

Diagnóstico y tratamiento de las anemias macrocíticas en adultos

Dr. Takayo Nagao | Makoto Hirokawa, MD, PhD

Departamento de Medicina Interna General y
Medicina de laboratorio clínico, Universidad de Akita
Facultad de Medicina de Akita (Japón)

Correspondencia

Makoto Hirokawa, Departamento de Medicina Interna
General y Medicina de Laboratorio Clínico, Facultad
de Medicina de la Universidad de Akita, Akita, Japón.

Correo electrónico: mhirokawa@hos.akita-u.ac.jp

Información de financiación

Ministerio de Educación, Ciencia, Deportes y
Cultura de Japón, Número de subvención/premio:
15K08639; Trastornos idiopáticos de
Comité de Investigación de Órganos Hematopoyéticos
del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar de Japón

Abstracto

La anemia es uno de los problemas de salud más comunes en el ámbito de la atención primaria.

La macrocitosis en adultos se define como un volumen corpuscular medio (VCM) de glóbulos rojos (RBC) >100 femtolitros (fL). Las anemias macrocíticas se clasifican generalmente en anemia megaloblástica o no megaloblástica. La anemia megaloblástica es causada por deficiencia o utilización deficiente de vitamina B12 y/o folato, mientras que la anemia macrocítica no megaloblástica es causada por diversas enfermedades como el síndrome mielodisplásico (SMD), disfunción hepática, alcoholismo, hipotiroidismo, ciertos medicamentos y trastornos hereditarios menos comunes de la síntesis de ADN.

Las anemias macrocíticas se tratan con terapias específicas para cada causa y es fundamental diferenciar la anemia no megaloblástica de la megaloblástica.

Dado que los SMD y las neoplasias mieloides afectan comúnmente a los ancianos, los médicos de atención primaria pueden encontrar más casos de anemias macrocíticas en el futuro cercano, a medida que aumenta la población de edad avanzada. Cuando se sospecha SMD junto con leucocitopenia y/o trombocitopenia con anemia, puede ser adecuada una consulta con hematología.

PALABRAS CLAVE

anemias macrocíticas, megaloblásticas, síndrome mielodisplásico, no megaloblásticas, perniciosas anemia

1 | INTRODUCCIÓN

La anemia es una de las enfermedades más frecuentemente diagnosticadas por los médicos de atención primaria. En 2010, la prevalencia mundial de anemia fue del 32,9%, es decir, más de 2.200 millones de personas se vieron afectadas.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la anemia como un recuento de hemoglobina (Hb) inferior a 13 g/L en hombres, inferior a 12 g/L en mujeres no embarazadas y inferior a 11 g/L en mujeres embarazadas y ancianos. La causa de la anemia varía según la edad, el sexo y la geografía, y la anemia ferropénica es la etiología más común.¹ Para el diagnóstico diferencial, es útil clasificar el tipo de anemia según los índices de glóbulos rojos de Wintrobe,²

que se calcula a partir del recuento de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina y el hematocrito. El volumen corpuscular medio (VCM) se calcula a partir del hematocrito (%) \times 10/
recuento de glóbulos rojos (10⁶ / μ l) y el volumen macrocítico (VCM)
Las anemias se definen como VCM >100 fL.

Aunque los médicos generales no suelen encontrar anemias macrocíticas, un informe de un grupo de medicina familiar encontró

macrocitosis en el 2%-4% de los pacientes,³ y un estudio de 1784 pacientes seleccionados al azar en los adultos mayores seleccionados que viven en casa se encontró macrocitosis en el 6,3% de los hombres y el 3,3% de las mujeres.⁴ Las causas de anemia en los adultos mayores son complejas, complicada porque a menudo tienen múltiples comorbilidades. Según el estudio de Stanford, la malignidad hematológica y la anemia ferropénica representaron el 22% y el 12% de los pacientes adultos mayores con anemia, respectivamente, y la etiología de la anemia permaneció desconocida en el 35% de los pacientes.⁵ Con el aumento futuro esperado de la población de mayor edad, es probable que el número de casos de anemia macrocítica detectados por los médicos de atención primaria aumentarán. Por lo tanto, esta revisión resume el diagnóstico y tratamiento de anemias macrocíticas en adultos.

