

¿Puede la anemia del anciano ser una manifestación del envejecimiento normal?

Anía Lafuente, B. J.* y Suárez Almenara, J. L.**

* Hospital Doctor Negrín y Universidad de Las Palmas de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria. ** Residencia de Pensionistas de Taliarte. Telde (Gran Canaria).

RESUMEN

Con la presente revisión pretendemos colocar en su contexto epidemiológico y clínico el problema de la definición y el estudio de la anemia en los ancianos. La anemia es tan frecuente en las personas de edad avanzada que se ha llegado a considerar como una consecuencia normal del proceso de envejecimiento. Recientes estudios que correlacionan la anemia con la capacidad funcional y con el riesgo subsiguiente de mortalidad han venido a confirmar que la anemia, aunque sea leve, trae consigo consecuencias deletéreas para el anciano.

Palabras clave

Anemia. Intervalo de referencia. Epidemiología. Discapacidad. Envejecimiento.

Can anemia in the elderly be a manifestation of normal aging?

SUMMARY

With the present review, we aim to place the problem of the definition and study of anemia in the elderly in its epidemiological and clinical context. Anemia is so frequent in elderly persons that it has been considered as a normal consequence of the aging process. Recent studies that correlate anemia with functional capacity and with the subsequent risk of mortality have verified that anemia, although mild, has harmful consequences for the elderly.

Key words

Anemia. Reference interval. Epidemiology. Disability. Aging.

CONCEPTO DE ANEMIA

La anemia constituye el principal problema hematológico que se encuentra en los ancianos (1). La anemia no es

un diagnóstico definitivo, sino más bien un hallazgo de laboratorio que requiere una explicación diagnóstica. En términos fisiopatológicos, la anemia se define como una disminución de la capacidad de transporte de oxígeno por unidad de volumen de sangre. En términos de laboratorio, la anemia podría considerarse como disminución por debajo del valor «normal» de la concentración de hemoglobina en la sangre (2). Esto traslada la discusión a la definición de lo que entendemos como normal.

CONCEPTO DE NORMALIDAD

El concepto de normalidad en medicina está ligado al concepto de salud (3). La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la salud como un estado de completo bienestar físico, psíquico y social, y no solamente la ausencia de enfermedad (4). Esta definición de la OMS se basa en un concepto positivo de la salud, pero no es operativa: la salud absoluta podría compararse con el cero absoluto de temperatura, al cual podemos acercarnos pero nunca alcanzar. En la práctica, el diagnóstico de salud se basa en un concepto negativo de la misma, es decir, en la ausencia de patología. Y la ausencia de patología se suele basar a su vez en el mantenimiento de determinaciones analíticas y otros estudios complementarios dentro del intervalo de normalidad. Por ello, al tratar de definir la normalidad siempre se corre el riesgo de entrar en un razonamiento circular.

Por otra parte, ante una circunstancia clínica o hallazgo analítico a veces hablamos de que es normal para hacer referencia a que es habitual. Aunque se haya llegado a escribir que cerca del 80% de los ancianos padecen alguna enfermedad crónica (5, 6), no parece apropiado decir que es normal que un anciano esté enfermo. Podemos poner el ejemplo de la macrocitosis eritrocitaria, que está presente en una elevada proporción de personas de más de 70 años y, sin embargo, nunca está justificado encuadrarla dentro de las «macrocitosis idiopáticas del anciano» (7),

Correspondencia: B. J. Anía. Medicina Interna - Planta 6. Hospital Dr. Negrín. Bco. de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas. E-mail: bania@correo.hpi.no.rcanaria.es.

Recibido el 22-9-00; aceptado el 4-10-00.

es decir, que la macrocitosis no se puede considerar normal en los ancianos, aunque sea muy habitual en ellos.

La expresión «intervalo normal» en lo que respecta a los resultados de laboratorio resulta ambigua (8) o siléptica (9) por dos razones:

1. Ese intervalo no puede por sí mismo definir normalidad ni tampoco la presencia o ausencia de enfermedad.
2. El término normal se aplica en estadística a la distribución gaussiana, a la cual no se suelen ajustar exactamente las distribuciones de valores biológicos.

