

# Causas de anemia macrocítica en 628 pacientes: volúmenes corpusculares medios de 114 y 130 fL como marcadores críticos para la categorización

Natsuko Takahashi<sup>1</sup> · Junichi Kameoka<sup>1</sup> · Naoto Takahashi<sup>2</sup> · Yoshiko Tamai<sup>3</sup> · Kazunori Murai<sup>4,5</sup> · Riko Honma<sup>6</sup> · Hideyoshi Noji<sup>7</sup> · Hisayuki Yokoyama<sup>8</sup> · Yasuo Tomiya<sup>9</sup> · Yuichi Kato<sup>10</sup> · Kenichi Ishizawa<sup>10</sup> · Shigeki Ito<sup>4</sup> · Yoji Ishida<sup>4</sup> · Kenichi Sawada<sup>2</sup> · Hideo Harigae<sup>1</sup>

Recibido: 1 de marzo de 2016 / Revisado: 15 de junio de 2016 / Aceptado: 16 de junio de 2016 / Publicado en línea: 28 de junio de 2016 © The Japanese Society of Hematology 2016

**Resumen** No se han realizado estudios sobre la distribución. Investigamos retrospectivamente las causas de anemia macrocítica (VCM  $\geq 100$  fL) entre 628 pacientes que visitaron la clínica de hematología ambulatoria en el Hospital Universitario de Tohoku.

Para garantizar la validez de los datos, también analizamos los datos de 307 pacientes en otros ocho hospitales del distrito de Tohoku. Las principales causas de anemia macrocítica (número de pacientes, %) fueron los síndromes mielodisplásicos (121, 19,3 %), los síndromes de presunta insuficiencia de la médula ósea (BMF; 74, 11,8 %), la anemia aplásica (51, 8,1 %), la discrasia de células plasmáticas (45, 7,2 %) y la deficiencia de vitamina B12 (40, 6,4 %) en el Hospital Universitario de Tohoku. Realizamos tres hallazgos principales, como se detalla a continuación. En primer lugar, la causa más común de anemia macrocítica es el BMF. En segundo lugar, las neoplasias malignas linfoides y sólidas también son causas comunes de macrocitosis. En tercer lugar, la anemia macrocítica se puede clasificar en tres grupos en

Grupo 1 (anemia megaloblástica y medicamentos), que puede superar los 130 fl de VCM; Grupo 2 (alcoholismo/enfermedad hepática, BMF, neoplasia mielode maligna y anemia hemolítica), que puede superar los 114 fl de VCM; y Grupo 3 (neoplasia linfode maligna, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo y tumores sólidos), que no supera los 114 fl de VCM. Estas conclusiones fueron respaldadas por los resultados de otros ocho hospitales.

**Palabras clave** Anemia macrocítica · MCV · Síndromes de insuficiencia de médula ósea · Anemia megaloblástica · Tumores sólidos

## Introducción

Desde la introducción del índice de Wintrobe en 1930 [1], los pacientes con anemia se han clasificado en tres categorías según los valores del volumen corpuscular medio (VCM): anemia microcítica (VCM  $< 80$  fL), normocítica (VCM 80-100 fL) y macrocítica (VCM  $> 100$  fL) [2, 3].

Todos los autores pertenecen al grupo de estudio del Tohoku Hematology Forum (THF).

\* Junichi Kameoka j-

kame@med.tohoku.ac.jp

- 1 Departamento de Hematología y Reumatología, Tohoku Facultad de Medicina de la Universidad, 1-1, Seiryō-cho, Aoba-ku, Sendai 980-8574, Japón
- 2 Departamento de Hematología, Nefrología y Reumatología, Facultad de Medicina de la Universidad de Akita, Akita, Japón
- 3 Departamento de Gastroenterología y Hematología, Hirosaki Facultad de Medicina de la Universidad de Hirosaki (Japón)
- 4 Departamento de Hematología/Oncología, Medicina Interna, Universidad de Medicina de Iwate, Morioka, Japón
- 5 Departamento de Hematología, Prefectura Central de Iwate Hospital, Morioka, Japón

- 6 Departamento de Hematología, Prefectura Central de Yamagata Hospital, Yamagata, Japón
- 7 Departamento de Cardiología y Hematología, Fukushima Universidad Médica de Fukushima (Japón)
- 8 Departamento de Hematología, Centro Médico de Sendai, Sendai, Japón
- 9 Departamento de Hematología, Centro Oncológico Miyagi, Natori, Japón
- 10 Departamento de Neurología, Hematología, Metabolismo, Endocrinología y Diabetología, Facultad de Medicina, Universidad de Yamagata, Yamagata, Japón

La anemia, que consiste en anemia por deficiencia de hierro, anemia de enfermedades crónicas (ACD), talasemia y anemia sideroblástica hereditaria, constituye un grupo distinto, porque los pacientes con estas enfermedades son casi invariablemente microcíticos, con la excepción de algunos con ACD que muestran normocitosis.

La relación entre la anemia normocítica y la anemia macrocítica es más compleja. Las afecciones que causan anemia normocítica incluyen anemia renal, anemia por pérdida de sangre, anemia hemolítica y síndromes de insuficiencia de la médula ósea (BMF), incluido el síndrome mielodisplásico (MDS), anemia aplásica (AA) y neoplasias hematológicas.

Sin embargo, muchas de estas afecciones son ocasionalmente macrocíticas. Por el contrario, las afecciones que causan anemia macrocítica incluyen deficiencias de vitamina B12 o folato (definidas como "anemia megaloblástica" en este estudio), alcoholismo, enfermedades hepáticas, medicamentos, como hidroxiurea (HU) y metotrexato (MTX), hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Muchas de estas enfermedades son normocíticas ocasionalmente, y solo unas pocas, como la anemia megaloblástica, parecen ser invariablemente macrocíticas. Por lo tanto, muchos libros de texto han enfatizado la anemia megaloblástica como una causa representativa de anemia macrocítica, aunque en realidad comprende solo el 7-39 % (promedio, 21 %) de todos los casos macrocíticos [4, 5]. En consecuencia, muchos médicos consideran solo la anemia megaloblástica cuando los pacientes presentan un VCM elevado.

Para confirmar la tendencia mencionada anteriormente y comprender cómo los médicos realizan el diagnóstico de anemia macrocítica, hemos realizado recientemente una encuesta entre todos los médicos de la prefectura de Miyagi. La prefectura de Miyagi tiene una población de 2,3 millones y su capital es Sendai, donde se encuentra el Hospital Universitario de Tohoku. El cuestionario se envió a 2014 médicos; respondieron 518 (tasa de respuesta, 28 %; datos no publicados). Los porcentajes de médicos que sabían que las siguientes enfermedades podían causar anemia macrocítica fueron los siguientes: anemia megaloblástica (92 %), alcoholismo (63 %), enfermedades hepáticas (42 %), síndrome mielodisplásico (77 %), anemia aplásica (72 %), anemia hemolítica (65 %) e hipotiroidismo (42 %). En respuesta a la pregunta de cómo procederían con los pacientes ambulatorios con anemia macrocítica, el 75,8 % respondió que examinaría primero los niveles de vitamina B12 y ácido fólico, de los cuales el 57,3 % dijo que derivaría a los pacientes a un hematólogo si no se realizaba el diagnóstico de anemia megaloblástica. De estos resultados se podría presumir que muchos médicos generales tienen dificultades para realizar un diagnóstico diferencial de la anemia macrocítica, excepto de la anemia megaloblástica.

Esta dificultad se debe al hecho de que la anemia altamente macrocítica, como la anemia megaloblástica, y la anemia leve...

La anemia macrocítica, como el hipotiroidismo, se han clasificado como "anemia macrocítica". Sin embargo, aunque se han publicado varios estudios sobre la macrocitosis, principalmente en clínicas de medicina interna general [6–16], no se han realizado estudios sobre la distribución de las enfermedades causales de la anemia macrocítica según los valores de corte del VCM, lo que requeriría una gran serie de pacientes.

De manera similar, no se han realizado estudios restringidos a la anemia macrocítica. Las causas más frecuentes de macrocitosis variaron de un informe a otro e incluyeron medicamentos [7, 13], anemia megaloblástica [8] y alcoholismo [9, 16], tal vez dependiendo del contexto clínico. Aunque el valor de VCM por encima del cual la anemia megaloblástica es altamente probable se describió como 110 [2], 115 [3, 14] o 120 fL [13], no se ha determinado el porcentaje de anemia megaloblástica según los valores de corte de VCM.

Las preguntas que abordamos aquí fueron: (1) ¿cuál es la causa más común de anemia macrocítica en la práctica ambulatoria actual?; (2) ¿cómo difieren las causas de la macrocitosis y la anemia macrocítica?; (3) ¿cuál es el valor de VCM por encima del cual es muy probable que se presente anemia megaloblástica?; (4) ¿podemos categorizar los casos de anemia macrocítica según los niveles de corte de VCM?; y (5) ¿hay alguna enfermedad que debemos agregar a la lista de causas de anemia macrocítica?

Para responder a estas preguntas, investigamos a 7384 pacientes consecutivos que visitaron el Hospital Universitario de Tohoku, uno de los hospitales más grandes del distrito norte de Japón. Para garantizar la validez de los datos, también investigamos a los pacientes con anemia macrocítica que visitaron ocho clínicas de hematología importantes en el distrito de Tohoku de Japón.

## Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo de conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación de la Universidad de Tohoku (2011-627).