2 | ETIOLOGÍA

La causa de la anemia macrocítica se clasifica en una de las siguientes categorías, megaloblásticas o no megaloblásticas. Anemia megaloblástica

Este es un artículo de acceso abierto bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial, que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se cite adecuadamente la obra original y no se utilice con fines comerciales.

© 2017 Los autores. Revista de medicina general y familiar publicada por John Wiley & Sons Australia, Ltd en nombre de la Asociación de Atención Primaria de Japón.

es causada por deficiencia o deterioro de la utilización de la vitamina B12 o

La anemia no megaloblástica puede ser el resultado de una disfunción hepática, alcoholismo, síndrome mielodisplásico (SMD) o hipotiroidismo.

Las causas comunes de macrocitosis varían según la región y el entorno.

Por ejemplo, en Nueva York, el 37% de los casos diagnosticados en pacientes hospitalizados estaban relacionados con la medicación.⁶ La terapia antirretroviral (TAR) para las infecciones por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) representó el 13%.⁶

En Finlandia, las causas más comunes de anemias macrocíticas fueron el alcoholismo (65%)⁷ y la deficiencia de vitamina B12 o folato (28%)⁸ en pacientes ambulatorios.

mayores de 75 años.

3 | DEFICIENCIA DE VITAMINA B12

La deficiencia de vitamina B12 es la causa más común de enfermedad megaloblástica. anemia. La deficiencia de vitamina B12 es causada por una ingesta dietética insuficiente.

tomar, como en los casos de vegetarianos o desnutrición, malabsorción debido

a la ausencia de factor intrínseco causada por anemia perniciosa o fol-

Después de una cirugía gástrica, trastornos congénitos, como la transcobalamina II

deficiencia o exposición al óxido nítrico.

El resultado de un estudio realizado en Japón indicó que la

La causa más común de anemia megaloblástica es la anemia perniciosa (61%), seguida de la deficiencia de vitamina B12 debido a gastrectomía (34%), la deficiencia de vitamina B12 debido a otras causas (2%) y la deficiencia de folato (2%).⁹ La vitamina B12 está contenida en alimentos de origen animal y la ingesta diaria

es de aproximadamente 3-30 µg. La cantidad diaria requerida es de aproximadamente

1-3 µg, y excepto en caso de obstrucción estomacal o intestinal, o ser un

Vegetariano estricto, la deficiencia de vitamina B12 es rara.

La vitamina B12 se une al factor intrínseco secretado por el estómago.

células madre y se absorbe en el íleon terminal. Una vez absorbido, vi- La vitamina B12 actúa como coenzima en la reacción enzimática que produce metionina a partir de homocisteína. Como resultado, el ácido fólico se convierte en Su forma activa. Cuando la vitamina B12 es deficiente, el ácido fólico activo también es deficiente. Como resultado, la reacción intracelular que involucra a la coenzima La forma de ácido fólico se ve afectada. Por lo tanto, no solo la vitamina B12 sino también el folato Las deficiencias perjudican la síntesis de ADN. Debido a que una gran cantidad de vitamina La vitamina B12 se almacena en el hígado y los problemas clínicos tardan entre 5 y 10 años en manifestarse tras una disminución de la ingesta o absorción de vitamina B12.¹⁰

Los signos y síntomas inducidos por la anemia megaloblástica debida

Los síntomas de la deficiencia de vitamina B12 son fatiga, dolor de cabeza, palpitaciones y disnea y síntomas neurológicos como disestesia e hipo-

También puede haber parestesia. En casos graves, ataxia, disminución de la

Priocepción y sensación vibratoria, conocidas colectivamente como subaguda

Puede haber degeneración combinada. Los síntomas neurológicos son

No suele observarse en casos de deficiencia de folato. La deficiencia de vitamina B12 sí lo hace.

No necesariamente conduce a anemia y macrocitosis. Otros síntomas incluyen glositis de

Hunter y canas.

El frotis de sangre periférica revela anemias macrocíticas y pancitopenia.

Puede haber topenia y neutrófilos hipersegmentados en casos graves.

casos. Cambios megaloblásticos en eritroblastos y metamieloblastos gigantes.

