

MACROCITOSIS ERITROCITICA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS Y DE CONSULTA EXTERNA

Porras Flory*, Chaves Mario*, Rodríguez Walter E.*; Salazar Lidiette**, Porras Ana A.**, Bogantes Alan**, Sáenz-Renauld German F.*

RESUMEN

En 3500 hemogramas procesados electrónicamente en forma consecutiva en dos hospitales metropolitanos, se obtuvo 208 biometrías con macrocitosis (VCM=100fl), para una incidencia del 5,95%. Se utilizó un flujograma analítico para separar grupos de posibles etiologías macrocitarias. Dentro de la conducta de laboratorio, se realizó conteo de reticulocitos, análisis del frotis y determinaciones séricas de B12 y Folatos por RIA, a muestreos seleccionados. Se constató que la mayoría de las macrocitosis provenían de los servicios de oncología, quimioterapia, gastroenterología, ginecología, hematología, obstetricia y transplantes renales. El mayor número de casos incluye VCM entre 100 y 104 fl (68,3%), siendo el 31% constituido por VCM ENTRE 104Y 119. Sólo un 1,4% mostró un VCM=120fl.

Un 20% de los 208 pacientes macrocíticos se acompañaron de índice anémico, observándose que entre mayor el VCM mayor el grado de anemia; en igual proporción se comprobaron las alteraciones de la HCM y del RDW. En 41 pacientes con anemia, 13 fueron deficientes en B12, 2 en folatos y 4 en las dos vitaminas (46,3%). Es posible que en el desarrollo de la macrocitosis observada en el grupo seleccionado de 67 casos, hayan incidido

varios factores condicionantes (deficiencia vitamínica, enfermedades concomitantes, drogas, medicamentos, alcoholismo, etc.) (Rev. Cost. de Ciencias Médicas. 1996. 17-3:36-46).

INTRODUCCION

La macrocitosis se define como un hallazgo caracterizado por un elevado volumen corpuscular medio (VCM) de los glóbulos rojos.

Es un hallazgo usual en recién nacidos normales y en pacientes adultos con diversas patologías que requieren ciertas determinaciones hematológicas que ahora se efectúan con contadores automatizados. La utilización creciente de estos instrumentos empieza a dilucidar la verdadera frecuencia de la macrocitosis y de la anemia macrocítica en pacientes de hospital, internos y externos. En Costa Rica, no hay informes con respecto a la valoración de macrocitosis mediante contadores electrónicos. En cuanto a estudios sobre anemia desde el punto de vista analítico-celular sólo existe un trabajo similar a éste sobre microcitemia (1). Esta comunicación tiene como objetivo destacar la condición macrocitémica en una población atendida en diversos hospitales.

MATERIALES Y METODOS

Se recolectaron 3500 muestras de pacientes, entre agosto de 1993 y abril de 1994. Las muestras se anticoagularon con EDTA, y provenían de pacientes

* CIHATA, Cátedra de Hematología, Universidad de Costa Rica, Hospital San Juan de Dios.