Causas de macrocitosis y anemia macrocítica entre todos los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku durante los últimos 13 años

Se examinaron retrospectivamente los registros médicos de todos los pacientes que visitaron consecutivamente la clínica de hematología ambulatoria en el Hospital Universitario de Tohoku (Sendai, Japón; número de camas, 1262) entre el 1 de abril de 2002 y el 31 de marzo de 2015, utilizando una base de datos que desarrollamos en abril de 2002. Se incluyeron en el análisis los pacientes que mostraron al menos un VCM de 100 fL o más. Los pacientes que desarrollaron macrocitosis después

Tabla 1 Causas de anemia macrocítica y macrocitosis

Diagnósticos	Macrocitosis		Anemia macrocítica				
	Número de pacientes (%)	% de anemia N° de pacientes (%)	Edad media (rango)	VCM masculino/femenino (media ± DE)	MCV (rango)		
MDS	129 (16,5)	93,8	121 (19,3)	71 (16–87)	80/41	108,4 ± 6,0	100,0–128,8
Sospecha de BMF	88 (11,3)	84,1	74 (11,8)	69,5 (24–93)	43/31	106,2 ± 5,5	100,0–127,0
Medicamentos	56 (7,2)	69,1	39 (6,2)	66 (29–82)	23/16	109,0 ± 9,6	100,0–140,0
Anemia aplásica	55 (7,0)	92,7	51 (8,1)	51 (18–85)	24/27	108,4 ± 6,1	100,0–128,4
Discrasia de células plasmáticas	55 (7,0)	81,8	45 (7,2)	73 (42–89)	30/15	103,1 ± 3,0	100,0–110,8
Linfoma maligno	55 (7,0)	49,1	27 (4,3)	75 (39–93)	18/9	102,8 ± 3,0	100,0–113,0
Enfermedades del hígado	47 (6,0)	80,9	38 (6,1)	63,5 (18–86)	24/14	106,7 ± 7,7	100,0–138,6
Deficiencia de vitamina B12	41 (5,2)	97,6	40 (6,4)	69,5 (36–89)	17/23	123,4 ± 12,4	100,8–147,8
Anemia hemolítica	40 (5,1)	92,5	37 (5,9)	70 (20–88)	22/15	108,9 ± 8,7	100,0–128,6
Alcoholismo	26 (3,3)	65,4	17 (2,7)	53 (32–72)	10/7	110,6 ± 7,5	100,6–124,7
Leucemia aguda	25 (3,2)	100,0	25 (4,0)	50 (22–82)	15/10	106,3 ± 5,9	100,0–121,4
FCI	21 (2,7)	95,2	20 (3,2)	73 (38–90)	16/4	103,6 ± 3,4	100,1–113,3
MPD	19 (2,4)	63,2	12 (1,9)	57,5 (39–85)	8/4	107,2 ± 7,7	100,2–123,8
Tumores sólidos	17 (2,2)	35,3	6 (1,0)	75 (40–80)	4/2	102,0 ± 1,2	100,6–103,5
Hipotiroidismo	9 (1,2)	77,8	7 (1,1)	70 (47–90)	4/3	103,3 ± 2,8	100,2–107,4
Deficiencia de folato	6 (0,8)	83,3	5 (0,8)	69 (39–79)	5/0	125,3 ± 13,2	105,0–136,1
Otros	31 (4,0)	77,4	24 (3,8)	38,5 (15–91)	15/9	104,4 ± 5,0	100,0–118,7
Desconocido	62 (7,9)	64,5	40 (6,4)	62,5 (34–97)	25/15	103,6 ± 3,3	100,0–113,2
Total	782 (100,0)	80,3	628 (100,0)	68 (15–97)	377/251	107,8 ± 8,3	100,0–147,8

Se excluyeron del estudio los pacientes que recibieron quimioterapia combinada para neoplasias hematológicas, con excepción de los pacientes con enfermedades mieloproliferativas (MPD) tratados solo con hidroxiurea, que es bien conocida por inducir macrocitosis [17, 18]. La anemia se definió según los criterios de la Organización Mundial de la Salud: un nivel de hemoglobina inferior a 13 g/dl en hombres y inferior a 12 g/dl en mujer.

Se enumeraron la edad, el sexo, los hemogramas completos y los diagnósticos finales de los pacientes. Los diagnósticos finales se determinaron de acuerdo con los de los médicos tratantes en las visitas iniciales de los pacientes, y uno de los autores (JK) determinó una causa primaria de macrocitosis basándose en el conocimiento predominante de la macrocitosis. Como se muestra en la Tabla 1, asignamos pacientes macrocíticos a 16 categorías que se determinaron en función de los resultados de nuestro estudio preliminar de anemia macrocítica en 2010. Se realizó un diagnóstico de "sospecha de BMF" cuando: (1) los registros médicos indicaban que "la distinción entre anemia aplásica y SMD era demasiado difícil de hacer"; o (2) SMD o anemia aplásica eran altamente sospechosos, pero no se realizó un examen de médula ósea, porque, entre otras razones, los pacientes rechazaron la prueba.

Los pacientes con aplasia pura de glóbulos rojos fueron asignados a la categoría "anemia aplásica", y los pacientes con enfermedades hepáticas alcohólicas fueron asignados a la categoría "alcohólicos".

Los pacientes con tumores sólidos que estaban recibiendo quimioterapia fueron asignados a la categoría "medicamentos". Los pacientes con linfoma maligno incluyeron pacientes con otras neoplasias malignas linfoides, como leucemia de células pilosas o leucemia prolinfocítica de células T.

Causas de anemia macrocítica entre los pacientes de ocho hospitales generales del distrito de Tohoku

Para asegurar la validez de los resultados de nuestro análisis de un solo instituto, se investigaron retrospectivamente los registros médicos de los pacientes que visitaron las clínicas de hematología ambulatoria de ocho hospitales generales representativos en el distrito de Tohoku entre el 1 de abril de 2011 y el 31 de marzo de 2013. Este método fue casi idéntico al de los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku, excepto que los pacientes no fueron necesariamente consecutivos. Los ocho hospitales, todos pertenecientes al Foro de Hematología de Tohoku (THF; un grupo de estudio colaborativo en el distrito de Tohoku en Japón), fueron los siguientes: Hospital Universitario de Hirosaki (636 camas), Hospital Universitario Médico de Iwate (1166 camas), Hospital Universitario de Akita (610 camas), Hospital Universitario Médico de Fukushima (778 camas), Hospital Universitario de Yamagata (604 camas), Hospital Central de la Prefectura de Yamagata (645 camas), Centro Médico de Sendai (698 camas) y Centro Oncológico de Miyagi (383 camas).

## Análisis estadístico

Se utilizó el software Statcel 3 (OMS, Saitama, Japón) para las pruebas de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ), y el SPSS versión 22 (IBM Corp., Chicago, Illinois, EE. UU.) para los análisis de las características operativas del receptor (ROC). Un valor p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## Resultados

Causas de anemia macrocítica entre todos los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku durante los últimos 13 años

Entre los 7384 pacientes que visitaron la clínica de hematología ambulatoria del Hospital Universitario de Tohoku entre el 1 de abril de 2002 y el 31 de marzo de 2015, 860 (11,6 %) mostraron un VCM de 100 fL o mayor. Después de excluir a 78 pacientes que se volvieron macrocíticos después de la quimioterapia para neoplasias hematológicas, se utilizaron 782 pacientes para el siguiente análisis, entre los cuales 628 (80,3 % de los pacientes con macrocitosis) tenían anemia.

Las causas de macrocitosis y anemia macrocítica, con datos demográficos, se muestran en la Tabla 1. Los porcentajes de anemia entre los casos de macrocitosis fueron bajos en tumores sólidos (35,3 %), linfoma maligno (49,1 %), MPD (63,2 %), alcoholismo (65,4 %) y medicamentos (69,1 %); los porcentajes de anemia entre los casos de macrocitosis fueron altos en leucemia aguda (100 %), deficiencia de vitamina B12 (97,6 %) e insuficiencia renal crónica (95,2 %). Entre los "medicamentos", a siete pacientes se les administró HU y a cinco pacientes se les administró MTX. "Otros" incluyeron embarazo (n = 6), hemorragia (n = 2), hipoxemia incluyendo EPOC (n = 6) y anorexia nerviosa (n = 4).

Cabe destacar que el 39 % de la anemia macrocítica fue causada por FMB (SMD, anemia aplásica y sospecha de FMB), mientras que solo el 7,2 % de los pacientes tenían anemia megaloblástica. Los valores medios de VCM fueron mayores de 110 fL en solo tres enfermedades: deficiencia de folato (125,3 fL), deficiencia de vitamina B12 (123,4 fL) y alcoholismo (110,6 fL). Los pacientes con un VCM mayor de 130 fL tenían solo cuatro características: deficiencia de vitamina B12 (máximo, 147,8 fL), medicamentos (140,0 fL), enfermedades hepáticas (138,6 fL) y deficiencia de folato (136,1 fL). La paciente con medicación (VCM = 140,0 fL) era una mujer de 72 años con trombocitemia esencial que fue tratada con HU, y la paciente con enfermedad hepática (VCM 138,6 fL) era una mujer de 55 años con cirrosis hepática positiva para hepatitis B que se sometió a un trasplante de hígado posterior.

