

https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v23i2.7835

Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección

Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis: A new clinical entity.

Ricardo Amaru,^{1,2} María Aguilar,² Jeaneth Velarde,² Reyna Mamani,² Daniela Patón,¹
Mireya Carrasco²

Resumen

OBJETIVO: Describir la eritrocitosis microcítica por ferropenia posterior a flebotomías frecuentes en pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio longitudinal prospectivo efectuado con pacientes con eritrocitosis patológicas, residentes en La Paz y El Alto, Bolivia, a 3600 y 4000 msnm, respectivamente. Tras 3 meses de flebotomías terapéuticas, los pacientes tuvieron signos de deficiencia de hierro y persistencia de hiperviscosidad sanguínea. Se realizaron estudios clínicos y de laboratorio para determinar ferropenia y eritrocitosis microcítica (VCM < 75 fl, ferritina sérica < 15 ng/mL). Posteriormente, se administró hierro sacarato vía endovenosa 100 mg al día durante 5 días en un grupo de pacientes, y hierro polimaltosa 100 mg al día VO durante un mes en otros pacientes.

RESULTADOS: Se incluyeron 117 pacientes. Se evidenció microcitosis (VCM: varones 73.3 fl, mujeres 72.5 fl), ferritina sérica disminuida (varones 7.9 ng/mL, mujeres 6.5 ng/mL) y permanencia de síntomas de hiperviscosidad. El tratamiento con hierro endovenoso reflejó incremento del VCM y remisión de síntomas de hiperviscosidad en el 65% de los pacientes; entre tanto, el hierro vía oral reflejó VCM incrementado y disminución de hiperviscosidad (20%) paulatinos. La hemoglobina y el hematócrito aumentaron en ambos grupos sin llegar a los valores previos a la flebotomía.

CONCLUSIONES: La eritrocitosis microcítica posflebotomía es una nueva afección secundaria a pérdida de hierro por frecuentes flebotomías y puede ser tratada con hierro vía endovenosa.

PALABRAS CLAVE: Eritrocitosis; flebotomía; ferropenia.

Abstract

OBJECTIVE: To describe microcytic erythrocytosis due to iron deficiency after frequent phlebotomies in patients with pathological erythrocytosis at high altitude.

MATERIALS AND METHODS: A prospective longitudinal study that included patients with pathological erythrocytosis, all residing in La Paz and El Alto, Bolivia, at 3600 and 4000 masl, respectively. Three months after initiating phlebotomies aimed at reducing Hb levels, patients presented signs of iron deficiency and persistence of blood hyperviscosity. Clinical and laboratory studies were conducted to determine iron deficiency and microcytic erythrocytosis (MCV < 75 fl, serum ferritin < 15 ng/mL). Subsequently, intravenous iron saccharate 100 mg/day for 5 days in a group of patients, and polymaltose iron 100 mg/day orally for one month in other patients were administered.

RESULTS: There were included 117 patients. Microcytosis (MCV: men 73.3 fl, women 72.5 fl), decreased serum ferritin (men 7.9 ng/mL, women 6.5 ng/mL) and persistence of hyperviscosity symptoms were observed. Treatment with intravenous iron showed an increased MCV and remission of hyperviscosity symptoms in 65% of patients. Simultaneously, treatment with oral iron increased MCV and decreased hyperviscosity symptoms (20%) gradually. Hemoglobin and hematocrit increased in both groups without reaching initial prephlebotomy values.

¹ Unidad de Biología Celular, Facultad de Medicina, UMSA, La Paz, Bolivia.

² Instituto Boliviano de Oncohematología Paolo Belli, La Paz, Bolivia.

Recibido: febrero 2022

Aceptado: abril 2022

Correspondencia

Ricardo Amaru
amaru.ricardo@icloud.com

Este artículo debe citarse como:

Amaru R, Aguilar M, Velarde J, Mamani R, Patón D, Carrasco M. Eritrocitosis microcítica posflebotomía: una nueva afección. Hematol Méx 2022; 23 (2): 91-98.