** Laboratorios Clínicos, C.C.S.S.

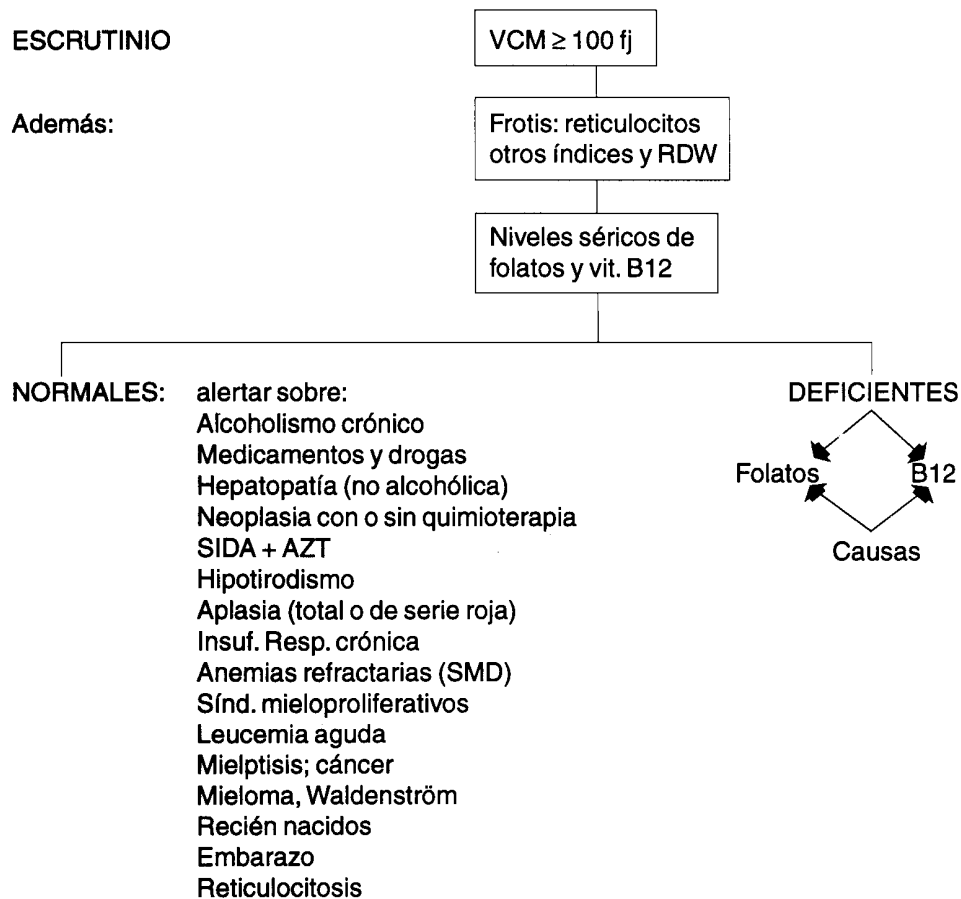
ambulatorios y hospitalizados, procedentes de diferentes servicios (medicina, ginecología, medicina nuclear, etc.) de los hospitales Rafael A. Calderón Guardia y San Juan de Dios. Los especímenes se procesaron en tres diferentes contadores automatizados: Cell dyn 1600, Coulter JT y Coulter Maxim. En esos instrumentos se determinaron los siguientes índices: cómputo de glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, VCM, hemoglobina corpuscular media (HCM), concentración hemoglobínica corpuscular media (CHCM) y amplitud de distribución eritrocítica (RDW). El valor del VCM fue el parámetro principal para la clasificación inicial de la macrocitosis, atribuyéndosele esta condición a un VCM > de 100 fentolitros (fl), tanto para hombres como para mujeres. A los pacientes con macrocitosis se les siguió la marcha analítica indicada en la figura 1. Además del VCM se efectuó un cuidadoso estudio del frotis sanguíneo, para corroborar la macrocitosis. También se investigó la presencia de cuerpos de Howell-Jolly, macropolicitos, punteado basófilo, anillos de Cabot y punteado azurófilo. A todas las muestras se les realizó un cómputo de reticulocitos, con el fin de valorar la actividad eritropoyética en comparación con el nivel de la hemoglobina (Hb). De esos pacientes se guardó una alícuota de plasma a -60°C . Posteriormente, a parte de la muestra total, se le realizó un Radioinmunoensayo (RIA), destinado a la determinación sérica dual de folatos y de vitamina B 12. Un grupo de esa muestra estuvo constituido por 41 muestras -subgrupo «nutricional»-, que dio un valor de hemoglobina por debajo del límite normal inferior, reticulocitos bajos o normales y, obviamente, macrocitosis. Esto se planeó así a fin de constatar la posible deficiencia vitamínica. Igualmente se hizo con otras 14 muestras que presentaron tam-

bién valores disminuidos de Hb, pero con recuento de reticulocitos superior a los valores normales. A manera de control, se tomaron 12 muestras macrocíticas con valores normales de Hb y de reticulocitos. Las determinaciones de RIA se hicieron utilizando la infraestructura del laboratorio de hormonas del Hospital Nacional de Niños, usándose los reactivos de la casa Diagnostic Products Corporation (DPC), de los Estados Unidos. En los casos en los que el diagnóstico de macrocitosis fue establecido, se intentó obtener la posible etiología de la alteración macrocítica.