La distribución de frecuencia de MCV para cada enfermedad etiológica se muestra en histogramas utilizando un ancho de intervalo de 3 fL (Fig. 1). Se observaron varios patrones. La deficiencia de vitamina B12 mostró un patrón unimodal con un pico en el

rango de 121-124 fL, lo que indica que se encuentra dentro de la región macrocítica. La deficiencia de folato y los medicamentos mostraron un patrón de meseta, lo que indica que contienen diversos factores (medicamentos) o tal vez el número de pacientes fue demasiado pequeño para mostrar un patrón unimodal (deficiencia de folato). El pico de "medicamentos" en el rango de 100-103 fL puede deberse a pacientes con tumores sólidos después de la quimioterapia que fueron asignados a la categoría "medicamentos". El SMD y la anemia aplásica mostraron un patrón sesgado hacia la derecha con un pico en el rango de 100-103 fL, lo que indica que su pico se encuentra en la región macrocítica. Otras enfermedades mostraron un patrón sesgado hacia la derecha con un pico en el rango de 100-103 fL, lo que indica que su pico se encuentra en la región normocítica. Las enfermedades con un patrón sesgado hacia la derecha podrían dividirse en dos grupos: un "grupo de VCM alto", con un VCM de hasta 130 fL (SMD, sospecha de anemia aplásica, FMB, anemia hemolítica, leucemia aguda, DPM); y un "grupo de VCM bajo", con un VCM de menos de 115 fL (linfoma, discrasia de células plasmáticas, IRC, hipotiroidismo, tumores sólidos).

Los porcentajes de anemia megaloblástica (deficiencias de vitamina B12 y folato) según los valores de corte de MCV se muestran en la Figura 2. A medida que aumentaron los valores de corte de MCV, los porcentajes de anemia megaloblástica aumentaron y alcanzaron más del 80 % en  $\geq 130$  fL.

Causas de anemia macrocítica entre los pacientes de ocho hospitales generales representativos de Tohoku Distrito

Para garantizar que los hallazgos obtenidos en el Hospital Universitario de Tohoku fueran válidos, examinamos a pacientes con anemia macrocítica de ocho hospitales generales en el distrito de Tohoku. En total, 342 pacientes mostraron macrocitosis, entre los cuales 307 mostraron anemia macrocítica (89,8 %). Este grupo de pacientes consistió en 182 hombres (59,3 %) y 125 mujeres (40,7 %), y la edad media fue de 72 años (rango de 15 a 104 años). Hubo 83 pacientes del Hospital Universitario de Hirosaki, 50 del Hospital Universitario Médico de Iwate, 47 del Centro Médico de Sendai, 41 del Hospital Universitario de Akita, 38 del Hospital Central de la Prefectura de Yama-gata, 31 del Hospital Universitario Médico de Fukushima, 11 del Centro Oncológico de Miyagi y 6 del Hospital Universitario de Yamagata.

Las causas de anemia macrocítica (número de pacientes, %) fueron deficiencia de vitamina B12 (48, 15,6 %), deficiencia de folato (6, 2,0 %), alcoholismo (4, 1,3 %), enfermedades hepáticas (22, 7,2 %), medicamentos (3, 1,0 %), SMD (69, 22,5 %), anemia aplásica (9, 2,9 %), sospecha de FMB (16, 5,2 %), anemia hemolítica (11, 3,6 %), leucemia aguda (15, 4,9 %), MPD (5, 1,6 %), CRF (13, 4,2 %), linfoma maligno (15, 4,9 %), discrasia de células plasmáticas (13, 4,2 %), hipotiroidismo (2, 0,7 %), tumores sólidos (21, 6,8 %), otros (26, 8,5 %) y desconocidos (9, 2,9 %).

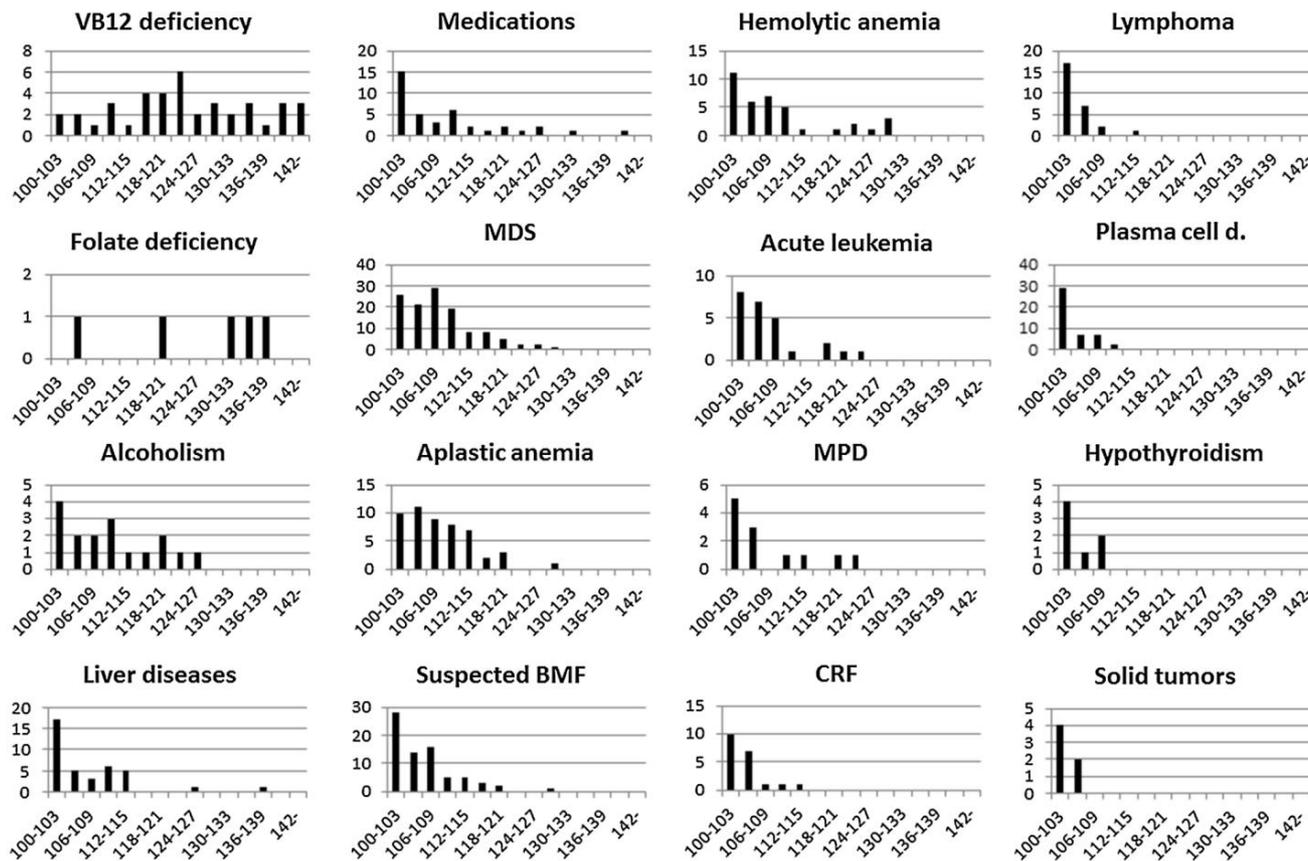


Fig. 1 Histogramas de MCV en cada enfermedad causal del Hospital Universitario de Tohoku. Las líneas horizontales indican el rango de valores de MCV con un ancho de intervalo de 3 fL. Las líneas verticales indican el número

de pacientes. Síndrome mielodisplásico SMD, Enfermedades mieloproliferativas MPD, Insuficiencia renal crónica CRF, Discrasia de células plasmáticas

Los histogramas de los pacientes con anemia macrocítica se muestran en la figura 3. La distribución del VCM entre cada enfermedad fue similar a la del Hospital Universitario de Tohoku: la deficiencia de vitamina B12 mostró un patrón unimodal con un pico en el rango de 124 a 127 fL (un rango más alto que los datos del Hospital Universitario de Tohoku); la deficiencia de folato, los medicamentos y la anemia hemolítica mostraron un patrón de meseta; y otras enfermedades mostraron un patrón sesgado hacia la derecha. La única diferencia observada con respecto a los datos de los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku fue que ningún paciente con enfermedad hepática de esta población mostró un VCM mayor de 130 fL (o incluso mayor de 120 fL).

Los porcentajes de anemia megaloblástica (deficiencias de vitamina B12 y folato) según los valores de corte de MCV fueron 92 % a  $\geq 130$  fL y 66 % a  $\geq 115$  fL (datos no mostrados).