Se observan citos en la médula ósea, como resultado de una alteración de la difusión nuclear.

diferenciación. El análisis bioquímico de la sangre muestra niveles elevados de bilirrubina

indirecta y lactato deshidrogenasa (LDH), y una disminución

nivel de haptoglobina. La deficiencia de vitamina B12 se trata con administración parenteral.

administración de vitamina B12 y los niveles hematológicos generalmente se recuperan.

volver a la normalidad en un mes. Para los pacientes con una desnutrición permanente

aumento de la capacidad de absorber la vitamina B12 de la dieta, como la asociada

En caso de anemia perniciosa o gastrectomía total, es necesario un tratamiento de por vida.¹⁰

Durante la recuperación hematopoyética, puede producirse una deficiencia de hierro.

Aunque no es un tratamiento establecido, recientemente se ha

se informó que el tratamiento oral es eficaz, porque entre el 1% y el 5% de vitamina

La absorción de B12 en el íleon terminal se realiza por difusión pasiva, en la que no interviene el factor intrínseco.¹⁰

4 | ANEMIA PERNICIANA

La anemia perniciosa representa entre el 20% y el 50% de la deficiencia de vitamina B12.

eficacia en adultos,¹¹ y se asocia con gastritis autoinmune,

lo que resulta en la destrucción de las células parietales gástricas y la falta asociada de factor

intrínseco.¹² La prevalencia de anemia perniciosa es

Se estima que entre 10 y 50 por cada 100 000 personas, entre los europeos del norte

y los estadounidenses caucásicos. La prevalencia de anemia perniciosa en Japón es rara, de 1 a 5 por 100 000 personas,¹³ en comparación con Occidente.

La anemia perniciosa es causada por gastritis atrófica metaplásica autoinmune (AMAG), que se manifiesta predominantemente en el estómago.

cuerpo y fondo. En la anemia perniciosa, la actividad antigástrica de las células parietales

Los anticuerpos se detectan específicamente contra la bomba de protones de la adenosina

trifosfatasa de potasio e hidrógeno (H⁺ /K⁺ -ATPasa). Por lo general, no se considera que

Helicobacter pylori (H. pylori) esté asociado con

AMAG. Sin embargo, Hershko et al. han informado que H. pylori podría

servir como desencadenante de AMAG y anemia perniciosa, en base a su

observación de que la prevalencia de la infección por H. pylori fue del 87,5% en pacientes

menores de 20 años.¹⁴ Además, una teoría sobre

El evento iniciador de AMAG es el mimetismo molecular entre H. pylori

antígenos y H⁺ /K⁺ -ATPasa gástrica.¹⁵

La destrucción de las células parietales conduce a una disminución de la producción de ácido.

secreción de factor intrínseco y autoanticuerpos contra el factor intrínseco.

El factor inhibe la absorción de vitamina B12. Como resultado, la secreción de gastrina

La secreción de las células G antrales aumenta y la hipergastrinemia induce

proliferación de células mucosas oxínticas, incluidas células enterocromafines y células

parietales.¹⁶ Las manifestaciones clínicas son similares a

otras deficiencias de vitamina B12, pero a veces se presenta anemia perniciosa.

asociada con otras enfermedades autoinmunes como la diabetes tipo 1, la tiroiditis autoinmune

y la enfermedad de Addison. Sensibilidad y especificaciones

La eficacia de la prueba de anticuerpos anti-factor intrínseco fue del 50%-70% y mayor del 95%,

respectivamente.¹⁷ La sensibilidad y especificidad de la prueba

Los resultados de la prueba de anticuerpos anticélulas parietales gástricas fueron superiores al 90% y

al 50%, respectivamente.¹⁸ El tratamiento para la anemia perniciosa es la administración de por vida.

La administración de vitamina B12 es un factor de riesgo para los pacientes con anemia

perniciosa que presentan un alto riesgo de desarrollar adenocarcinoma gástrico y tumores carcinoides.¹⁹

Factores de riesgo significativos para el desarrollo de carcinoma gástrico en

AMAG incluye la presencia de anemia perniciosa, gravedad de la mucosa

atrofia, metaplasia intestinal, duración de la enfermedad y mayores de 50 años.¹⁶ Se recomiendan

exámenes gástricos periódicos para pacientes

con anemia perniciosa.