Por ello, en sustitución de la expresión «intervalo normal» se considera preferible hablar de «intervalo de referencia» (10).

EL INTERVALO DE REFERENCIA

A menudo se habla de «rango» de referencia, pero la palabra rango es un claro anglicismo, y en su lugar preferimos usar el término intervalo.

En cuanto al término «referencia», se trata de un término de significado vago, adoptado precisamente con ese propósito, con lo cual se nos obliga a definir en cada caso de qué estamos hablando. Los valores de referencia son resultados de cierto tipo de cantidad obtenidos de uno o varios individuos que corresponden a una descripción preestablecida, que debe ser detallada y facilitada a otras personas que vayan a utilizar esos valores (11). Tanto la identificación como la disponibilidad de grupos de personas sanas para la determinación de los intervalos de referencia son siempre cuestiones problemáticas (12). Podría elegirse como grupo de referencia tanto una población natural no seleccionada como un grupo de individuos considerados sanos según criterios previamente especificados. Cualquiera de estos grupos es aceptable, aunque un intervalo de referencia derivado de una población natural tiene mayor probabilidad de incluir un mayor número de valores verdaderamente anormales correspondientes a individuos enfermos, pero ello podría compensarse reduciendo el porcentaje del 95% convencionalmente aceptado como normal en la población natural muestreada (13).

DETERMINACIÓN DE LOS INTERVALOS DE REFERENCIA

La asignación de los valores analíticos correspondientes al estado de salud puede efectuarse por cuatro criterios principales, cada uno con sus ventajas e inconvenientes:

a) Criterio clínico. La ausencia de sintomatología determinaría la consideración de que el individuo está sano. Este criterio sería bastante específico, pero poco sensible. Efectivamente, muchas personas en estadio subclínico de

enfermedad, y ya con alteraciones analíticas evidentes, serían consideradas sanas.

b) Criterio estadístico. Tomando una población de personas más o menos seleccionadas, se determina la distribución de una serie de variables cuantitativas, considerando el intervalo del 95% central de dichas distribuciones como el intervalo de referencia. Ello implica considerar que, en cada variable, tendríamos de manera constante y exacta un 5% de personas enfermas, sea por exceso (por encima del percentil 97,5) o por defecto (por debajo del percentil 2,5). Es evidente que dichas cifras mágicas de percentiles no tienen por qué ajustarse a la realidad de ninguna población, seleccionada o no.

c) Criterio longitudinal. El intervalo de referencia se obtendría tras realizar un seguimiento a lo largo del tiempo a la población de referencia, analizando a partir de qué umbrales de cada variable aparece enfermedad o disminución de la supervivencia achacable a esas determinaciones analíticas. Este criterio sería el más válido, aunque menos preciso. Pero su mayor inconveniente radica en la enorme dificultad y el elevado coste para llevar a cabo este tipo de estudios longitudinales.

d) Criterio de consenso. En la práctica, en el caso de las concentraciones de hemoglobina y de glucosa en sangre, los umbrales de anormalidad se han establecido por consenso (14, 15). En el caso de las cifras de tensión arterial o de las concentraciones de colesterol, existen amplísimos estudios longitudinales que determinan el riesgo cardiovascular según dichas cifras, pero, dado que el riesgo nunca es negligible, es en definitiva el consenso de expertos el que determina el umbral de riesgo aceptable y, consiguientemente, el umbral de lo que se considera ya patológico (16, 17).

INTERVALOS DE REFERENCIA PARA LA HEMOGLOBINEMIA SEGÚN LOS DIFERENTES CRITERIOS

Las encuestas poblacionales de nutrición y salud son una rica y detallada fuente para acercarnos estadísticamente a los intervalos de referencia para la hemoglobinemias. El segundo *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES II) de Estados Unidos determinó las concentraciones de hemoglobina correspondientes al intervalo central del 95% en una muestra de más de 15.000 sujetos representativa de la población general de ese país, de la que se había excluido solamente a los institucionalizados, las embarazadas y las personas con electroforesis de hemoglobina anormal. En las personas de 65 a 74 años los intervalos centrales del 95% para las hemoglobinemias fueron de 12,6 a 17,4 g/dL para los varones y de 11,7 a 16,1 g/dL para las mujeres (18).