CONCLUSIONS: Post-phlebotomy microcytic erythrocytosis is a new clinical entity secondary to iron loss due to frequent phlebotomies and can be treated with intravenous iron.

KEYWORDS: Erythrocytosis; Phlebotomy; Iron deficiency.

ANTECEDENTES

Las eritrocitosis patológicas en la altura, tales como la eritrocitosis patológica de altura, la eritrocitosis secundaria y la policitemia vera tienen como tratamiento de inicio a las flebotomías, cuyo objetivo concierne la remisión de los síntomas de hiperviscosidad sanguínea (cefalea, disnea, parestesias y acúfeno) que suelen afectar las actividades cotidianas del paciente derivándose en los principales motivos de consulta médica.¹⁻⁴ Sin embargo, la frecuencia prolongada de dichas flebotomías puede alterar la distribución de hierro en el organismo donde la concentración total varía entre 3000 y 5000 mg y de los cuales 2000 mg se encuentran en el tejido hematopoyético,^{5,6} constituyéndose un elemento esencial para la síntesis de la hemoglobina.

Por lo general, se realizan 3 sesiones de flebotomía terapéutica de 450 mL en cada paciente, esto con una frecuencia semanal hasta alcanzar valores de hemoglobina (Hb) inferiores a 18 g/dL.⁷⁻¹⁰ pudiendo considerar una o dos sesiones adicionales. Así también, en la práctica médica se observa a varios pacientes con eritrocitosis patológicas que suelen tener flebotomías previas, muchas veces superiores a seis sesiones. Estas sangrías frecuentes hacen que el hierro del organismo disminuya sustancialmente, manifestándose reducción de la ferritina sérica, del hierro sérico y del volumen corpuscular

medio (VCM) de los eritrocitos que dan lugar a una alteración en la membrana celular eritrocitaria.¹¹⁻¹⁴

Durante el procedimiento de la flebotomía se pierde alrededor de 1 mg de hierro por cada 2 mL de sangre retirada, así, en cada flebotomía de 450 mL se pierden 225 mg de hierro aproximadamente.^{15,16,17} Los pacientes con eritrocitosis generalmente realizan 3 sesiones de flebotomía de 450 mL, por lo que llegan a perder cerca de 675 mg de hierro.⁸ Sin embargo, cuando el número de sesiones es mayor, la cantidad perdida de hierro sobrepasa los valores estimados, esto considerando, además, que la absorción natural de hierro por vía intestinal es de 1 mg al día; de esta forma, las flebotomías están relacionadas con la deficiencia de hierro, lo que implica una descompensación en el equilibrio entre la absorción y la pérdida de hierro.^{5,6,18,19}

En condiciones de deficiencia de hierro, la eritropoyesis incrementada en los pacientes con eritrocitosis produce microcitosis y una membrana eritrocitaria alterada disminuyendo por consiguiente el transporte de oxígeno y la movilidad de los eritrocitos.^{20,21} En una etapa inicial de esta deficiencia, la concentración de ferritina sérica suele ser el indicador más fidedigno de la reserva de hierro, pero en un estadio avanzado debe considerarse el VCM de los eri-

trocitos.²² La ferritina, al encontrarse regulada por procesos inflamatorios y medicamentos, no constituye un marcador ideal, ya que la mayoría de los pacientes con eritrocitosis tienen procesos inflamatorios crónicos, por lo que estos pacientes no muestran una correlación adecuada entre las concentraciones de ferritina sérica y las reservas de hierro.²³⁻²⁷

La anemia, microcitosis y disminución de la ferritina sérica son los indicadores mejor reconocidos de deficiencia de hierro,^{28,29} pero en los pacientes eritrocíticos la valoración de esta deficiencia se relaciona no solo con la disminución de las concentraciones de la ferritina sérica, sino también con la disminución del VCM de los eritrocitos.^{30,31}

