo). Talasemia.
Normoblastos (Células rojas nucleadas)	Hemólisis. Hemorragia aguda. Mieloptisis.
Cuerpos de Heinz	Hemoglobinopatías.
Parásitos intracelulares	Paludismo. Babesiosis.
<b>Examen morfológico de la médula ósea (aspirado o biopsia de MO)</b>	
Anemia no filiada. Bicitopenia o pancitopenia asociada. Blastos en SP. Mielemia o reacción leucoeritroblástica (células inmaduras de una a tres series en SP). Rasgos displásicos en SP.	

Para facilitar una valoración inicial de las anemias, además de los datos aportados hasta el momento que servirán de complemento, nos centraremos en **algoritmos diagnósticos** en base a una clasificación que parte del volumen corpuscular medio (anemias microcíticas, normocíticas y macrocíticas), profundizando más en el abordaje diagnóstico de la anemia más prevalente en el mundo que es la anemia ferropénica.

A continuación, resumiremos brevemente el tratamiento de las anemias carenciales de una manera práctica (preguntas-respuestas).

La pretensión del capítulo, es la orientación a grandes rasgos de una patología tan frecuente en nuestro medio, como es la anemia, encauzándonos hacia la etiología base.

## 5. TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS CARENCIALES

### ¿Cuándo es necesario el ingreso hospitalario de una anemia?

-Anemia aguda posthemorrágica o hemolítica.  
 -Anemia grave sintomática y/o con patología concomitante (enf. vascular coronaria, periférica y/o cerebral, insuficiencia cardiaca, patología respiratoria, etc).  
 -Necesidad de un estudio más extenso de una anemia inexplicable, cuando existan dificultades de acceso a la consulta a corto plazo.

#### ¿Qué debemos tener en cuenta?

-Anemias crónicas y sintomáticas con causa filiada (ej: SMD)  
 → Transfusión en el Servicio de Urgencias (Observación) y posteriormente, puede ser dado de alto si clínicamente estable. Si el paciente procede de una consulta, será transfundido en el Hospital de día correspondiente.  
 -Anemias crónicas y estables sin causa filiada → Estudio de forma ambulatoria.

#### ¿Existe necesidad de transfusión?

Dependiente de la clínica y/o estabilidad hemodinámica del paciente. Nos remitimos a las indicaciones de transfusión de CH del capítulo --- : Soporte transfusional.

#### ¿Existe necesidad de tratamiento sustitutivo?

#### Tratamiento de la anemia ferropénica

De preferencia el tratamiento con hierro oral sobre el hierro parenteral.

	100 -200 mg/día
Dosis de hierro elemental al día	<i>Iniciando a dosis de 100 mg, la respuesta es más lenta, pero nos aseguramos mejor tolerancia y evitamos abandonos terapéuticos. No confundir la cantidad de Fe elemental (mg de Fe en cada comprimido) y los mg totales del preparado para no infratratar al paciente.</i>
¿Cuál es el compuesto que se recomienda por su mejor absorción?	Sales ferrosas. En caso de no tolerancia a estos compuestos, existen otros compuestos férricos, especialmente los unidos a proteínas, que se absorben mejor, pero tienen un coste superior y suelen tener cantidades inferiores de hierro. La "tolerancia" a cada uno de los preparados está condicionada por factores individuales mal conocidos. El mejor preparado será el que el paciente tolere.
¿Cómo debe tomarse?	En ayunas. 30´ antes de las comidas, si es posible con un zumo de naranja. Distribuir en 1-3 dosis al día.
¿De qué debemos informar al paciente?	Efectos secundarios leves frecuentes (estreñimiento, diarrea, etc) deben ser asumidos por el paciente. Depositiones negruzcas durante el tratamiento.
¿Qué hacemos si no tolera Fe vo?	Disminuir la dosis inicial. Ingerir el hierro con las comidas. Cambiar el preparado oral.
¿Cómo valoramos la respuesta?	Realizar hemograma de control a los 10-20 días. Lo esperable es: tras 1-2 semanas à crisis reticulocitaria y tras 4-6 semanas à normalización Hb. Si no mejoría del hemograma a las 4-6 semanas, se debe reevaluar al paciente (persistencia de pérdidas, dosis y cumplimiento del tratamiento incorrectos, posibilidad de malabsorción y/o diagnóstico incorrecto).
¿Durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento?	De forma empírica, al menos durante 4-6 meses más tras normalización de Hb, porque precisamos reponer los depósitos (ferritina). La mayor parte de mujeres en edad fértil que han precisado en algún momento tratamiento con hierro, precisarán ferrotterapia intermitente (5-10 días al mes).
¿En qué casos se profilaxis con dosis bajas de Fe vo?	Ferropenia sin anemia (Hb normal con ferritina e IST disminuidos). Previsión de aumento de necesidades (embarazo, recién nacidos prematuros de bajo peso, tratamientos con EPO en pacientes con insuficiencia renal, etc).