Según la Encuesta de Nutrición de Canarias (ENCA 1997-1998), las concentraciones de hemoglobina correspondientes al percentil 5, sobre una muestra de 762 per-

sonas de hasta un máximo de 75 años de edad y de las que 171 eran menores de 18 años, serían de 12,6 g/dL para los varones, y de 11,6 g/dL para las mujeres. En dicha encuesta, las concentraciones medias de hemoglobina no sólo no disminuían con la edad, sino que tendían a ser mayores en las personas de 65 y más años que en las de menor edad. El percentil 5 para los sujetos de 65 años o más fue de 12,3 g/dL, mientras que para el conjunto de personas estudiadas dicho percentil fue de 11,9 g/dL (19).

En un estudio longitudinal preliminar realizado en Finlandia se encontró que sólo las hemoglobinemias bajas estaban claramente asociadas con una mortalidad incrementada, aunque había también un ligero incremento de mortalidad con hemoglobinemias altas. Los valores óptimos se encontraban a partir de 14 g/dL para los varones, y a partir de 12 g/dL para las mujeres (20).

DEFINICIÓN OPERATIVA DE ANEMIA

A partir de 1933, la mayoría de los autores adoptaron como valores normales de hemoglobinemia los propuestos por Wintrobe (21), que eran de 14,0-18,0 g/dL para los varones y de 12,0-16,0 g/dL para las mujeres, catalogando como anémicos a los individuos con valores inferiores a los citados, aunque había discrepantes que alegaban que el límite inferior para las mujeres debía ser rebajado.

La definición de anemia propuesta por el consenso de un grupo de expertos reunidos por la Organización Mundial de la Salud en 1968, e internacionalmente aceptada desde entonces, establece como límites inferiores de la normalidad en los adultos que viven al nivel del mar unas concentraciones de hemoglobina de 13 g/dL para los varones y de 12 g/dL para las mujeres no gestantes. Este consenso propone unos límites diferentes para los niños y para las embarazadas, pero no establece un límite específico de normalidad para los ancianos (14).

CRITERIOS DE ANEMIA EN LOS ANCIANOS

La valoración de la normalidad en el anciano se complica al tener que distinguir entre los cambios provocados por el envejecimiento normal y los causados por eventos patológicos (13). Aunque ya Arteta afirmaba en su Conferencia de 1950 que, en los viejos, las cifras de la sangre son normales o muy próximas a la normalidad (22), hasta hace poco continuaba siendo controvertido si los intervalos de referencia para la concentración de hemoglobina en la edad adulta eran también aplicables en la ancianidad (23), puesto que la ligera tendencia a menores hemoglobinemias a edades avanzadas podía atribuirse a una mayor prevalencia de comorbilidad en los ancianos. La opinión más generalizada pone en duda la existencia de una anemia llamada senil, pero con la edad sí parece existir un aumento de sensibilidad del sistema hematopoyético a las noxas externas que condicionaría una dismi-

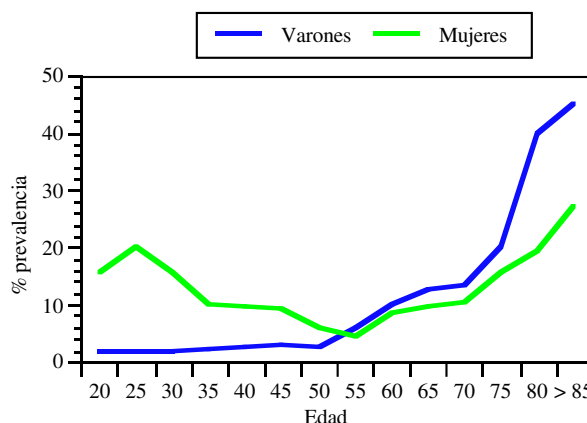


Figura 1. Prevalencia de anemia por grupos quinquenales de edad y sexo en Olmsted County, Minnesota (EE.UU.). Se observa una mayor prevalencia en los varones a partir de los 60 años de edad. [Adaptada de (27)].

nución de la capacidad de respuesta homeostática a las situaciones de estrés (24).