La deficiencia de hierro suele ser frecuente en los donantes de sangre habituales y los pacientes con policitemia vera de reiteradas flebotomías.³²⁻³⁷ Este último grupo de pacientes muestra disminución del VCM inferior a 70 fl por ferropenia,^{38,39,40} en quienes también se ha evidenciado que la administración complementaria de hierro oral mejora el VCM y disminuye la hiperviscosidad sanguínea.^{39,41,42}

Este estudio tiene el propósito de describir la existencia de eritrocitosis microcítica por ferropenia posterior a flebotomías frecuentes en pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura, como una nueva afección presente en este grupo de pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico longitudinal de tipo prospectivo, efectuado entre enero de 2015 y abril de 2022 que incluyó pacientes con eritrocitosis patológicas, todos vivían en las ciudades de La Paz y El Alto, Bolivia, a 3600 y 4000 metros sobre el nivel del mar, respectivamente. Se incluyeron pacientes con signos de deficiencia de hierro y

persistencia de hiperviscosidad sanguínea durante el tratamiento con flebotomías. La edad media de los pacientes fue de 55 años en los varones y de 69 años en las mujeres.

Tras transcurrir 3 meses de iniciado el procedimiento de flebotomías terapéuticas, en bolsas de transfusión de 450 mL para alcanzar valores normales de Hb < 18 g/dL en varones y < 17 g/dL en mujeres, se realizaron estudios clínicos y de laboratorio para determinar la deficiencia de hierro por ferropenia y el diagnóstico de eritrocitosis microcítica considerando valores de VCM inferiores a 75 fl y de ferritina sérica menores de 15 mg/dL.^{43,44,45}

Se evaluaron registros de los signos vitales tomados antes y después de las flebotomías. Se consideró la existencia de dos o más síntomas como cefalea, disnea, parestesias y acúfeno para valorar la existencia de síntomas de hiperviscosidad sanguínea. Asimismo, para el estudio de laboratorio, se obtuvieron muestras de sangre venosa periférica depositadas en tubos Vacutainer con EDTA (Becton Dickinson, Francia) que fueron procesadas en un contador hematológico automático (ABX Micros ES60 Horiba, Estados Unidos). Se realizó la dosificación de la ferritina sérica por método de ELISA en menos del 60% de los pacientes. Las características clínicas y de laboratorio de los pacientes estudiados se detallan en el **Cuadro 1A**.

Posteriormente, para el tratamiento de la deficiencia de hierro, un grupo de pacientes recibió hierro sacarato 500 mg vía endovenosa distribuidos en 100 mg cada sesión por 5 días y otros pacientes recibieron hierro polimaltosa 100 mg por vía oral al día durante un mes. Este último grupo rehusó al tratamiento con hierro endovenoso arguyendo limitaciones económicas. La evaluación de la respuesta al tratamiento con hierro se realizó a los 2 meses de iniciada la administración del mismo.

El registro y análisis de datos se realizó a través del programa Microsoft Office Excel, versión 16.23 (190309).

RESULTADOS

Se incluyeron 117 pacientes con eritrocitosis patológicas, distribuidos en 82 varones (eritrocitosis patológica de altura: 23, eritrocitosis secundaria: 59) y 35 mujeres (eritrocitosis patológica de altura: 7, eritrocitosis secundaria: 28). Para el tratamiento de la deficiencia de hierro, 104 pacientes (72 varones, 32 mujeres) recibieron hierro sacarato 500 mg vía endovenosa distribuidos en 100 mg cada sesión por 5 días y los otros 13 pacientes (10 varones y 3 mujeres) recibieron hierro polimaltosa 100 mg por vía oral al día durante un mes.