5 | DEFICIENCIA DE FOLATO

El ácido fólico se encuentra en vegetales verdes y productos animales, como el hígado. La ingesta diaria recomendada de ácido fólico para adultos es de 240 µg y las mujeres embarazadas o en período de lactancia necesitan una ingesta de alrededor de 400 µg por día. La deficiencia de folato puede aumentar el riesgo de estenosis congénita del tubo neural durante el embarazo. El ácido fólico se absorbe en el yeyuno superior tanto por difusión pasiva como por captación activa. La deficiencia de folato es causada por deficiencia nutricional (p. ej., mala alimentación, alcoholismo), malabsorción (p. ej., enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal), mayores requerimientos (p. ej., embarazo, lactancia, hemólisis crónica) o medicación (p. ej., metotrexato, trimetoprima, fenitoína). Debido a que los niveles séricos de folato fluctúan con la ingesta alimentaria, se ha considerado más confiable la medición de los niveles de folato en los glóbulos rojos, que reflejan las reservas de folato en los tejidos.²⁰ Los pacientes generalmente son tratados con ácido fólico oral si la causa de la deficiencia de folato es una deficiencia nutricional o mayores requerimientos nutricionales.

6 | SÍNDROME MIELODISPLÁSICO

El SMD se define como un trastorno clonal de las células madre hematopoyéticas caracterizado por citopenia, mielodisplasia, hematopoyesis ineficaz y mayor riesgo de progresión a leucemia mieloide aguda (LMA).²¹ La prevalencia en Japón es de aproximadamente 3 por 100 000 personas y está aumentando. En un estudio de 124 pacientes de 75 años o más, con un VCM elevado (>95 fL), se diagnosticó SMD a seis pacientes.⁸ El SMD es causado por una adquisición gradual de mutaciones oncogénicas. Se observan anomalías cromosómicas clonales en el 30 al 50 % de los pacientes con SMD y también están presentes mutaciones genéticas. Con el advenimiento de la secuenciación de próxima generación, se han identificado mutaciones somáticas recurrentes en genes involucrados en la regulación epigenética (TET2, ASXL1, EZH2, DNMT3A, IDH1/2), empalme de ARN (SF3B1, SRSF2, U2AF1, ZRSR2), respuesta al daño del ADN (TP53), regulación transcripcional (RUNX1, BCOR, ETV6) y transducción de señales (CBL, NRAS, JAK2) en pacientes con SMD.²²

Los pacientes con SMD pueden presentar anemia, sangrado debido a trombocitopenia e infección o fiebre debido a neutropenia. El examen de sangre periférica revela citopenia resultante de una hematopoyesis ineficaz. El SMD se clasifica según el sistema de clasificación de la OMS basado en una combinación de morfología, inmunofenotipo, genética y características clínicas. Los tratamientos se seleccionan en función del subtipo de SMD y la edad del paciente. Los pacientes menores de 55 años con insuficiencia grave de la médula ósea o alto riesgo de desarrollar LMA pueden recibir trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, los pacientes mayores de 65 años o los pacientes con enfermedades de bajo riesgo generalmente reciben tratamiento de apoyo, como transfusiones y la administración de medicamentos.

Uso de antibióticos para infecciones bacterianas.

7 | ALCOHOLISMO

El alcoholismo es una causa bien conocida de anemias macrocíticas. El consumo crónico de más de 80 gramos de alcohol al día tiene efectos adversos.

efectos sobre el sistema hematológico.²³ Incluso antes de que se desarrolle la anemia, aproximadamente el 90% de los alcohólicos tienen macrocitosis (VCM entre 100 y 110 fL).²⁴ El diagnóstico del alcoholismo suele ser difícil, pero Prueba de detección de alcoholismo en Michigan y niveles de gamma-glutamilttransferasa se encuentran como las dos pruebas más sensibles para detectar alcoholismo en pacientes con macrocitosis.²⁵ En pacientes con VCM elevado, Puede resultar valioso realizar las pruebas anteriores, teniendo en cuenta La posibilidad de alcoholismo. La abstinencia del alcohol hace que el MCV²⁶ elevado vuelva rápidamente a los niveles normales.

8 | HIPOTIROIDISMO

La anemia asociada al hipotiroidismo suele ser normocítica o macrofílita. Debido a que la hormona tiroidea estimula la producción de eritrocitos, ropoyetina y afecta la hematopoyesis, una reducción en la hormona tiroidea La producción puede causar anemia.