Robbins et al encontraron en una población de 1.685 ancianos de ambos sexos, considerados sanos y sin incapacidad, una hemoglobinemia estadísticamente menor en los de 75 años o más respecto a los de su mismo sexo que tenían de 65 a 74 años de edad. Sin embargo, las diferencias en las hemoglobinemias medias, que fueron solamente de 0,3 g/dL para los varones y de 0,2 g/dL para las mujeres, no tienen trascendencia clínica (25). Por ello, no parece justificado establecer criterios de anemia diferentes en los ancianos respecto a los adultos de su mismo sexo.

Izaks et al han zanjado la cuestión mediante el seguimiento a lo largo de 10 años de 775 sujetos holandeses no institucionalizados de 85 años o más (26). En esta población se encontró un incremento en el riesgo de mortalidad en los cinco años posteriores a la determinación de hemoglobinemias inferiores a los 13 g/dL y 12 g/dL en varones y mujeres respectivamente. En consecuencia, estos umbrales, escogidos hace años para los adultos por consenso de la OMS (14), resultan aplicables incluso hasta a los muy ancianos. Así pues, incluso a partir de los 85 años una hemoglobinemia por debajo de esos umbrales hay que considerarla patológica.

PREVALENCIA DE LA ANEMIA

En un estudio que abarcó unos 9.000 ancianos residentes en Olmsted County, Minnesota (EE.UU.), se encontró anemia (según los criterios de la OMS) en el 20,5% de los varones y en el 15,9% de las mujeres, alcanzándose una prevalencia de anemia del 44,4% en los varones de 85 años o más (27). En la misma línea Izaks et al, en su estudio de seguimiento que ya hemos comentado, encontraron anemia (también siguiendo los criterios de la OMS) en el

17% de las mujeres y en el 28% de los varones que vivían en su comunidad y tenían 85 años o más (26).

En España, en una muestra aleatoria de 95 ancianos sevillanos residentes en la comunidad se encontró una prevalencia de anemia del 26% (28).

Mientras que en las edades medias de la vida la anemia es más frecuente en las mujeres, a partir de los 60 años la anemia se hace más frecuente en el sexo masculino (Fig. 1). Estos hallazgos epidemiológicos son concordantes con la revisión realizada por Verdejo en 1991, según la cual casi todos los estudios han demostrado que el nivel de hemoglobina disminuye en los varones que superan los 60 años de edad, disminuyendo también, aunque en menor grado, en las mujeres, por lo que la hemoglobinemia se iguala en los dos sexos en la edad avanzada (29). Al aplicar los criterios de anemia de la OMS diferenciados para varones y mujeres es lógico encontrar mayor prevalencia en los varones si efectivamente las hemoglobinemias medias en ambos sexos son similares.

INCIDENCIA DE LA ANEMIA EN LOS ANCIANOS

Contra lo que se afirma en el tratado de geriatría de Pathy de que las mujeres ancianas son más propensas a desarrollar anemia (30), la incidencia o aparición de nuevos casos de anemia en la población anciana es también mayor en varones que en mujeres, y también va aumentando con la edad, aunque en los varones parece estabilizarse a partir de los 80 años de edad (31). Efectivamente, en otro estudio realizado en los aproximadamente 9.000 ancianos residentes en Olmsted County, Minnesota (EE.UU) se encontraron a lo largo de un año 618 nuevos casos de anemia. De estos casos, 465 (75%) se detectaron con ocasión de un ingreso hospitalario, pero sólo en 57 casos fue la anemia la causa de dicho ingreso. La mitad de los nuevos casos de anemia en ancianos fue atribuible a pérdidas hemáticas. Aunque en el 31% de los nuevos casos de anemia ésta había desaparecido al mes, y en el 71% había desaparecido al año, la supervivencia de los ancianos con anemia recién descubierta fue peor a la esperada, en especial si la anemia no había podido ser atribuida a hemorragia (31).