Flebotomías y deficiencia de hierro

Los pacientes con eritrocitosis patológicas sometidos a flebotomías para alcanzar valores normales de Hb menores de 18 g/dL en varones (número de sangrías 7 ± 4) y menores de 17 g/dL en mujeres (número de sangrías 6 ± 4) se evaluaron para diagnóstico de deficiencia de hierro tres meses después de la primera flebotomía. Se observó un incremento en el número de eritrocitos, las concentraciones de hemoglobina y hematócrito fueron las estimadas; sin embargo, el VCM (varones 72.6 fl y mujeres 72.1 fl) mostró una disminución en relación con los valores normales. **Cuadro 1B**

Asimismo, se corroboraron concentraciones de hierro sérico (varones 35.5 ± 7.0 µg/dL y mujeres 21.5 ± 9.4 µg/dL) y ferritina sérica (varones 7.9 ± 4.2 ng/mL y mujeres 6.5 ± 0.2 ng/mL) disminuidas.

Tratamiento con hierro por vía endovenosa

Los pacientes (72 varones y 32 mujeres) que fueron tratados con hierro por vía endovenosa

(sacarato de hierro), 100 mg al día durante 5 días, reflejaron incremento del VCM sin llegar a valores normales. La hemoglobina y el hematócrito se incrementaron sin llegar a valores iniciales preflebotomía, y los síntomas de hiperviscosidad sanguínea remitieron en un 70% en los varones y un 66% en las mujeres. **Cuadro 2**

Tratamiento con hierro por vía oral

En los 10 pacientes varones tratados con hierro por vía oral día (hierro polimaltosa 100 mg) durante un mes, la hemoglobina y el hematócrito se incrementaron, pero sin alcanzar valores preflebotomía iniciales, el VCM mejoró notablemente y los síntomas de hiperviscosidad disminuyeron en un 20%. **Cuadro 3**

El cuadro correspondiente a las pacientes mujeres ($n = 3$) que recibieron hierro por vía oral no fue realizado por no ser representativo estadísticamente; sin embargo, los resultados fueron similares a los de los pacientes varones.

DISCUSIÓN

Los pacientes con eritrocitosis patológicas en la altura sometidos a flebotomías terapéuticas para alcanzar valores normales de hemoglobina pueden mostrar deficiencia de hierro,³⁰ así lo refleja el control realizado a los 3 meses desde la primera flebotomía. Esta deficiencia, similar a la observada en donadores de sangre habituales,^{46,47} depende del número de donaciones o flebotomías, de la frecuencia de las mismas y de la cantidad de reserva de hierro en el organismo.

Este cuadro clínico se manifiesta con la disminución de VCM por debajo de 75 fl. Asimismo, los valores de hemoglobina y hematócrito se encuentran dentro de parámetros normales, pero los síntomas de la hiperviscosidad sanguínea están exacerbados, lo que posiblemente se deba a que los eritrocitos microcíticos producen mayor

Cuadro 1. Características clínicas y de laboratorio de los pacientes

A. Características clínicas de los pacientes						
	Varones (n = 82)			Mujeres (n= 35)		
Edad, años	55 ± 10			69 ± 10		
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.6			19.8 ± 2.4		
Hematócrito, %	65.5 ± 7.9			62.6 ± 7.2		
Volumen corpuscular medio, fl	82.9 ± 7			83.6 ± 8		
Síntomas de hiperviscosidad sanguínea	82 (100%)			35 (100%)		
Flebotomía (sesiones)	7 ± 4			6 ± 4		
B. Características hematológicas pre y posflebotomía						
	Varones (n = 82)			Mujeres (n = 35)		
	Preflebotomía	Posflebotomía	p	Preflebotomía	Posflebotomía	p
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.6	18.3 ± 1.8	0.00	19.8 ± 2.4	17.4 ± 1.6	0.00
Hematócrito, %	65.5 ± 7.9	58.2 ± 6.1	0.00	62.6 ± 7.2	56.9 ± 6.4	0.00
Volumen corpuscular medio, fl	82.9 ± 7	72.6 ± 4.2	0.00	83.6 ± 8	72.1 ± 4.2	0.00