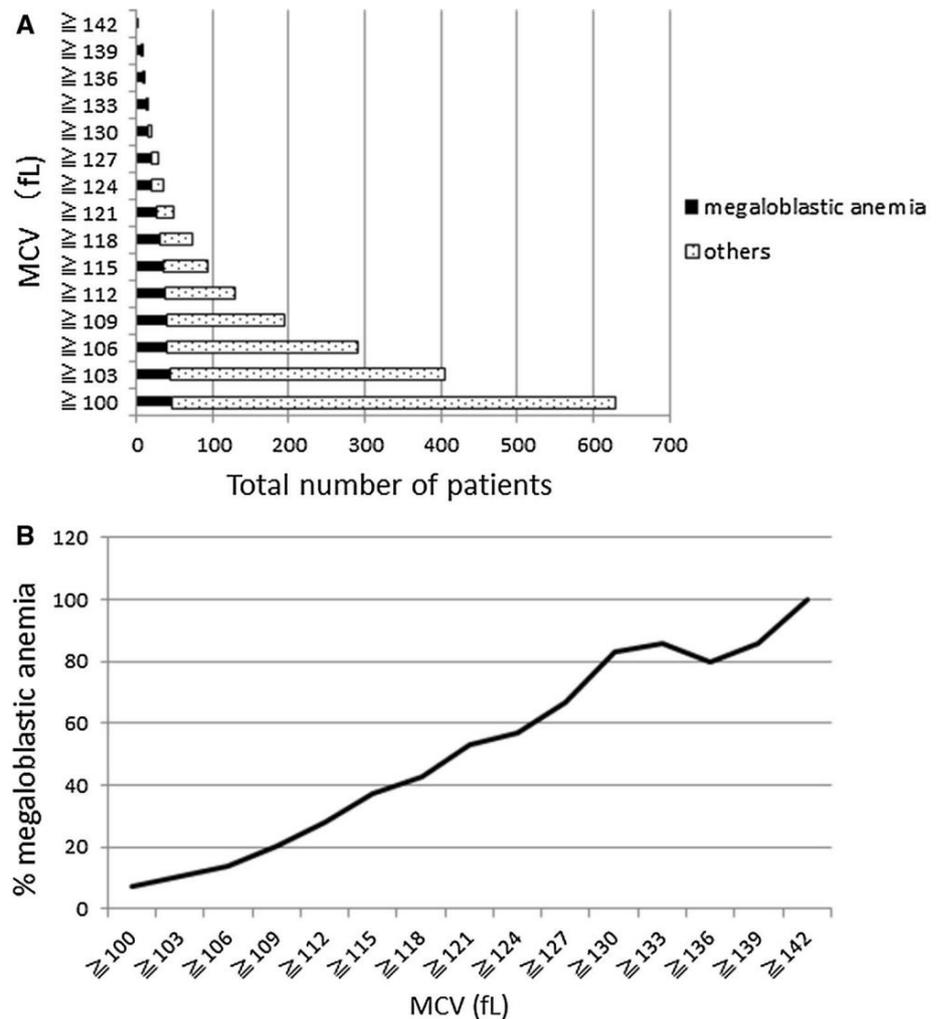
#### Clasificación de la anemia macrocítica

Para determinar los valores de corte del VCM para discriminar las enfermedades causales, se construyeron curvas ROC para cada enfermedad causal utilizando los datos del Hospital Universitario de Tohoku (Tabla 2A).

El área bajo la curva (AUC) fue mayor que 0,8 solo en las deficiencias de vitamina B12 y folato, lo que demuestra que estas dos enfermedades (Grupo A) pueden distinguirse claramente de otras enfermedades macrocíticas por los valores de corte del VCM. En otras tres enfermedades (SMD, anemia aplásica y alcoholismo), el límite inferior del intervalo de confianza (IC) del 95 % del AUC fue mayor que 0,5, lo que indica que estas enfermedades (Grupo B) también pueden distinguirse positivamente de otras enfermedades macrocíticas por el valor de corte del VCM. En otras cinco enfermedades (linfoma maligno, discrasia de células plasmáticas, IRC, tumores sólidos e hipotiroidismo), el límite superior del IC del 95 % del AUC fue menor que 0,5, lo que indica que estas enfermedades (Grupo C) pueden distinguirse negativamente de otras enfermedades macrocíticas.

Luego construimos curvas ROC para los grupos A, B y C (Fig. 4; Tabla 2B). Como es habitual con el uso de curvas ROC para "cribado", primero elegimos valores de corte óptimos tanto para la especificidad como para la sensibilidad: VCM 113,70 fL, que puede distinguir el grupo A del grupo B con una sensibilidad del 80,0 % y una especificidad del 80,4 %; y VCM 104,35 fL, que puede distinguir el grupo B del grupo C con una sensibilidad del 72,5 % y una especificidad del 76,2 % (Fig. 4; Tabla 2B). Con estos valores de corte, podemos hacer categorizaciones

Fig. 2 Porcentajes de anemia megaloblástica (deficiencias de vitamina B12 y folato) entre los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku según los niveles de corte de VCM. a El gráfico de barras muestra las proporciones de anemia megaloblástica y otras etiologías. b El gráfico de líneas muestra los porcentajes de casos de anemia megaloblástica entre todos los pacientes.



utilizando una prueba  $\chi^2$  y una tabla de contingencia de  $3 \times 3$  (Tabla 2C). Sin embargo, estas categorizaciones pueden no ser de gran utilidad clínica, porque los valores predictivos positivos fueron bajos. Por ejemplo, el valor predictivo positivo del Grupo A entre los pacientes con VCM 114 fL o mayor es solo del 50,0 % (35 de 70) debido a la alta prevalencia de enfermedades del Grupo B (Tabla 2C). Dado que el objetivo de esta categorización es determinar rangos de valores de VCM en los que un cierto grupo de enfermedades se puede descartar por completo durante el diagnóstico diferencial, lo que es de mayor utilidad clínica, buscamos elegir niveles de corte de VCM que dieran una especificidad del 100 % (lo que arrojaría valores predictivos positivos del 100 %) con la mayor sensibilidad. En consecuencia, elegimos el valor de corte de MCV de 129,70 fL, que puede distinguir al Grupo A del Grupo B con una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 33,3 %, y el valor de corte de MCV de 113,35 fL, que puede distinguir al Grupo B del Grupo C con una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 20,5 % (Tabla 2B).

Con base en los datos anteriores, así como en los patrones de histograma, intentamos dividir la anemia macrocítica en tres grupos.

utilizando los valores de corte de 114 y 130 fL (redondeando hacia arriba 113,35–114 y 129,70–130 fL): el grupo 1, que puede superar los 130 fL de VCM, consiste en anemia megaloblástica y medicamentos; el grupo 2, que puede superar los 114 fL de VCM pero no los 130 fL de VCM, consiste en alcoholismo/enfermedades hepáticas, síndromes de insuficiencia de la médula ósea, neoplasias mieloides y anemia hemolítica; y el grupo 3, que no puede superar los 114 fL de VCM, consiste en neoplasias linfoides, insuficiencia renal crónica, hipotiroidismo y tumores sólidos.

Estas distribuciones fueron altamente estadísticamente significativas como lo demostró una prueba  $\chi^2$  utilizando una tabla de contingencia de  $3 \times 3$  en pacientes tanto del Hospital Universitario de Tohoku (Tabla 3A) como de otros ocho hospitales (Tabla 3B).

Lista de pacientes con causas inesperadas

Seis pacientes del Hospital Universitario de Tohoku tenían anemia macrocítica causada por tumores sólidos, que no se han enumerado generalmente como una causa común de macrocitosis.