ALGUNOS ASPECTOS RESEÑABLES DEL ESTUDIO CLÍNICO DE LA ANEMIA

Detección clínica de la anemia

En el pasado la anemia fue conocida en el terreno de la clínica principalmente por la palidez, pero también por otras manifestaciones tales como astenia, postración, taquicardia o edemas. La palidez de la piel expuesta no es un signo muy fidedigno, ya que muchos ancianos confinados en sus casas pueden tener palidez cutánea por inadecuada exposición al sol. La palidez de la lengua o de las

mucosas es más diagnóstica (30). A partir del siglo XIX se empezaron a aplicar técnicas de laboratorio cuantitativas y morfológicas que permitieron confirmar y refinar las sospechas clínicas de anemia.

La palidez sigue siendo el signo guía principal de la anemia. En el único estudio publicado que hemos encontrado sobre esta materia, se analizó la sensibilidad del hallazgo clínico de palidez para el diagnóstico de anemia en 28 varones anémicos y 22 sin anemia. La palidez conjuntival y la ausencia de aclaramiento del lecho ungueal a la presión tuvieron una sensibilidad del 81% para la detección de hemoglobinemias menores de 10 g/dL. La simple observación de palidez en el lecho ungueal o en los pliegues palmares fue menos sensible aún. Ninguno de estos hallazgos clínicos se registró en los individuos sin anemia. Los autores de ese pequeño estudio concluyen que la exploración física es capaz de detectar una anemia moderada o severa en la mayoría, pero no en la totalidad de los casos (32). En consecuencia, el hemograma es imprescindible para descartar la anemia aún en ausencia de palidez clínicamente observable.

Otros síntomas o signos, tales como astenia, taquicardia, disnea, dolor anginoso, cefalea o edemas son aún más inespecíficos y menos orientadores hacia el diagnóstico de anemia que la palidez.

Diagnóstico de la ferropenia como causa de anemia

La ferropenia sigue siendo la causa más común de anemia en el conjunto de la población, tanto en los países del Tercer Mundo como en los países desarrollados (33).

La ferropenia es también la causa más frecuente de anemia en los ancianos que viven en la comunidad, pero en series clínicas es más frecuente la anemia por trastornos crónicos (1, 34). Aunque la hipoferritinemia es un buen indicador de ferropenia, y desde luego mucho más práctico que el estudio de los depósitos de hemosiderina en la médula ósea, hay que tener en cuenta que la ferritina se comporta también como un reactante de fase aguda. Como en las personas mayores es frecuente la comorbilidad, su ferritinemia tiende a incrementarse algo aun en presencia de ferropenia. Por ello, en vez del límite inferior de 12 µg/L propuesto por la OMS para la consideración de ferritinemia baja para los adultos, en los ancianos sería más conveniente considerar la existencia de ferropenia para ferritinemias inferiores a 18 µg/L, aunque la demostración definitiva de ferropenia vendría dada por el incremento de 2 g/dL en la hemoglobinemia a las tres semanas de iniciada la ferroterapia sustitutiva. Ni siquiera los hallazgos clínicos de coiloniquia, glositis atrófica o queilitis angular, que sólo se observan en ferropenias intensas, son lo suficientemente específicos como para diagnosticar ferropenia (34).

La determinación de la concentración del receptor sérico de la transferrina constituye una reciente y prometido-

ra aportación que puede permitir diagnosticar ferropenia en coexistencia con una anemia de trastornos crónicos. Al disminuir los depósitos somáticos de hierro se promueve la expresión del receptor celular de la transferrina, principalmente en la mucosa del intestino delgado proximal. Por proteólisis del receptor celular de la transferrina se produce el receptor sérico de la transferrina, que circula en el plasma a concentración proporcional a la masa total del receptor celular. Así pues, en situación de ferropenia se produce un incremento de la concentración de receptor sérico de la transferrina, incremento que se produce aunque coexistan enfermedades crónicas o edad avanzada. Por ello, esta determinación puede permitir diagnosticar ferropenia en un anciano aun en presencia de ferritinemia normal o elevada, sin necesidad de estimar los depósitos de hemosiderina en la médula ósea (35).