Cuadro 2. Características de pacientes postratamiento con hierro vía endovenosa

	Varones (n = 72)				Mujeres (n = 32)			
	Preflebotomía	Pretratamiento	Postratamiento	p	Preflebotomía	Pretratamiento	Postratamiento	p
Hemoglobina, g/dL	20.4 ± 2.4	18.4 ± 1.9	19.4 ± 1.9	0.00	20.0 ± 2.3	17.4 ± 1.6	18.6 ± 2.3	0.03
Hematócrito, %	65.4 ± 7.2	58.5 ± 6.4	61.2 ± 7	0.01	63.4 ± 7.1	57 ± 6.6	58.9 ± 7.2	0.02
Volumen corpuscular medio, fl	83.5 ± 7.1	73.3 ± 3.7	79 ± 4.8	0.00	84.8 ± 7.4	72.5 ± 4.1	78.1 ± 5.9	0.00
Síntomas de hiperviscosidad sanguínea	72 (100%)	69 (96%)	22 (30%)	-	32 (100%)	32 (100%)	9 (34%)	-

Cuadro 3. Características de pacientes varones postratamiento con hierro vía oral

	Preflebotomía (n = 10)	Pretratamiento (n = 10)	Postratamiento (n = 10)	p
Hemoglobina, g/dL	20.6 ± 3.9	17.4 ± 0.9	19.4 ± 1.8	0.01
Hematócrito, %	61.9 ± 8.7	55.7 ± 3	62.9 ± 8.2	0.00
Volumen corpuscular medio, fl	78.6 ± 3.3	67.3 ± 4.4	77.2 ± 4	0.00
Hiperviscosidad	10 (100%)	10 (100%)	8 (80%)	

viscosidad sanguínea, deformabilidad de los eritrocitos y fragilidad aumentada de la membrana eritrocitaria.^{48,49}

De manera subsecuente, puede evidenciarse que el tratamiento con hierro por vía oral (hierro polimaltosa) provee una mejoría paulatina en la remisión de síntomas de hiperviscosidad e incremento del VCM y, paralelamente, el tratamiento con hierro endovenoso (sacarato de hierro) conlleva una mejoría en menor tiempo expresada tanto en la clínica como en el VCM de los eritrocitos.

De esta manera, se describe una nueva afección denominada eritrocitosis microcítica posflebotomía (EMPF), secundaria a pérdida de hierro por frecuentes flebotomías, que puede tratarse adecuadamente con administración complementaria de hierro. Así también, de manera preventiva debe tenerse en cuenta la reserva de hierro en los pacientes a ser sometidos a flebotomías, además de la administración endovenosa de hierro posterior a cada flebotomía.³⁹ **Cuadro 4**

REFERENCIAS

1. Amaru R, Quispe T, Torres G, Mamani J, Aguilar M, Miguez H, et al. Caracterización clínica de la eritrocitosis patológica de altura. *Revista de Hematología* 2016; 17 (1): 8-20.
2. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Torres G, Mamani J, Aguilar M, et al. Successful treatment of HU-refractory polycythemia vera with atorvastatin and low dose hydroxyurea. Results from a pilot study in Bolivia. *Blood* 2015. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5621.5621>.
3. Amaru R, Amaru A, Miguez H, Gina T, Mamani J, Vera O, et al. Bolivian aymara natives with chronic mountain sickness have autonomous bfu-e growth. *Blood* 2015; 126: 5206. <https://doi.org/10.1182/blood.V126.23.5206.5206>.
4. Prchal JT. Polycythemia vera and other primary polycythemas. *Curr Opin Hematology* 2005; 12 (2): 112-6. doi: 10.1097/01.moh.0000154029.05396.d2.
5. Shubham K, Anukiruthika T, Dutta S, Kashyap A, Moses JA, Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: A comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. *Trends Food Sci Technol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>.
6. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell* 2004; 117 (3): 285-97. doi: 10.1016/s0092-8674(04)00343-5.
7. Ricardo A, Miguez H, Peñaloza R, Torres G, Vera O, Velarde J, et al. Eritrocitosis patológica de altura: Caracterización