Sorprendentemente, 21 pacientes de los otros ocho hospitales tenían

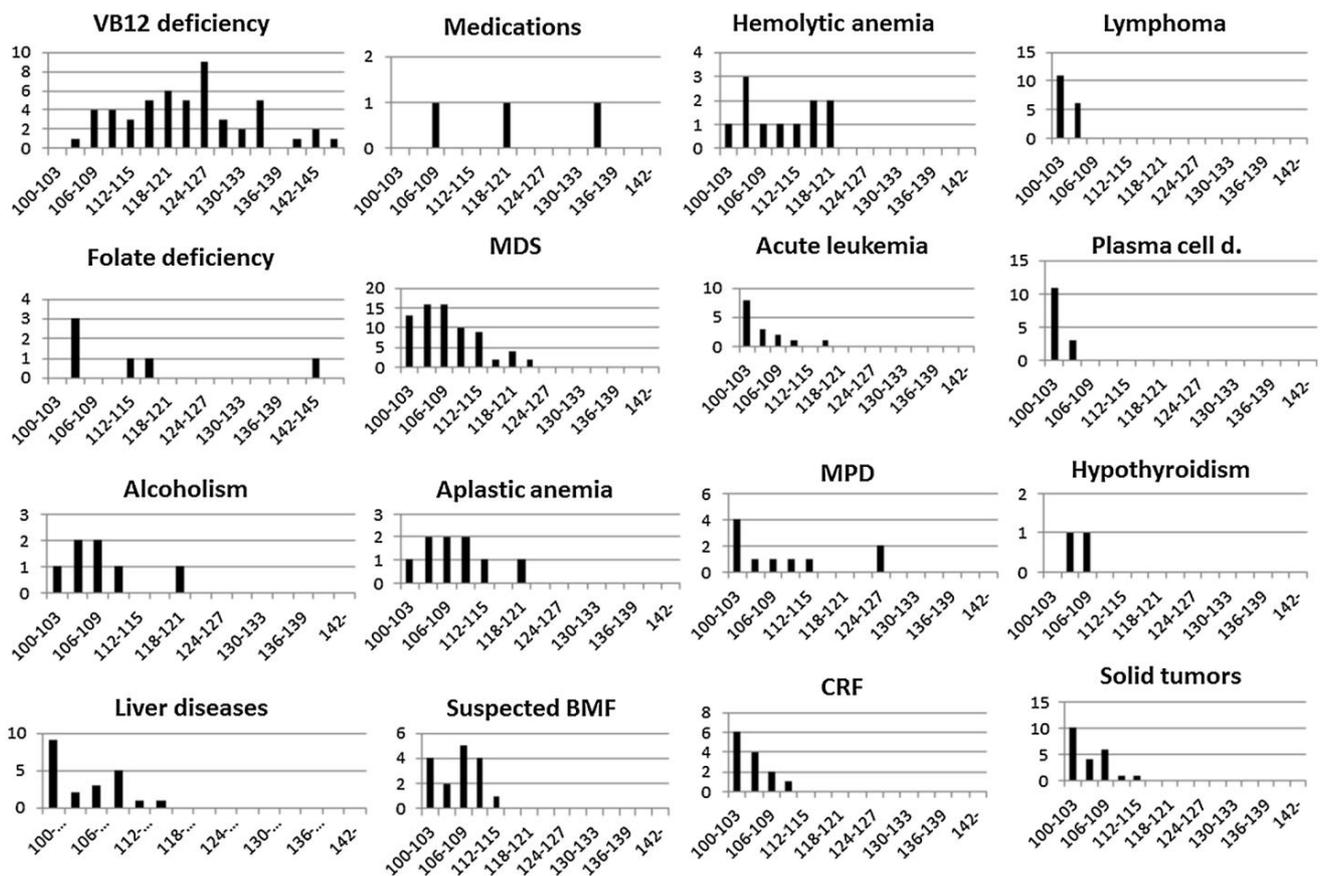


Fig. 3 Histogramas de VCM para cada enfermedad causal de los otros ocho hospitales. Las líneas horizontales indican el rango de valores de VCM con un ancho de intervalo de 3 fL. Las líneas verticales indican el número

de pacientes. Síndrome mielodisplásico SMD , Enfermedades mieloproliferativas MPD , Insuficiencia renal crónica CRF , Discrasia de células plasmáticas

Anemia macrocítica causada por tumores sólidos. Tabla 4 enumera los 27 pacientes asociados con tumores sólidos, de los cuales solo un paciente (UPN 1) tenía compromiso de la médula ósea. Los tipos de cáncer variaban e incluían cáncer de esófago, gástrico, hepático, nasofaríngeo, de mama y de ovario.

Además, 44 pacientes (27 del Hospital Universitario de Tohoku y 17 de los otros ocho hospitales) tenían anemia macrocítica causada por linfoma maligno, y 59 pacientes (45 del Hospital Universitario de Tohoku y 14 de los otros ocho hospitales) tenían anemia macrocítica causada por discrasia de células plasmáticas. Nos gustaría destacar que los valores de VCM de todos los pacientes, excepto los pacientes asignados a "medicamentos", se midieron antes de cualquier tratamiento, excluyendo así los posibles efectos de los medicamentos.

## Discusión

Este estudio obtuvo tres nuevos hallazgos. En primer lugar, se trata de la serie consecutiva más grande de casos de anemia macrocítica jamás vista.

(Tabla 5), que muestra por primera vez que los síndromes de insuficiencia de la médula ósea son las causas más comunes de anemia macrocítica entre los pacientes que visitan clínicas ambulatorias de hematología. En segundo lugar, informamos aquí, por primera vez, la distribución de las causas de anemia macrocítica según los valores de corte de MCV, demostrando que la anemia macrocítica se puede dividir en tres grupos según los niveles de corte de MCV de 114 y 130 fL. En tercer lugar, encontramos que, además de las neoplasias malignas mieloides, muchos pacientes con otras neoplasias malignas, como las neoplasias malignas linfoides y los tumores sólidos, mostraron macrocitosis, incluso sin compromiso de la médula ósea.

Como los datos actuales del Hospital Universitario de Tohoku eran una serie de casos consecutivos no seleccionados, la distribución de las enfermedades causales podría reflejar la incidencia de anemia macrocítica en la población general. Calculamos el porcentaje de pacientes que visitaron la clínica ambulatoria del Hospital Universitario de Tohoku, utilizando los resultados de la encuesta mencionada anteriormente en la "Introducción" (datos no publicados). En respuesta a la pregunta sobre qué harían los médicos si vieran a un paciente ambulatorio con anemia macrocítica, el 11,5 % dijo que primero derivarían al paciente a

Tabla 2 Determinación de los valores de corte de MCV utilizando los datos de Hospital Universitario de Tohoku

## (A) Evaluación de las curvas ROC de cada enfermedad causal

Diagnósticos	Número de pacientes	AUC (IC del 95 %)	Error estándar	valores p
MDS	121	0,601 (0,551–0,650)	0,025	0,001
Sospecha de BMF	74	0,468 (0,404–0,532)	0,033	0,372
Medicamentos	39	0,523 (0,421–0,625)	0,052	0,637
Anemia aplásica	51	0,586 (0,512–0,660)	0,038	0,042
Discrasia de células plasmáticas	45	0,292 (0,227–0,358)	0,034	0,000
Linfoma maligno	27	0,282 (0,202–0,361)	0,041	0,000
Enfermedades del hígado	38	0,459 (0,364–0,554)	0,049	0,395
Deficiencia de vitamina B12	40	0,882 (0,819–0,945)	0,032	0,000
Anemia hemolítica	37	0,532 (0,431–0,633)	0,052	0,514
Alcoholismo	17	0,644 (0,518–0,769)	0,064	0,043
Leucemia aguda	25	0,470 (0,367–0,573)	0,052	0,610
FCI	20	0,338 (0,241–0,435)	0,049	0,014
MPD	12	0,479 (0,315–0,643)	0,084	0,805
Tumores sólidos	6	0,251 (0,164–0,338)	0,044	0,035
Hipotiroidismo	7	0,328 (0,176–0,480)	0,077	0,118
Deficiencia de folato	5	0,870 (0,702–1,000)	0,085	0,004
Otros	24	0,350 (0,235–0,464)	0,058	0,012
Desconocido	40	0,336 (0,261–0,410)	0,038	0,001

## (B) Sensibilidad y especificidad del MCV en varios niveles de corte

Nivel de corte de MCV (fL)	Sensibilidad	1-Especificidad
Grupo A (n = 45) vs Grupo B (n = 189)		
112.650	0.800	0,222
113.000	0.800	0,212
113.350	0.800	0,206
113.500	0.800	0,201
113.700	0.800	0,196
113.850	0,778	0,190
114.000	0,778	0,185
:	:	:
125.550	0.400	0,016
126.350	0.400	0,011
127.300	0,378	0,011
127.950	0,333	0,011
128.600	0,333	0,005
129.700	0,333	0,000
131.250	0,311	0,000
132.350	0,289	0,000
133.200	0,267	0,000
Grupo B (n = 189) vs Grupo C (n = 105)		
104.050	0,735	0,276
104.150	0,725	0,267
104.250	0,725	0,248
104.350	0,725	0,238
104.450	0,704	0,238
104.550	0,698	0,229
:	:	:
112.650	0,222	0,019

Tabla 2 continuación

(B) Sensibilidad y especificidad del MCV en varios niveles de corte			
Nivel de corte de MCV (fL)	Sensibilidad	1-Especificidad	
112.850	0,212	0,019	
113.150	0,212	0,010	
113.350	0,206	0.000	
113.500	0,201	0.000	
113.700	0,196	0.000	
113.850	0,190	0.000	
114.000	0,185	0.000	

(C) Distribución de los valores de VCM en tres grupos definidos por curvas ROC				
	100 fL ≤ VCM < 105 fL	105 ≤ VCM < 114 fL	114 fL ≤ VCM total	
Grupo A	3	7	35	45
Grupo B	63	91	35	189
Grupo C	84	21	0	105
Total	150	119	70	339

Grupo A: deficiencia de vitamina B12, deficiencia de folato. Grupo B: SMD, anemia aplásica, alcoholismo. Grupo C: linfoma maligno, discrasia de células plasmáticas, IRC, tumores sólidos, hipotiroidismo.

La distribución fue altamente significativa ( $\chi^2 = 163,9$ ,  $p = 2,14 \times 10^{-34}$ )

Los valores de corte de MCV en negrita indican los que se eligen para la categorización.

Característica operativa del receptor ROC, área bajo la curva AUC, intervalo de confianza IC, anemia mielodisplásica MDS, síndromes de insuficiencia de médula ósea BMF, insuficiencia renal crónica CRF, enfermedades mieloproliferativas MPD