LA ANEMIA Y LA INCAPACIDAD FÍSICA

En una serie de ancianos estudiados al ingreso en una residencia se encontró asociación de la anemia a la incapacidad física, pero no a la incapacidad mental (36).

En el seguimiento durante seis años de una cohorte de 456 sujetos de 70 años de edad, se observó un menor riesgo de mortalidad en los que realizaban una actividad física regular, y este menor riesgo de mortalidad fue independiente de la presencia o ausencia de anemia (37). Sin embargo, las asociaciones del incremento de la actividad de la interleukina-6 con la edad y con el declive funcional típico de la fragilidad, así como con la anemia de la enfermedad crónica (38), permiten vislumbrar una relación fisiopatológica entre la anemia y la incapacidad física. En esa línea se observó un declive en la hemoglobinemía de 145 varones y 259 mujeres que fueron seguidos desde la edad de 70 años a la de 81 años, y que se cuantificó en unos 0,7 g/dL entre los varones y en unos 0,4 g/dL entre las mujeres (39), pero no se investigó si este declive se correlacionaba con un deterioro funcional.

CONCLUSIÓN

Aun en los muy ancianos, y pese a su gran frecuencia en ese grupo de edad, hay que considerar siempre a la anemia como un hallazgo patológico. Todas las anemias, incluso las leves y las que no tienen aparente repercusión clínica, aumentan el riesgo de mortalidad y se asocian con un empeoramiento funcional cuando aparecen o se detectan en personas de edad avanzada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stander PE. Anemia in the elderly. Symptoms, causes, and therapies. *Postgrad Med* 1989;85:85-96.
2. Kellermeyer RW. General principles of the evaluation and therapy of anemias. *Med Clin North Am* 1984;68:533-43.
3. Gräsbeck R. Health as seen from the laboratory. En: Gräsbeck R, Alström T, eds. *Reference values in laboratory medicine*. Nueva York: Wiley; 1981. p. 17-24.
4. World Health Organization. *Basic documents*. 35th edition. Geneva: World Health Organization; 1985.
5. Vargas Castrillón E, García Arenillas M. Principios generales de utilización de medicamentos. En: Fíbera Casado JM, Cruz Jentoft A, eds. *Geriatría en atención primaria*. Barcelona: Uriach; 1997. p. 35-44.
6. Lebowitz BD, Pearson JL, Cohen GD. Older Americans and their illnesses. En: Salzman C, ed. *Clinical geriatric psychopharmacology*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 3-20.
7. Outeiriño J, Outeiriño JJ. Valoración del anciano con anemia macrocítica. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1991;26:219-21.
8. Murphy EA, Abbey H. The normal range - a common misuse. *J Chron Dis* 1967;20:79-88.
9. Murphy EA. The normal, and the perils of the sylleptic argument. *Perspect Biol Med* 1972;15:566-82.
10. Solberg HE. Approved recommendation (1986) on the theory of reference values. Part 1. The concept of reference values. *J Clin Chem Clin Biochem* 1987;25:337-42.
11. Solberg HE. Establishment and use of reference values. En: Tietz NW, ed. *Textbook of clinical chemistry*. Filadelfia: Saunders; 1986. p. 356-86.
12. Eveback LR. The population of healthy persons as a source of reference information. *Hum Pathol* 1973;4:9-16.
13. Kruger A. The limits of normality in elderly patients. *Baillière's Clin Haematol* 1987;1:271-89.
14. World Health Organization. *Nutritional anaemias*. Report of a Scientific Group. Technical Report Series No. 405. Geneva: WHO; 1968.
15. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1998;21(Supl 1):S5-19.
16. Ministerio de Sanidad y Consumo. Consenso para el control de la hipertensión arterial en España. *Rev Esp Cardiol* 1991;44:76-94.
17. Anónimo. Acuerdo de consenso sobre el control de la colesterolemia en España. *Med Clin (Barc)* 1990;94:505-9.
18. Dallman PR, Yip R, Johnson C. Prevalence and causes of anemia in the United States, 1976 to 1980. *Am J Clin Nutr* 1984;39:437-45.
19. Anónimo. Encuesta de Nutrición de Canarias (ENCA 1997-1998). Volumen 4: Evaluación bioquímica del estado nutricional. (citado 2 Ago 2000) Disponible en: URL: <http://www.gobcan.es/psc/enca/tomo4/seccion44.html>.
20. Aromaa A, Maatela J. A search for optimum values: prognostic evaluation of reference values. En: Gräsbeck R, Alström T, eds. *Reference values in laboratory medicine*. Nueva York: Wiley; 1981. p. 145-65.
21. Wintrobe MM, ed. *Clinical hematology*. Filadelfia: Lea & Febiger; 1974.
22. Arteta JL. Morfología patológica del anciano. En: Vega Díaz F, ed. *Siete conferencias sobre geriatría*. Madrid: Escelicer; 1950. p. 63-85.
23. Mansouri A, Lipschitz DA. Anemia in the elderly patient. *Med Clin North Am* 1992;76:619-30.
24. Manzarbeitia Arambarri J. Anemia ferropénica en el paciente anciano. En: Guillén Uera F, ed. *Monografías de actualización en geriatría*. Madrid: Editores Médicos; 1998. p. 195-213.
25. Robbins J, Wahl P, Savage P, Enright P, Powe N, Lyles M. Hematological and biochemical laboratory values in Older Cardiovascular Health Study participants. *J Am Geriatr Soc* 1995;43:855-9.
26. Izaks GJ, Westendorp RGJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. *JAMA* 1999;281:1714-7.
27. Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Melton LJ. Prevalence of anemia in medical practice: community versus referral patients. *Mayo Clin Proc* 1994;69:730-5.
28. Fernández López L, Sánchez Román J, Andreu Kern F, Vera J. Estudio sobre la prevalencia de ferropenia en los sujetos ancianos de Sevilla. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1992;27:68-75.