<p><b>¿Cuándo está indicado el Fe parenteral?</b></p>	<p>Intolerancia al hierro oral. Insuficiente absorción de hierro vía oral (ej: gastrectomizados, gastritis crónica atrófica, enfermedad inflamatoria intestinal, etc). Necesidad de reposición rápida de los depósitos (autodonación). Incumplimiento demostrado de la terapia de hierro oral.</p>												
<p><b>¿Qué Fe iv utilizamos?</b></p>	<p><i>Hierro sacarosa.</i> Actualmente existe Hierro Carboximaltosa de uso muy restringido.</p>												
<p><b>¿Qué precauciones debemos tener al administrar Fe parenteral?</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reacciones frecuentes: sabor metálico, alteraciones gastrointestinales, mareos, dispepsia, reacción local, etc. Raramente reacciones alérgicas o anafilactoides. La extravasación puede producir dolor, inflamación, necrosis tisular, absceso y decoloración de la piel.</li> <li>En insuficiencia hepática, infección crónica o aguda y en el 2º -3º trimestre de gestación (ya que está contraindicado en el 1º trimestre). Evaluar riesgo y beneficio.</li> </ul>												
<p><i>Ganzoni:</i> Déficit total de hierro [mg] = peso corporal [kg] x (Hb objetivo - Hb actual) [g/l] x 0.24 + depósito de hierro [mg].</p>													
<p><b>Si &gt; 35 kg peso: Hb objetivo= 150 g/l y depósito de hierro = 500 mg</b></p>													
<p><b>¿Cómo calculamos el Fe intravenoso a administrar?</b></p>	<table border="1"> <tr> <td>Peso Corporal</td> <td colspan="4">Número total de ampollas de <b>Hierro Sacarosa</b> a administrar (según Hb en g/dl)</td> <td>Cada vial de Hierro Sacarosa es 100 mg/5ml</td> </tr> <tr> <td>kg</td> <td>Hb 6</td> <td>Hb 7,5</td> <td>Hb 9</td> <td>Hb 10,5</td> <td>Ampollas por semana</td> </tr> </table>	Peso Corporal	Número total de ampollas de <b>Hierro Sacarosa</b> a administrar (según Hb en g/dl)				Cada vial de Hierro Sacarosa es 100 mg/5ml	kg	Hb 6	Hb 7,5	Hb 9	Hb 10,5	Ampollas por semana
	Peso Corporal	Número total de ampollas de <b>Hierro Sacarosa</b> a administrar (según Hb en g/dl)				Cada vial de Hierro Sacarosa es 100 mg/5ml							
	kg	Hb 6	Hb 7,5	Hb 9	Hb 10,5	Ampollas por semana							
	30	9,5	8,5	7,5	6,5	<b>100 mg (1 ampolla) en 100 ml de SSF 0,9% en 30 minutos 1-3 veces por semana</b>							
	35	12,5	11,5	10,0	9,0								
	40	13,5	12,0	11,0	9,5								
	45	15,0	13,0	11,5	10,0								
	50	16,0	14,0	12,0	10,5								
	55	17,0	15,0	13,0	11,0	<b>200 mg (2 ampollas) en 200 ml de SSF 0,9% en 60 minutos 1-3 veces por semana</b>							
	60	18,0	16,0	13,5	11,5								
	65	19,0	16,5	14,5	12,0								
	70	20,0	17,5	15,0	12,5								
	75	21,0	18,5	16,0	13,0								
	80	22,5	19,5	16,5	13,5								
	85	23,5	20,5	17,0	14,0								
90	24,5	21,5	18,0	14,5									

*Perfusión intravenosa lenta.*

**¿Cuál es el modo de administración?**

En 1ª infusión: dosis de prueba de 25 ml de la solución (Fe + SSF) en 15 min. Observación y constantes frecuente. Si no se produce reacción adversa, administrar el resto de la dosis inicial en 60 min. (velocidad de infusión < 50 ml en 15 min). Tras finalizar la infusión, observación 60 min. En infusiones siguientes: la solución (Fe+ SSF) debe ser administrada a la velocidad de 100 ml en 15 -30 min. o 200 ml en 30-60 min.