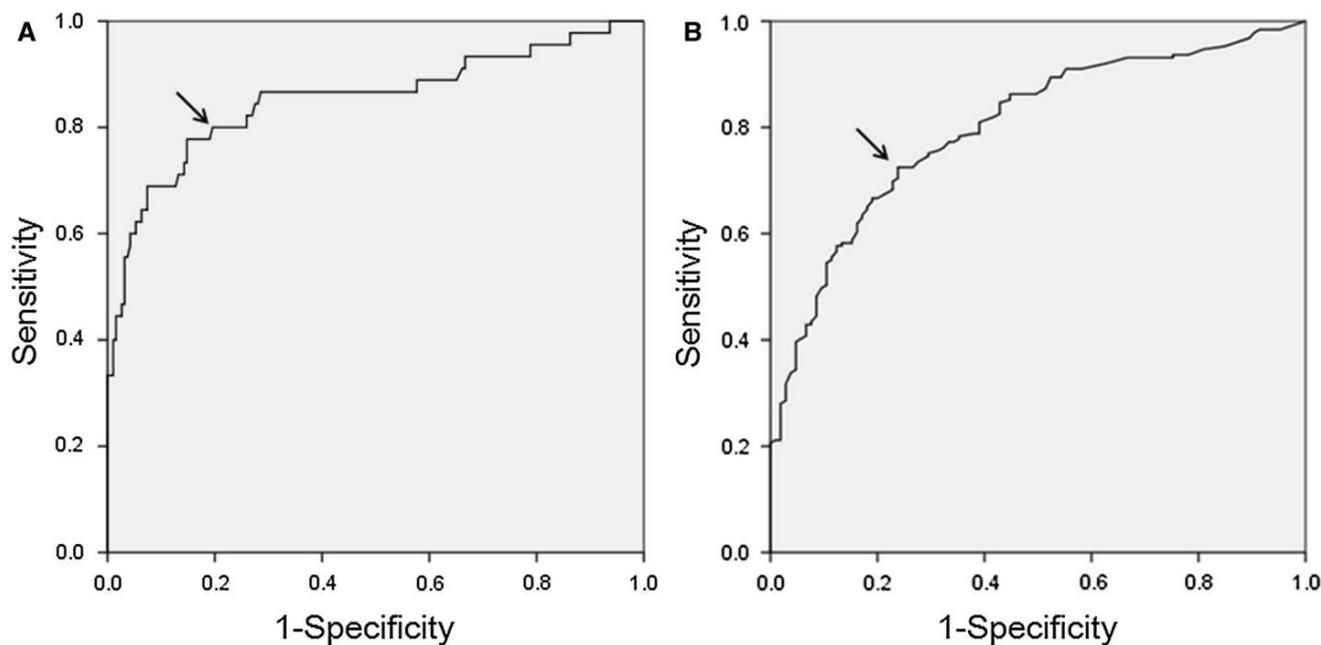


Fig. 4 Curvas ROC (características operativas del receptor) construidas a partir de los pacientes del Hospital Universitario de Tohoku. a La curva ROC para discriminar el Grupo A (n = 45) del Grupo B (n = 189) en función de las diferencias de los valores de VCM. El área bajo la curva (AUC) fue de 0,853 (IC del 95 %: 0,777-0,928). Un VCM de 113,70 fl proporciona una sensibilidad del 80,0 % y una especificidad del 80,4 % (flecha). b La curva ROC para la discriminación

Se distinguió al grupo B (n = 189) del grupo C (n = 105) en función de las diferencias en los valores de VCM. El AUC fue de 0,800 (IC del 95 %: 0,749–0,850). Un VCM de 104,35 fl proporciona una sensibilidad del 72,5 % y una especificidad del 76,2 % (flecha). Grupo A: deficiencia de vitamina B12, deficiencia de folato; Grupo B: SMD, anemia aplásica, alcoholismo; Grupo C: linfoma maligno, discrasia de células plasmáticas, IRC, tumores sólidos, hipotiroidismo.

Tabla 3 Distribución de los valores de VCM en los tres grupos propuestos

	100 fL ≤ VCM < 114 fL	114 ≤ VCM < 130 fL	130 fL ≤ VCM total	
(A) Pacientes del Hospital Universitario de Tohoku				
Grupo 1	40	27	17	84
Grupo 2	313	61	1	375
Grupo 3	105	0	0	105
Total	458	88	18	564
La distribución fue altamente significativa ( $\chi^2 = 137,6$ , $p = 9,33 \times 10^{-29}$ )				
(B) Pacientes de otros ocho hospitales				
Grupo 1	14	30	13	57
Grupo 2	130	21	0	151
Grupo 3	64	0	0	64
Total	208	51	13	272
La distribución fue altamente significativa ( $\chi^2 = 124,4$ , $p = 6,23 \times 10^{-26}$ )				

Se excluyeron los pacientes asignados a "Otros" y "Desconocido".

Grupo 1: deficiencia de vitamina B12, deficiencia de folato, medicamentos. Grupo 2: SMD, anemia aplásica, alcoholismo, enfermedades hepáticas, sospecha de FMB, leucemia aguda, MPD, anemia hemolítica. Grupo 3: linfoma maligno, discrasia de células plasmáticas, CRF, tumores sólidos, hipotiroidismo.

Un hematólogo, mientras que el 75,8 % dijo que examinaría los niveles de vitamina B12 y ácido fólico. En respuesta a la siguiente pregunta sobre qué harían si: (1) se hiciera el diagnóstico de anemia megaloblástica, el 63,2 % dijo que trataría a los pacientes por sí mismos, mientras que el 36,8 % dijo que los transferiría a un hematólogo; o (2) no se hiciera el diagnóstico de anemia megaloblástica, el 57,3 % dijo que los transferiría a un hematólogo. Si asumimos que un porcentaje real de anemia megaloblástica es del 21 %, con base en el porcentaje promedio informado [4], aproximadamente el 52 % ( $11,5 + 75,8 \times 0,001$ )

Se calculó que el  $21 \times 0,368 + 75,8 \times 0,79 \times 0,573 = 51,7$ ) de los pacientes con anemia macrocítica fueron derivados al Hospital Universitario de Tohoku. A partir de estas cifras, estimamos que los resultados del presente estudio reflejan casi la mitad de los pacientes con anemia macrocítica que se desarrollaron en la población general.

Dada esta estimación, podemos decir con certeza que la causa más común de anemia macrocítica ( $VCM \geq 100$  fL) es la FMB, incluyendo SMD y anemia aplásica (39,4 % o 27,4 %, con o sin "sospecha de FMB"). Anteriormente, como se muestra en la Tabla 5, las causas más comunes de macrocitosis variaban de un informe a otro, como medicamentos [7, 13], deficiencias de vitamina B12 o folato [8] y alcoholismo [9, 16], mientras que el porcentaje de enfermedades hematológicas era del 19 % o menos. El SMD no se ha evaluado por separado. Puede haber varias razones para las diferencias entre las

Los datos son diferentes de los de informes anteriores. En primer lugar, los entornos clínicos pueden ser diferentes. Como los datos actuales se recogieron en la clínica de hematología ambulatoria, aunque estimamos que la población del estudio podría reflejar casi la mitad de los pacientes de la población general, los porcentajes de pacientes con enfermedades hematológicas deberían ser naturalmente más altos que los de los estudios ambulatorios.

En segundo lugar, el entorno social puede ser diferente. Por ejemplo, el porcentaje de alcohólicos graves puede ser menor en Japón [19], y la prevalencia de medicamentos depende de la distribución de enfermedades específicas, como la infección por VIH, que puede variar de un país a otro. En tercer lugar, con el aumento del número de personas mayores, la prevalencia de SMD también puede estar aumentando [20]. Esto puede reflejarse en el alto porcentaje de pacientes con SMD en este estudio. Es discutible si el envejecimiento en sí mismo causa macrocitosis; se ha argumentado que la macrocitosis entre las personas mayores puede ser un signo temprano de SMD [10, 11].

Este es el primer estudio que examina a pacientes con macrocitosis y anemia macrocítica para las respectivas enfermedades causales. Todos los informes anteriores recopilaron datos de pacientes con "macrocitosis", independientemente de la presencia o ausencia de anemia [7-9, 13, 16], que pueden servir para dilucidar la patogénesis. Sin embargo, consideramos que los datos de pacientes con "anemia macrocítica" podrían ser deseables desde el punto de vista de un diagnóstico diferencial clínico. Al hacerlo, también aclaramos que una alta proporción de pacientes macrocíticos con diversas enfermedades, como tumores sólidos (61,1 %), linfoma maligno (50,9 %), MPD (36,8 %) o alcoholismo (34,6 %), se presentan sin anemia. Colon-Otero et al. describieron que el 60 % de los pacientes con macrocitosis se presentan sin anemia [4], y Savage et al. informaron que la anemia estaba presente en 221 de 300 pacientes (73,7 %) [13]; Sin embargo, en estos informes no se describió un porcentaje de pacientes con anemia entre aquellos con cada enfermedad causal.

Aunque el valor de MCV por encima del cual la anemia megaloblástica es altamente probable se describió anteriormente como 110 fL [2], 115 fL [3] o 120 fL [13], el porcentaje de anemia megaloblástica

UPN	Edad (años)	Sexo	Antecedentes	Examen físico	Pruebas de laboratorio	Diagnósticos	
10	62/	M/	4100	49	197	103.1	adenoma
11	66/	M/	39400	92	272	24.6	carcinoma
12	80/	F/	3700	58	285	22.2	carcinoma
13	80/	F/	4300	50	299	30.5	carcinoma
14	66/	M/	4700	49	336	11.6	colangiocarcinoma
15	87/	M/	2700	48	368	13.0	Melanoma
16	57/	F/	5410	79.7	207	6.8	carcinoma
17	66/	M/	4560	74.8	203	21.8	carcinoma
18	80/	F/	3120	52.9	268	9.7	carcinoma
19	67/	M/	8900	81	290	29.2	carcinoma metastásico
20	62/	M/	13900	86.5	306	30.8	carcinoma
21	63/	M/	7420	82.7	298	30.3	carcinoma
22	66/	M/	14790	80.4	285	31.6	carcinoma
23	67/	M/	3400	56.7	338	34.5	carcinoma
24	87/	M/	5300	60.3	321	33.3	carcinoma
25	66/	M/	8370	75	334	11.1	carcinoma
26	87/	M/	4080	52.4	314	11.4	carcinoma
27	86/	M/	5450	51.8	342	11.9	carcinoma
28	63/	F/	7040	69.5	351	11.9	carcinoma
29	62/	M/	8460	86.0	328	12.0	carcinoma
30	80/	M/	3430	53	354	12.3	carcinoma
31	80/	M/	4010	73.8	343	12.5	carcinoma
32	66/	M/	8170	67.7	379	12.6	esofagectomía
33	66/	M/	4890	66	384	38.8	carcinoma
34	65/	M/	3280	61.3	359	38.5	carcinoma
35	66/	M/	4250	66.8	353	37.9	carcinoma
36	66/	M/	2590	61.8	331	38.0	carcinoma
37	66/	M/				37.3	carcinoma