9 | DROGAS

Muchos medicamentos causan anemia megaloblástica al alterar la función celular. disponibilidad o utilización de ácido fólico o vitamina B12. Esto podría ser causada por interferencia con la absorción, el transporte de plasma o la descomposición librea de folato o vitamina B12, competencia por enzimas reductoras, inhibición del producto final de las reacciones mediadas por cofactores o destrucción física de las vitaminas.²⁷ Medicamentos comunes que causan macrocitosis son hidroxiurea, metotrexato, zidovudina, azatioprina, agentes antirretrovirales, ácido valproico y fenitoína (Tabla 1).²⁸

TABLA 1 Macrocitosis inducida por fármacos

Antineoplásico	Antibacteriano
Azatioprina	Sulfametoxazol-trimetoprima
Capecitabina	
Cladribina	Antipalúdico
Ciclofosfamida	Pirimetamina
Arabinósido de citosina	
Hidroxiurea	Anticonvulsivo
Imatinib	Fenitoína
Metotrexato	Primidona
Sunitinib	Ácido valproico
5-fluorouracilo	
6-Mercaptopurina	Antiinflamatorio
	Sulfasalazina
Antivírico	
d4t	Antidiabético
Lamivudina	Metformina
Valaciclovir	
Zidovudina	Diurético
	Triamtereno