<b>¿Cómo evaluamos la respuesta del tratamiento con Fe intravenoso?</b>	Se evalúa de la misma forma que el tratamiento de Fe oral. En caso de eficacia, decidir la prórroga del tratamiento iv o el paso a vo. Monitorizar con el fin de evitar una sobrecarga férrica. Para valorar el estado del hierro (ferritina) debe estar sin tratamiento de Fe iv al menos 3 semanas.
<b>Tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico</b>	
Nunca se debe pautar únicamente ácido fólico si todavía se desconoce cuál es el déficit específico, porque si hay déficit de cobalamina (vitB12) y no de fólico, agrava los síntomas neurológicos. En los casos que requieran tratamiento urgente (muy infrecuente) y no se dispongan aún de los resultados definitivos de laboratorio, pueden darse conjuntamente cobalamina (vitB12) y fólico, hasta resolución de pruebas.	
<b>Dosis y duración</b>	Ácido fólico 5 mg/día durante aproximadamente 4 meses.
<b>Excepciones</b>	Malabsorción Inicio con 5 mg/día vo → si a los 4 meses no hay respuesta óptima o imposibilidad de vía oral → 1 mg/día de ácido fólico (Folinato cálcico) parenteral (im o iv).
<b>¿En qué casos se podría administrar profilaxis?</b>	Embarazo → Ácido fólico 0,4-1 mg/día desde 1 mes antes hasta las 12 semanas, aunque la tendencia actual es que permanezca toda la gestación. Anemia hemolítica crónica, ancianos, hemodiálisis continuada → Ácido fólico 5 mg/1-7 días.
<b>Tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de cobalamina (VitB12)</b>	
<b>Dosis y duración</b>	Cianocobalamina (de preferencia) o Hidroxicobalamina Intramuscular (IM) sólo cuando intolerancia a la anterior a las mismas dosis. 1º → 1000 µg IM/1-7 días durante 1 semana. 2º → 1000 µg IM/ semana durante 4-8 semanas. 3º → 1000 µg IM/ 2-3 meses indefinidamente (gastrectomía total, anemia perniciosa, resección ileal) o hasta resolver la causa. Si complicaciones neurológicas asociadas (polineuropatía, demencia, mielosis funicular) → 1000 mg IM/2 semanas, durante 6 -12 meses (hasta mejoría del cuadro, éste puede no resolverse totalmente con tratamiento).
<b>Excepciones</b>	Existen otras vías de administración para la Cianocobalamina, menos usadas, pero útiles para determinados pacientes (ej: pacientes anticoagulados): <ul style="list-style-type: none"><li>por vía subcutánea profunda: Mismo dosificación que por vía IM.</li><li>por vía oral (incluso podría ser útil en pacientes con anemia perniciosa por mecanismos de absorción pasiva): 1000 µg/día.</li></ul> Debido a la posibilidad de absorción errática, es más apropiado utilizar esta vía de tratamiento después de haber normalizado los depósitos de cobalamina del paciente con el tratamiento parenteral y / o monitorizar la respuesta frecuentemente.
<b>¿En qué casos se podría administrar profilaxis?</b>	Vegetarianos estrictas (sobre todo gestantes). Pacientes con cirugías gastrointestinales (gastrectomizados totales o subtotales, cirugía bariátrica, resección ileal, etc).
<b>¿Cómo valoramos la respuesta de la anemia megaloblástica por déficit de vitB12 y/o ácido fólico?</b>	Realizar hemograma de control a los 10-20 días. Lo esperable es: tras 1-2 semanas → crisis reticulocitaria y tras 4-6 semanas → normalización Hb. Si no mejoría del hemograma a las 4-6 semanas, se debe reevaluar las causas de la anemia megaloblástica o el incumplimiento del tratamiento. Monitorizar los primeros días el K+ (riesgo de disminución por hiperhematopoyesis) y el ácido úrico (riesgo de elevación, por lo que se recomienda buena hidratación). Recordar valorar suplementos de Fe si reservas escasas (es frecuente su necesidad tras iniciar el tratamiento, ya que muchas veces comparten etiología).

·En caso de anemia perniciosa, existe un riesgo de desarrollar con el tiempo, una neoplasia gástrica, por lo que es importante que una vez diagnosticada se realicen gastroscopias periódicas de vigilancia. Y además se deben descartar otros procesos autoinmunes asociados (tiroideos).

**Algunos  
apuntes en  
relación con  
el déficit de  
cobalamina  
y/o folatos**

·¿Es necesario pedir siempre homocisteína en una anemia megaloblástica? No, sólo en casos dudosos. Ejemplos:

\*Pacientes con clínica sugerente (síntomas neurológicos inexplicables, demencia) y [Cobalamina] sérica >200 pg/mL (normal).

\*Niveles ambiguos: [Cobalamina] sérica 150 - 200 pg/mL y/o [Folato] sérico 2-4 ng/mL

La homocisteína está aumentada en ambos déficits. La insuficiencia renal altera su valor. Además tiene utilidad en el seguimiento de la efectividad del tratamiento sustitutivo.

Existe otro parámetro, el ácido metilmalónico que sólo se encuentra elevado en el déficit de B12, siendo normal en el déficit de folato (es muy específico. Sólo se realiza en un laboratorio externo).

**Bibliografía:**

Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Silberstein LE, McGlave P, Heslop H, editors Hematology. Basic Principles and Practice. 4ª ed. Philadelphia: Elsevier. 2005.

Sans-Sabrafen, J, Besses Raebel C, Vivens Corrons J.L., editores. Hematología Clínica. 5ª ed. Madrid: Elsevier. 2006. .

Schrier S L. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. UpToDate. Last literature review version 19.1: January 2011.

Tkachuk D C, Hirschmann JV, editors. Wintrobe´s. Atlas of Clinical Hematology. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins.2007.