Cuadro 4. Ficha resumen de la eritrocitosis microcítica posflebotomía

Definición	Disminución de la reserva de hierro corporal posflebotomías en condiciones de eritropoyesis incrementada por eritrocitosis patológica
Causa	Deficiencia de hierro posterior a flebotomías
Epidemiología	Afecta a pacientes con antecedente de flebotomías frecuentes. Afecta a pacientes eritrocíticos con bajas reserva de hierro
Diagnóstico clínico	Síntomas de hiperviscosidad sanguínea exacerbados
Diagnóstico de laboratorio	Número de eritrocitos incrementados VCM disminuido (< 75 fl) Hemoglobina y hematócrito normales o ligeramente incrementados Ferritina sérica < 15 ng/mL
Tratamiento	Hierro parenteral 100 mg IV, 5 sesiones. Hierro por vía oral 100 mg VO por 30 días.
Profilaxis	Antes de las flebotomías, dosificar ferritina sérica y valorar volumen corpuscular medio para identificar pacientes con bajas reservas de hierro. Administrar hierro parenteral 100 mg IV posterior a cada flebotomía

- biológica, diagnóstico y tratamiento. *Revista Médica La Paz* 2013; 19 (2): 5-18.
8. Amaru-Lucana R, Vera-Carrasco O. Guía para el diagnóstico y tratamiento de las eritrocitosis patológicas en la altura. *Revista Médica La Paz* 2016; 22 (2): 70-7.
9. Van Buren N, Hove A, French T, Gorlin J. Therapeutic phlebotomy for testosterone-induced polycythemia. *Am J Clin Pathol* 2020. <https://doi.org/10.1093/ajcp/aqaa019>.
10. Barbui T, Finazzi G, editors. *Therapy for polycythemia vera and essential thrombocythemia is driven by the cardiovascular risk*. *Semin Thromb Hemostasis* 2007.
11. Nersesjan V, Zervides KA, Sørensen AL, Kjær L, Skov V, Haselbalch HC. The red blood cell count and the erythrocyte sedimentation rate in the diagnosis of polycythemia vera. *Eur J Haematol* 2020; 104 (1): 46-54. doi: 10.1111/ejh.13334.
12. Bialkowski W, Kiss JE, Wright DJ, Cable R, Birch R, D'Andrea P, et al. Estimates of total body iron indicate 19 mg and 38 mg oral iron are equivalent for the mitigation of iron deficiency in individuals experiencing repeated phlebotomy. *Am J Hematol* 2017; 92 (9): 851-7. doi: 10.1002/ajh.24784.
13. Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, Mast AE, Steele WR, Murphy EL, et al. Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion* 2011; 51 (3): 511-22. doi: 10.1111/j.1537-2995.2010.02865.x.
14. Bessman JD. Microcytic polycythemia. Frequency of nonthalassemic causes. *JAMA* 1977; 238 (22): 2391-2. doi:10.1001/jama.1977.03280230055022.
15. Cançado RD, Langhi Junior D. Blood donation, blood supply, iron deficiency and anemia: it is time to shift attention back to donor health. *Revi Bras Hematol Hemoter* 2012; 34 (5): 330-1. doi: 10.5581/1516-8484.20120086.
16. Cançado RD, Chiattoni CS, Alonso FF, Langhi Júnior DM, Alves RdCS. Iron deficiency in blood donors. *Sao Paulo Med J* 2001; 119 (4): 132-4. doi: 10.1590/s1516-31802001000400003.
17. O'Meara A, Infanti L, Stebler C, Ruesch M, Sigle JP, Stern M, et al. The value of routine ferritin measurement in blood donors. *Transfusion* 2011; 51 (10): 2183-8. doi: 10.1111/j.1537-2995.2011.03148.x.
18. Aygun B, Mortier NA, Kesler K, Lockhart A, Schultz WH, Cohen AR, et al. Therapeutic phlebotomy is safe in children with sickle cell anaemia and can be effective treatment for transfusional iron overload. *Br J Haematol* 2015; 169 (2): 262-6. doi: 10.1111/bjh.13280.