disponible

Tabla 5 Informes previos sobre macrocitosis

Referencias	7	8	9	13	16	Estudio actual		
Enfermedades objetivo	Macrocitosis					Macrocitosis	Anemia macrocítica	
Criterios de MCV (fL)	≥100	≥105	>100	≥100	>100a	≥100	≥100	
Número de pacientes	200	70	80	300	178a	782	628	
Causas								
Deficiencia de vitamina B12	8	26b	10	5	24	5.2	6.4	
Deficiencia de folato	5	10	6	1	4	0,8	0,8	
Alcoholismo	18	27	36	26	37	3.3	2.7	
Enfermedades del hígado	16	3	9	6	4	6	6.1	
Medicamentos	30	1	-do	37	13	7.2	6.2	
Hemólisis o sangrado	0	6	3	8	0	5.1	5.9	
Hipotiroidismo	-d	3	6	1	2	1.2	1.1	
Enfermedades hematológicas	15	19	9	6	3	54.4	56.6	
FCI	0	0	0	0	2	2.7	3.2	
Inexplicable o misceláneo-Usted	29	9	31	9	23	14.2	11.3	

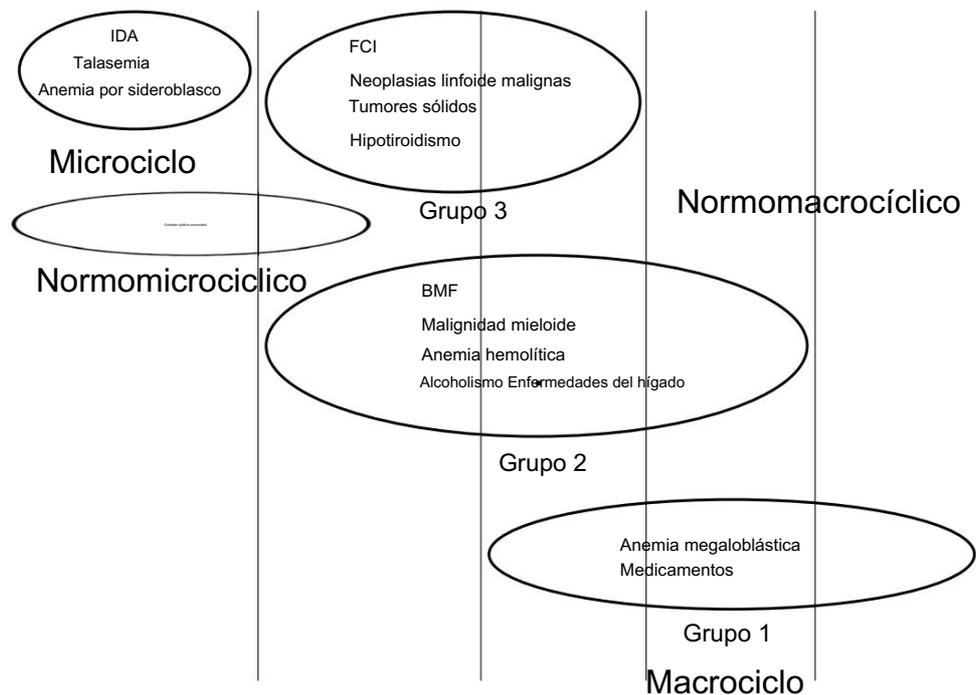
<sup>a</sup> 22 tenían más de una etiología

<sup>b</sup> El 3 % tenía deficiencias tanto de vitamina B12 como de ácido fólico.

<sup>c</sup> Se excluyeron los pacientes que tomaban medicamentos quimioterapéuticos.

<sup>d</sup> No evaluado

Fig. 5 Categorización propuesta de anemia basada en valores de VCM. IDA anemia por deficiencia de hierro, ACD anemia por trastornos crónicos, CRF insuficiencia renal crónica, BMF síndromes de insuficiencia de médula ósea



No se había determinado la anemia según los valores de corte del VCM. En este estudio, presentamos el porcentaje de anemia megaloblástica según los valores de corte del VCM y encontramos que era mayor del 80 % cuando el VCM era superior a 130 fL.

Otras etiologías que podrían elevar un VCM por encima de 130 fl incluían medicamentos y enfermedades hepáticas. Recientemente, Planche et al. examinaron las causas de la macrocitosis extrema, definida por un VCM de eritrocitos por encima de 130 fl, e informaron que

El 94 % de los 109 casos con VCM >130 fl se explicaron por cuatro etiologías [21]: deficiencia de vitamina B12 (17 %), deficiencia de folato (17 %), o ambas (3 %); terapia antirretroviral para la infección por VIH (37 %); y tratamiento con HU (21 %). Aunque 37 pacientes (34 %) eran bebedores diarios de alcohol, los autores argumentaron que el alcoholismo por sí solo no es suficiente para elevar el VCM por encima de 130 fl. Esto fue consistente con nuestros datos y los de los autores.

de informes anteriores: Seppä et al. informaron que el valor de MCV más alto se encontró en alcohólicos sin folato ni vitamina

La deficiencia de B12 fue de 120 fl [22], y Veda informó que el VCM máximo observado en el alcoholismo fue de 114 fl [16].

En cuanto al efecto de los medicamentos, en nuestra serie, al igual que en informes anteriores, un paciente tratado con HU mostró un VCM de 130,2 fl, y un paciente entre los vistos en los otros ocho hospitales mostró un VCM de 133,5 fl. Un estudio informó que el valor más alto de VCM después de tomar HU fue de 146 fl [21]. No hubo pacientes con un VCM extremadamente alto que estuvieran tomando agentes antirretrovirales en nuestra serie, probablemente porque la prevalencia de la infección por VIH es particularmente baja en Japón [23].

Otra etiología que podría elevar un VCM por encima de 130 fl es la anemia hemolítica, porque los valores de VCM están estrechamente correlacionados con el porcentaje de reticulocitos, que podría aumentar enormemente cuando se produce una hemólisis grave de forma abrupta. Aunque no tuvimos pacientes de este tipo en este estudio, habíamos experimentado previamente un caso grave de anemia hemolítica autoinmune con un valor de VCM de 146,1 fl, un nivel de hemoglobina de 2,9 g/dL y un recuento de reticulocitos del 77,0 % (datos no publicados). De manera similar, en un informe de Breedveld et al., un paciente con hemólisis presentó un VCM extremadamente alto de 144 fl [8].

Este estudio es el primero en el que se expresó la distribución de los valores de MCV en un histograma y se analizó mediante una curva ROC para cada enfermedad causal de anemia macrocítica.

Esto nos permitió caracterizar y categorizar varios tipos de anemia macrocítica, y los dividimos en tres grupos con valores de corte de 114 y 130 fl (Fig. 5). Como se describe en la sección Resultados, elegimos valores de corte de VCM que dieron 100 % de especificidad con la mayor sensibilidad, produciendo así valores predictivos positivos del 100 %. En otras palabras, cuando el valor de VCM de un paciente es 130 fl o mayor, podemos descartar casi con seguridad enfermedades del Grupo 2 o 3 para el diagnóstico diferencial, y cuando el valor de VCM de un paciente es 114 fl o mayor, podemos descartar casi con seguridad enfermedades del Grupo 3 para el diagnóstico diferencial. Este estudio también proporcionó la justificación para la definición de "macrocitosis extrema" de Planche et al. como un VCM por encima de 130 fl [21]. Asignamos "medicamentos" al Grupo 1 porque: (1) dos pacientes del Hospital Universitario de Tohoku y un paciente de los ocho hospitales adicionales mostraron un VCM mayor a 130 fl; (2) una prueba  $\chi^2$  usando una tabla de contingencia de 3 × 3 en pacientes de los ocho hospitales adicionales mostró una significancia mucho mayor cuando se asignó "medicamentos" al Grupo 1

( $\chi^2 = 124,4$ ,  $p = 6,23 \times 10^{-26}$ ; Tabla 5B) que cuando se asignó al Grupo 2 ( $\chi^2 = 117,3$ ,  $p = 2,05 \times 10^{-24}$ ; datos no mostrados); (3) los medicamentos que causan macrocitosis extrema comparten el mismo mecanismo patogénico de interferencia con la síntesis de ADN que la anemia megaloblástica; y (4) un informe previo de "macrocitosis extrema (VCM >130 fl)" consistió en medicamentos además de anemia megaloblástica [21]. Asignamos "enfermedades hepáticas" al Grupo 2, en lugar del Grupo 1, aunque un paciente mostró un VCM mayor de 130 fl, debido a los datos de los otros ocho hospitales, y también debido a los informes previos como el de Breedveld et al. donde el aumento del VCM se mantuvo por debajo de 117 fl en todos los pacientes con enfermedades hepáticas [8]. Asignamos "anemia hemolítica" al Grupo 2, aunque casos excepcionales raros pueden mostrar VCM mayor de 130 fl como se describió anteriormente, porque esos casos son excepcionales y el histograma indicó que su pico se encuentra en la región normocítica. Estas categorizaciones fueron consistentes con encuestas previas de macrocitosis [7–9, 13, 16], así como con informes previos sobre cada enfermedad causal, como el de Tennakore et al., en el que los valores de VCM de todos menos uno (VCM: 120 fl) de los 150 pacientes con hemodiálisis crónica fueron menores o iguales a 114 fl [24].