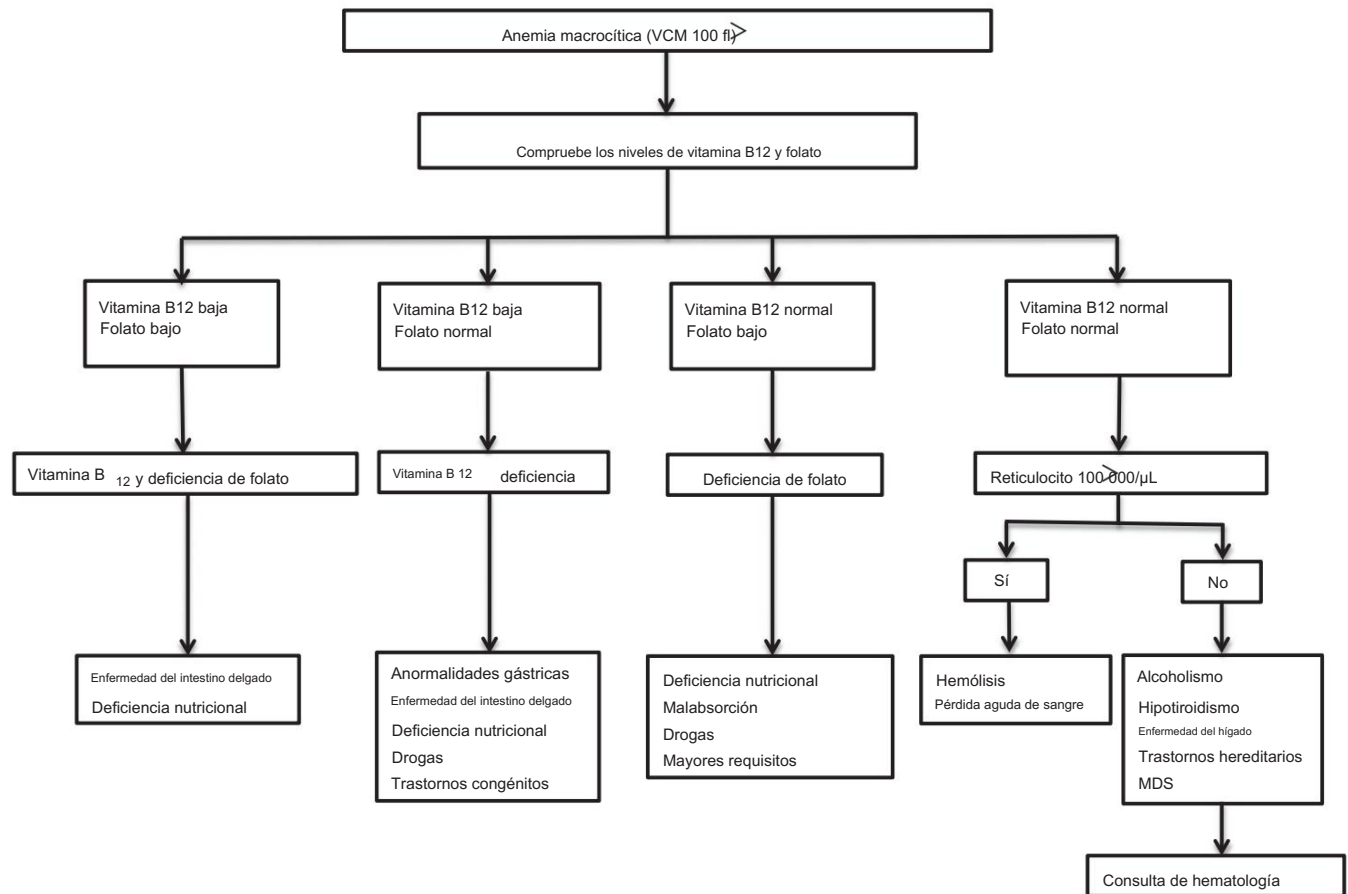


FIGURA 1 Diagrama de flujo para el diagnóstico diferencial de anemias macrocíticas (SMD, síndrome mielodisplásico)

10 | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE ANEMIAS MACROCÍTICAS

Una vez identificada la macrocitosis, el diagnóstico diferencial debe comenzar con la determinación de los niveles séricos de vitamina B12 y folato y el examen del frotis de sangre periférica (Figura 1). Las células macrocíticas son glóbulos rojos más grandes que el núcleo de un linfocito pequeño.

Aunque la presencia de macroovalocitos, anisocitosis y neutrófilos hipersegmentados sugieren anemia megaloblástica asociada con deficiencia de vitamina B12 o folato, estas anomalías morfológicas también pueden observarse en SMD o trastornos de la síntesis de ADN inducidos por fármacos.

Con menor frecuencia, la anemia macrocítica con morfología similar es resultado de trastornos hereditarios de la síntesis de ADN, como el síndrome de Lesch-Nyhan y la deficiencia de transcobalamina.

Si los niveles séricos de vitamina B12 son <200 pg/mL, es muy probable que haya deficiencia de vitamina B12.²⁹ Si los niveles séricos de vitamina B12 son >300 pg/mL, es poco probable que haya deficiencia de vitamina B12.¹² Sin embargo, debe tenerse en cuenta que estudios recientes muestran valores normales o valores falsamente altos de vitamina B12 en muchos pacientes con anemia perniciosa cuando se utilizan los métodos inmunoenzimáticos actuales.³⁰ Si los niveles séricos de vitamina B12 están entre 200 y 300 pg/mL, la prueba de metabolitos debe reservarse para aquellos pacientes con mayor probabilidad de tener una deficiencia de vitamina B12; sin embargo, la medición del ácido metilmalónico (MMA) no está cubierta por el seguro en Japón. Las concentraciones séricas de homocisteína, así como

Las concentraciones séricas de MMA están elevadas en la deficiencia de vitamina B12, mientras que sólo la homocisteína está elevada en la deficiencia de folato.³¹ Si el nivel de folato sérico es >4 ng/mL, la deficiencia de folato puede tratarse de manera efectiva. Si el nivel de folato sérico <2 ng/mL es diagnóstico de deficiencia de folato. La deficiencia combinada de vitamina B12 y folato puede ser causada por esprúe tropical o enteropatía sensible al gluten.

Cuando se descarta la deficiencia de vitamina B12 o folato, se realiza un retículo. Se debe realizar un recuento de citocitos. Los reticulocitos son células no eritrocitos clificados. En general, aproximadamente el 1% de los glóbulos rojos se cuentan como reticulocitos. Si el recuento absoluto de reticulocitos es más de 100 000/μl, se sospecha pérdida aguda de sangre o hemólisis. Niveles elevados de bilirrubina indirecta y LDH, y niveles disminuidos de La haptoglobina sugiere la presencia de anemia hemolítica. Si hay hemólisis No está presente, la pérdida de sangre aguda debe incluirse en el diagnóstico diferencial. Diagnóstico. La ausencia de reticulocitosis sugiere la posibilidad de alcoholismo, disfunción hepática, hipotiroidismo o SMD. Macrocítico Las células diana se observan comúnmente en frotis de sangre periférica en el hígado. enfermedad y neutrófilos hipolobulados o hipogranulares, grandes y/ o plaquetas granuladas anormalmente y puede observarse monocitosis. con MDS.