19. Assi TB, Baz E. Current applications of therapeutic phlebotomy. *Blood Transfus* 2014; 12 (Suppl 1): s75. doi: 10.2450/2013.0299-12.
20. Archer NM, Brugnara C. Diagnosis of iron-deficient states. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2015; 52 (5): 256-72. doi: 10.3109/10408363.2015.1038744.
21. Herlax V, Vazquez R, Mate S, Bakás L. Eriptosis, la muerte suicida de eritrocitos: mecanismo y enfermedades asociadas. *Acta Bioquím Clínica Latinoam* 2011; 45 (2): 287-96.
22. Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: new diagnostic approaches. *Clinical chemistry*. 2003; 49 (10): 1573-8. doi: 10.1373/49.10.1573.
23. Birgegård G, Högman C, Killander A, Levander H, Simonsson B, Wide L. Serum ferritin and erythrocyte 2, 3-DPG during quantitated phlebotomy and iron treatment. *Scandinavian J Haematol* 1977; 19 (4): 327-33. doi: 10.1111/j.1600-0609.1977.tb01482.x.
24. Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish M, Wardrop C. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br med J*. 1972; 4 (5834): 206-8. doi: 10.1136/bmj.4.5834.206.
25. Jacob RA, Sandstead HH, Klevay LM, Johnson L. Utility of serum ferritin as a measure of iron deficiency in normal males undergoing repetitive phlebotomy. 1980; 56 (5): 786-91.
26. Ryu MS, Duck KA, Philpott CC. Ferritin iron regulators, PCBP1 and NCOA4, respond to cellular iron status in developing red cells. *Blood Cells Mol Dis* 2018; 69: 75-81. doi: 10.1016/j.bcmd.2017.09.009.
27. Ross AC. Impact of chronic and acute inflammation on extra- and intracellular iron homeostasis. *Am J Clin Nutr* 2017; 106 (Suppl 6): 1581s-1587s. doi: 10.3945/ajcn.117.155838.
28. De Villambrosia SG, Núñez J, Mesones BG, Insunza A. Trastornos del metabolismo del hierro y anemia ferropénica. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012; 11 (20): 1202-11.
29. Harthoorn-Lasthuizen EJ, Lindemans J, Langenhuijsen MM. Combined use of erythrocyte zinc protoporphyrin and mean corpuscular volume in differentiation of thalassemia from iron deficiency anemia. *Eur J Haematol* 1998; 60 (4): 245-51. doi: 10.1111/j.1600-0609.1998.tb01031.x.
30. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia* 2018; 32 (10): 2105-16. doi: 10.1038/s41375-018-0207-9.
31. Abdelazim IA, Nusair B, Svetlana S, Zhurabekova G. Treatment of iron deficiency and iron deficiency anemia with intravenous ferric carboxymaltose in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 298 (6): 1231-2. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4943-x>.
32. Van de Pette J, Guthrie D, Pearson T. Whole blood viscosity in polycythemia: the effect of iron deficiency at a range of haemoglobin and packed cell volumes. *Br J Haematol* 1986; 63 (2): 369-75. doi: 10.1111/j.1365-2141.1986.tb05562.x.
33. Barton JC, Bottomley SS. Iron deficiency due to excessive therapeutic phlebotomy in hemochromatosis. *Am J Hematol* 2000; 65 (3): 223-6. doi: 10.1002/1096-8652(200011)65:3<223::aid-ajh8>3.0.co;2-9.
34. Rigas A, Pedersen O, Magnussen K, Erikstrup C, Ullum H. Iron deficiency among blood donors: experience from the Danish Blood Donor Study and from the Copenhagen ferritin monitoring scheme. *Transfus Med* 2019; 29: 23-7. doi: 10.1111/tme.12477.