29. Verdejo Bravo C. Evaluación general del anciano. Lo normal y lo anormal en hematología geriátrica. En: Ribera Casado JM, ed. Vejez y trastornos hematológicos. (Clínicas Geriátricas - Volumen VII). Madrid: Editores Médicos; 1991. p. 18-25.
30. Banerjee AK. El sistema hematopoyético. En: Pathy MSJ, ed. Principios y práctica de la medicina geriátrica (Volumen II). Madrid: Cea; 1989. p. 153-208.
31. Anía BJ, Suman VJ, Fairbanks VF, Rademacher DM, Melton LJ. Incidence of anemia in older people: an epidemiologic study in a well defined population. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:825-31.
32. Strobach RS, Anderson SK, Doll DC, Fingenberg S. The value of the physical examination in the diagnosis of anemia. Correlation of the physical findings and the hemoglobin concentration. *Arch Intern Med* 1988;148:831-2.
33. DeMaeyer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anaemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302-16.
34. Jolobe OMP. Does this elderly patient have iron deficiency anaemia, and what is the underlying cause? *Postgrad Med J* 2000;76:195-8.
35. Chua E, Clague JE, Sharma AK, Horan MA, Lombard M. Serum transferrin receptor assay in iron deficiency anaemia and anaemia of chronic disease in the elderly. *Q J Med* 1999;92:587-94.
36. Anía Lafuente BJ, Fernández-Burriel Tercero M, Suárez Almenara JL, Betancort Mastrángelo C, Guerra Hernández L. Anemia e incapacidad funcional al ingreso en una residencia geriátrica. *An Med Interna (Madrid)* (en prensa).
37. Stessman J, Maaravi Y, Hammerman-Pozenberg R, Cohen A. The effects of physical activity on mortality in the Jerusalem 70-year-olds Longitudinal Study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:499-504.
38. Ershler WB, Keller ET. Age-associated increased interleukin-6 gene expression, late-life diseases, and frailty. *Annu Rev Med* 2000;51:245-70.
39. Nilsson-Ehle H, Jagenburg R, Landahl S, Svanborg A, Westin J. Decline of blood haemoglobin in the aged: a longitudinal study of an urban Swedish population from age 70 to 81. *Br J Haematol* 1989;71:437-42.