Un VCM extremadamente alto (>130 fL) limita el diagnóstico diferencial. incluir el tratamiento TAR para la infección por VIH, el uso de hidroxiurea y la deficiencia de vitamina B12 o folato.³² Los valores de VCM pueden ser erróneamente elevada cuando hay reticulocitosis significativa, porque la

El volumen de reticulocitos es alto.33 Además, la hiperglucemia, la leucocitosis marcada y las crioglobulinas causan macrocitosis espuria.20

De importancia es la indicación de exámenes de médula ósea.

Se recomienda para pacientes con células anormales en la circulación sanguínea o pacientes que no responden a los tratamientos, como el reemplazo de vitaminas.

11 | CONCLUSIONES

Los médicos de atención primaria pueden encontrar más casos de anemia macrocítica. mias en el futuro cercano que en las últimas décadas,

A medida que aumenta la población de mayor edad, debido a que las anemias macrocíticas son comunes. Aparecen comúnmente en pacientes de edad avanzada. Aunque las anemias macrocíticas tienen Con muchas etiologías diferentes, el SMD es una de las principales causas de macrófagos. anemias eritrocíticas en ancianos y hematopoyesis clonal con hematopoyesis somática.

Se han confirmado mutaciones similares a las de los pacientes con SMD en 10% de las personas mayores de 65 años sin trastornos hematológicos aparentes.34 Cuando no se puede determinar la causa de la anemia, en

A pesar del esfuerzo con pruebas y procedimientos diagnósticos no invasivos, una Se recomienda consultar con un hematólogo.

EXPRESIONES DE GRATITUD

Nos gustaría agradecer a los Dres. Shigeharu Ueki, Tomoo Saga, Ayumi Omokawa y Yuki Moritoki por su lectura cuidadosa y crítica de este Manuscrito. Este trabajo fue financiado en parte por subvenciones del Ministerio de Educación, Ciencia, Deportes y Cultura de Japón (MH, 15K08639) y Comité de Investigación sobre Trastornos Idiopáticos de los Órganos Hematopoyéticos del Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar del Japón.

INCOMPATIBILIDAD

Los autores han declarado explícitamente que no existen conflictos de intereses. está en relación con este artículo.

REFERENCIAS

- Kassebaum Nueva Jersey, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. Un análisis sistemático de la carga mundial de anemia de 1990 a 2000. *Blood* 2014;123:615–24.
- Wintrobe MM. Morfología, metabolismo intrínseco, función, evaluación de laboratorio, Wintrobe MM(ed): Hematología clínica. Filadelfia: Lea & Febiger, 1974; págs. 80–134.
- Davenport J. Anemia macrocítica. *Am Fam Physician* 1996;53:155–62.
- Inelmen EM, D'Alessio M, Gatto MR, et al. Análisis descriptivo de la prevalencia de anemia en una muestra seleccionada aleatoriamente de ancianos que viven en su domicilio: algunos resultados de un estudio multicéntrico italiano. *Aging (Milano)*. 1994;6:81.
- Price EA, Mehra R, Holmes TH, Schrier SL. Anemia en personas mayores: etiología y evaluación. *Blood Cells Mol Dis* 2011;46:159.
- Savage DG, Ogundipe A, Allen RH, Stabler SP, Lindenbaum J. Etiología y evaluación diagnóstica de la macrocitosis. *Am J Med Sci* 2000;319:343–52.
- Seppä K, Heinilä K, Sillanaukee P, Saarni M. Evaluación de la macrocitosis por médicos generales. *J Stud Alcohol* 1996;57:97–100.
- Mahmoud MY, Lugon M, Anderson CC. Macrocytosis inexplicada en pacientes ancianos. *Age Ageing* 1996;25:310–2.
- Komine M. *Int J Hematol* 2000;71(suppl 1):8.