35. Romero M, Puente F, Abós M, Gutiérrez M. Incidencia de ferropenia en un colectivo de 922 candidatos altruistas a donantes de sangre. *Sangre* 1989; 34: 126-9.
36. Mantilla-Gutiérrez CY, Cardona-Arias JA. Meta-análisis: prevalencia de deficiencia de hierro en donantes de sangre repetitivos y asociación con sexo, 2001-2011. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* 2013; 29 (1): 59-72.
37. Karakulak EA, Aksu S, Demiroğlu H, Sayinalp N, Göker H, Haznedaroğlu IC, et al. Unclassifiable non-CML classical myeloproliferative diseases with microcytosis: findings indicating diagnosis of polycythemia vera masked by iron deficiency. *Turk J Med Sci* 2019; 49 (5): 1560-3. doi: 10.3906/sag-1907-67.
38. Bessman JD. Microcytic polycythemia: frequency of nonthalassemic causes. *JAMA* 1977; 238 (22): 2391-2. doi:10.1001/jama.1977.03280230055022.
39. Sondel P, Tripp M, Ganick D, Levy J, Shahidi N. Phlebotomy with iron therapy to correct the microcytic polycythemia of chronic hypoxia. *Pediatrics* 1981; 67 (5): 667-70.
40. Patton W, Cave R, Harris R. A study of changes in red cell volume and haemoglobin concentration during phlebotomy induced iron deficiency and iron repletion using the Technicon H1. *Clin Lab Haematol* 1991; 13 (2): 153-61. doi: 10.1111/j.1365-2257.1991.tb00264.x.
41. Rector WG, Fortuin NJ, Conley CL. Non-hematologic effects of chronic iron deficiency: a study of patients with polycythemia vera treated solely with venesections. *Medicine* 1982; 61 (6): 382-9. doi: 10.1097/00005792-198211000-00004.
42. Sondel PM, Tripp ME, Ganick DJ, Levy JM, Shahidi NT. Phlebotomy with iron therapy to correct the microcytic polycythemia of chronic hypoxia. *Pediatrics* 1981; 67 (5): 667-70.
43. De Villambrosia SG, Mesones BG, Núñez J, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2012; 11 (20): 1242-5.
44. Rojas IM, Oreiro MB, de la Guía AL, Navarro FH. Protocolo diagnóstico de las anemias microcíticas. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 2008; 10 (20): 1363-5.
45. Joshi SD, Chikkagowdra S, Kumar V. Comparative study of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose versus iron sucrose in treatment of post-partum iron deficiency anemia. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol* 2016; 5 (8): 2566-70.
46. Singh A, Chaudhary R, Pandey HC, Sonker A. Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Asian J Transfus Sci* 2018; 12 (1): 46-50. doi: 10.4103/ajts.AJTS_30_17.
47. Bodemann HH, Rieger A, Bross KJ, Schröter-Urban H, Löhr GW. Erythrocyte and plasma ferritin in normal subjects, blood donors and iron deficiency anemia patients. *Blut* 1984; 48 (3): 131-7. doi: 10.1007/BF00320335.
48. Anderson C, Aronson I, Jacobs P. Erythropoiesis: Erythrocyte deformability is reduced and fragility increased by iron deficiency. *Hematology* 2000; 4 (5): 457-60. doi: 10.1080/10245332.1999.11746471.
49. Al-Hashimi LM, Gambling L, McArdle HJ. The effect of iron deficiency on osmotic sensitivity of red blood cells from neonatal rats and their mothers. *J Membr Biol* 2015; 248 (6): 1199-206. doi: 10.1007/s00232-015-9841-6.