Finalmente, las neoplasias malignas linfoides y los tumores sólidos pueden agregarse a la lista de causas comunes de macrocitosis. En 1964, Hattersley informó que 17 de 120 pacientes con macrocitosis tenían "neoplasias malignas, incluida la leucemia", lo que sugiere que se incluyeron pacientes con varios tipos de neoplasias malignas, aunque faltaba una descripción más detallada [6]. Desde entonces, se ha documentado un pequeño número de pacientes con neoplasias malignas distintas de las mieloides [11, 15]; sin embargo, se desconoce su incidencia. Este estudio, que incluyó una gran cantidad de pacientes hematológicos, aclaró que no son poco comunes. Se desconoce el mecanismo por el cual la neoplasia maligna causa macrocitosis, al igual que los mecanismos de muchas otras causas de macrocitosis. Algunos estudios han implicado que existe una asociación entre el estado reducido de folato y un mayor riesgo de neoplasia maligna [25, 26]; Sin embargo, en nuestro estudio, la presencia de deficiencia de folato fue poco probable debido a cada registro médico y debido al patrón de histogramas. Recientemente, Yokoyama y otros examinaron el MCV de hombres japoneses alcohólicos con ( $n = 65$ ) y sin ( $n = 206$ ) carcinomas de células escamosas de esófago. Encontraron que la frecuencia de MCV >106 fl era notablemente mayor entre los pacientes con cáncer que los controles, lo que sugiere una relación entre el cáncer y la macrocitosis; sin embargo, especularon que el mecanismo se debía a que el acetaldehído afectaba tanto al cáncer de esófago como a la macrocitosis [27].

El estudio actual tuvo varias limitaciones. En primer lugar, como se mencionó anteriormente, dado que los datos actuales se recopilaron en una clínica de hematología ambulatoria, es posible que no reflejen la distribución de las causas entre todos los pacientes de la comunidad.

En segundo lugar, muchos pacientes con sospecha de FMB fueron asignados al grupo de "sospecha de FMB" sin llegar a un diagnóstico definitivo, porque un diagnóstico definitivo de SMD aportaría muy pocos beneficios a algunos pacientes, en particular a los pacientes de edad avanzada, cuando la citopenia no era grave y no estaba indicado un tratamiento. Se necesita un estudio prospectivo con intervención estricta para obtener datos más precisos. En tercer lugar, no se investigó a los pacientes con anemia normocítica o microcítica; la inclusión de dichos pacientes es teóricamente necesaria para proponer una nueva categorización de la anemia en su conjunto.

En conclusión, hemos encontrado que: (1) la causa más común de anemia macrocítica es el BMF; (2) la anemia megaloblástica es altamente probable cuando el VCM es >130 fL; (3) podemos clasificar la anemia macrocítica en tres grupos según los niveles de corte del VCM de 114 y 130 fL; y (4) las neoplasias malignas linfoides y los tumores sólidos podrían agregarse a la lista de causas comunes de macrocitosis. Han pasado más de 80 años desde que Wintrobe propuso una clasificación de la anemia basada en el VCM de los glóbulos rojos.

[1], pero puede que sea momento de reconsiderar esta clasificación, porque como hemos discutido anteriormente y como muchos otros han afirmado [7, 28, 29], la patogenia de la macrocitosis sigue estando lejos de ser fácil de definir.

Agradecimientos Los autores agradecen al Foro de Hematología de Tohoku (THF), a la Reunión de Expertos en Hematología de Tohoku (NPO-THEMe) por apoyar este estudio y a todos los médicos por su participación en este estudio.

Cumplimiento de normas éticas

Conflicto de intereses Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses (COI).

## Referencias

- Wintrobe MM. Clasificación de las anemias en función de las diferencias en el tamaño y el contenido de hemoglobina de los glóbulos rojos. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1930;27:1071-3.
- Babior BM, Bunn HF. Anemia megaloblástica. En: Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS, editores. *Principios de medicina interna de Harrison*. 16.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 2005. págs. 601-5.
- Schnall SF, Berliner N, Duffy TP, Benz Jr. EJ. Enfoque del adulto y del niño con anemia. En: Hoffman R, Benz Jr. EJ, Shat-til SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LD, et al. editores. *Hematología. Principios básicos y práctica*. 3.ª ed. Nueva York: Churchill Livingstone; 2000. págs. 367-82.
- Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. Un enfoque práctico para el diagnóstico diferencial y la evaluación del paciente adulto con anemia macrocítica. *Med Clin N Am*. 1992;76:581-97.
- Kaferle J, Strzoda CE. Evaluación de la macrocitosis. *Am Fam Física*. 2009;79:203-8.
- Hattersly PG. Macrocitosis de los eritrocitos: una evaluación preliminar informe. *JAMA*. 1964;189:997-9.
- Davidson RJ, Hamilton PJ. Volumen medio elevado de glóbulos rojos: su incidencia y significado en la hematología de rutina. *J Clin Pathol*. 1978;31:493-8.
- Breedveld FC, Bieger R, van Wermeskerken RK. La importancia clínica de la macrocitosis. *Acta Med Scand*. 1981;209:319-22.
- Keenan WF Jr. La macrocitosis como indicador de enfermedad humana. *J Soy Junta Familiar Pract*. 1989;2:252-6.
- Anttila P, Ihalainen J, Salo A, Heiskanen M, Juvonen E, Palo-tie A. Anemia macrocítica idiopática en personas mayores: hallazgos moleculares y citogenéticos. *H. J. Haematol*. 1995;90:797-803.
- Mahmoud MY, Lugon M, Anderson CC. Macrocitosis inexplicada en pacientes ancianos. *Age Ageing*. 1996;25:310-2.
- Seppä K, Heinila K, Sillanaukee P, Saarni M. Evaluación de la macrocitosis por médicos generales. *Alcohol J Stud*. 1996;57:97-100.
- 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.
- Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Anemia megaloblástica y otras causas de macrocitosis. *Clin Med Res*. 2006;4:236-41.
- Younes M, Dagher GA, Dulanto JV, Njeim M, Kuriakose P. Macrocitosis inexplicable. *South Med J*. 2013;106:121-5.
- Veda P. Evaluación de la macrocitosis en hemogramas de rutina. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2013;29:26-30.
- Burns ER, Reed LJ, Wenz B. Macrocitosis volumétrica de eritrocitos inducida por hidroxiurea. *Am J Clin Pathol*. 1986;85:337-41.
- Charache S, Dover GJ, Moore RD, Eckert S, Ballas SK, Koshy M, et al. Hidroxiurea: efectos sobre la producción de hemoglobina F en pacientes con anemia de células falciformes. *Blood*. 1992;79:2555-65.
- Higuchi S, Matsushita S, Murayama M, Takagi S, Hayashida M. Polimorfismos del alcohol y de la aldehído deshidrogenasa y riesgo de alcoholismo. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1219-21.
- Burgstaller S, Wiesinger P, Stauder R. Síndromes mielodisplásicos en ancianos: opciones de tratamiento y manejo personalizado. *Drugs Aging*. 2015;32:891-905.
- Planche V, Georjin-Lavialle S, Avillach P, Ranque B, Pavie J, Caruba T, et al. Etiologías de la evaluación diagnóstica de la macrocitosis 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.
- Seppä K, Laippala P, Saarni M. Macrocitosis como consecuencia del abuso de alcohol entre pacientes de medicina general. *Alcohol Clin Exp Res*. 1991;15:871-6.
- Isomura S, Mizogami M. La baja tasa de infección por VIH en hombres homosexuales y bisexuales japoneses: un análisis de la seroprevalencia del VIH y los factores de riesgo conductuales. *SIDA*. 1992;6:501-3.
- Tennankore KK, Soroka SD, West KA, Kiberd BA. La macrocitosis puede estar asociada con la mortalidad en pacientes con hemodiálisis crónica: un estudio prospectivo. *BMC Nephrol*. 2011;11:12-9.
- Alkan A, Mizrak D, Utkan G. Niveles bajos de folato en el cáncer gástrico: ¿es una causa o una consecuencia? *World J Gastroenterol*. 2015;21:4101-2.
- Zhou X, Meng Y. Asociación entre el nivel de folato sérico y el cáncer de cuello uterino: un metanálisis. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:871-7.
- Yokoyama A, Yokoyama T, Muramatsu T, Omori T, Matsushita S, Higuchi S, Yokoyama A, et al. Macrocitosis, un nuevo predictor de carcinoma de células escamosas esofágico en hombres alcohólicos japoneses. *Carcinogenesis*. 2003;24:1773-8.
- Brugnara C, Mohandas N. Índices de glóbulos rojos en la clasificación y el tratamiento de las anemias: desde la clasificación original de MM Wintrobres de 1934 hasta el tercer milenio. *Curr Opin Hematol*. 2013;20:222-30.
- Bach V, Schruckmayer G, Sam I, Kemmler G, Stauder R. Prevalencia y posibles causas de anemia en ancianos: un análisis transversal de una gran cohorte de un hospital universitario europeo. *Clin Interv Envejecimiento*. 2014;9:1187-96.