- Shipton MJ, Thachil J. Deficiencia de vitamina B12: una perspectiva del siglo XXI prospectiva. *Clin Med (Londres)*. 2015;15:145–50.
- Loukili NH, Noel E, Blaison G, et al. Actualización de la anemia pernicioso. Un estudio retrospectivo de 49 casos. *Rev Med Interne* 2004;25:556–61.
- Stabler SP. Práctica clínica. Deficiencia de vitamina B12. *N Engl J Med* 2013;368:149–60.
- Stabler SP, Allen RH. La deficiencia de vitamina B12 como un problema mundial. *Año Rev Nutr* 2004;24:299–326.
- Hershko C, Ronson A, Souroujon M, et al. Prevalencia hematológica variable Presentación de gastritis autoinmune: progresión relacionada con la edad desde la deficiencia de hierro hasta el agotamiento de cobalamina. *Blood* 2006;107:1673.
- Amedai A, Bergman MP, Appelmelk BJ, et al. Mimetismo molecular entre antígenos de *Helicobacter pylori* y H+, K+-adenosina trifosfatasa en la autoinmunidad gástrica humana. *J Exp Med* 2003;198:1147–56.
- Park JY, Lam-Himlin D, Vemulapalli R. Revisión de la gastritis atrófica metaplásica autoinmune. *Gastrointest Endosc* 2013;77:284–92.
- Carmel R. Cómo trato la deficiencia de cobalamina (vitamina B12). *Sangre* 2008;112:2214–21.
- Andrés E, Loukili NH, Noel E, et al. Deficiencia de vitamina B12 (cobalamina) en pacientes de edad avanzada. *CMAJ* 2004;171:251–9.
- Hirokawa M. Avances recientes en el diagnóstico y tratamiento de enfermedades inmunológicas. enfermedades hematológicas mediadas. Temas: III. Diagnóstico y tratamiento: 3. Anemia pernicioso. *Nihon Naika Gakkai Zasshi*. 2014;103:1609–12.
- Kaferle J, Strzoda CE. Evaluación de la macrocitosis. *Am Fam Physician* 2009;79:203–8.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Clasificación de la OMS de tumores de tejidos hematopoyéticos y linfoides. Lyon, Francia: IARC; 2008.
- Gangat N, Patnaik MM, Tefferi A. Síndromes mielodisplásicos: revisión contemporánea y cómo los tratamos. *Am J Hematol* 2016;91:76–89.
- Hoffbrand V, Provan D. ABC de la hematología clínica. Macrocytita anemias. *BMJ* 1997;314:430.
- Seppä K, Sillanaukee P, Saarni M. Recuento sanguíneo y morfología hematológica en la macrocitosis no anémica: diferencias entre el abuso de alcohol y la anemia pernicioso. *Alcohol* 1993;10:343–7.
- Seppä K, Laippala P, Saarni M. Macrocytosis como consecuencia de al- Abuso de alcohol entre pacientes de medicina general. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:871–6.
- Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, et al. Estado de los glóbulos rojos en al- Enfermedad hepática alcohólica y no alcohólica. *J Lab Clin Med* 2001;138:332–7.
- Hesdorffer CS, Longo DL. Anemia megaloblástica inducida por fármacos. *N Engl J Med* 2015;373:1649–58.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Anemia megaloblástica y otras causas de macrocytosis. *Clin Med Res*. 2006;4:236–41.
- Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Rendimiento del ensayo de cobalamina sérica para el diagnóstico de deficiencia de cobalamina. *Am J Med Sci* 1994;308:276.
- Carmel R, Agrawal YP. Fallas en los ensayos de cobalamina en anemias perniciosas desaparecido en combate. *N Engl J Med* 2012;367:385–6.
- Snow CF. Diagnóstico de laboratorio de la deficiencia de vitamina B12 y folato: una guía para el médico de atención primaria. *Arch Intern Med* 1999;159:1289–98.
- Planche V, Georjgin-Lavialle S, Avillach P, et al. Etiologías y diagnóstico Estudio histológico de la macrocytosis extrema definida por un volumen corpuscular medio de eritrocitos superior a 130 fl: un estudio de 109 pacientes. *Am J Hematol* 2014;89:665–6.
- Green R, Dwyre DM. Evaluación de anemias macrocíticas. *Semin Hematol* 2015;52:279–86.
- Genovese G, Köhler AK, Handsaker RE, et al. Hematopoyesis clonal y riesgo de cáncer de sangre inferidos a partir de la secuencia de ADN de la sangre. *N Engl J Med* 2014;371:2477–87.

Cómo citar este artículo: Nagao T, Hirokawa M. Diagnóstico y tratamiento de anemias macrocíticas en adultos. *J Gen Fam Med*. 2017;18:200–204. <https://doi.org/10.1002/jgf2.31>