RESULTADOS

De 208 (5,95%) muestras macrocíticas, 97 muestras eran de mujeres (46,6%) y 111 de hombres (53,4%). El mayor número de muestras con macrocitosis provenía de pacientes con trasplante renal (35 de ellas), seguido por los pacientes de los servicios de urología y de consulta externa, ambos con 17 muestras. Los siguientes grupos correspondieron a pacientes de oncología (15 muestras), y del servicio de gastroenterología (13 muestras). Los servicios de quimioterapia y endocrinología, con 11 muestras ambos, se ubican en el último grupo. También, hubo acopio significativo de muestras de los servicios de prenatales, hematología y cardiología.

De acuerdo a los valores de VCM (Cuadro 1), el mayor número de muestras, 142 (68%), se localizó en el ámbito comprendido entre 100 y 104 fl, siguiéndole con 36 (17%) muestras con un VCM entre 105 y 109 fl. Con respecto a otros índices eritrocíticos, se encontró la CHCM dentro del ámbito normal (31-35%), en tanto el de la HCM estaba por encima de las cifras normales, con valores de 33 a



(de Sáenz Renauld, G.F., 1994)

FIGURA 1. Planteamiento diagnóstico de la macrocitosis

44 pg. Las cifras de Hb se hallaron normales en el grupo de las mujeres, cuando el ámbito del VCM se encontró entre 100 y 114 fl, pero fue bajo cuando este índice fue superior de 115 fl. Los valores del «RDW», se hallaban dentro de los límites normales (11.5-15.5%) en las muestras con VCM entre 100 y 109 fl. En cambio, en las que dieron VCM mayores de 110 fl, se apreció un «RDW» superior del límite superior normal de 17%.

Se asignó a las mujeres un valor de referencia normal de Hb > de 12 g/dl, y <de 11.9 g/dl para las consideradas con anemia. Para hombres, las cifras fueron > de 13 g/dl, y < 12,9 g/dl, respectivamente. Separados así los pacientes, se procedió a hacer una reagrupación de acuerdo con el nivel de los reticulocitos. Se comprobó, que para hombres y mujeres, la mayor parte de las muestras (132) se ubican dentro de los valores de

CUADRO 1
VALORES HEMATOLOGICOS DE 208 MUESTRAS MACROCITICAS
AGRUPADAS DE ACUERDO AL VALOR DEL VCM

Ámbito (fl)	n	VCM (fl)	(%)	Hb (g/dl)	HCM (pg)	CHM (%)	RDW (%)
100-104	142	102 ± 1,1	(68,3)	13,9 ± 2,0	33,3 ± 2,0	33,3 ± 1,1	14,6 ± 1,6
105-109	36	107 ± 1,4	(17,3)	13,8 ± 2,6	36,1 ± 2,9	34,4 ± 2,9	15,8 ± 2,8
110-114	17	111,6 ± 1,1	(8,4)	12,3 ± 1,6	36,6 ± 0,7	32,8 ± 0,5	17,0 ± 2,0
115-119	10	117,4 ± 1,4	(4,8)	11,4 ± 3,1	39,6 ± 1,0	33,7 ± 0,6	18,2 ± 4,0
> 120	3	125,6 ± 5,0	(1,4)	9,7 ± 0,9	43,7 ± 3,1	34,7 ± 1,8	17,8 ± 1,3
n = 208							

reticulocitos de 0 a 2,9%, cuando la Hb es mayor de 12 g/dl para mujeres y de 13 g/dl para hombres. Un segundo grupo de muestras (41), quedó comprendido dentro de valores de Hb correspondientes a niveles bajos o anémicos, y cómputo de reticulocitos también entre 0 y 2,9%. Reticulocitosis de 3,0% a 8,0% se apreció en 21 pacientes sin anemia con VCM más alto, y en 14 casos anémicos en los cuales se observaron los valores más altos de VCM de la muestra total (104-120 fl).

En lo referente a las determinaciones de folatos y de vitamina B 12, se obtuvo que de los 41 pacientes macrocíticos del subgrupo «anémico» caracterizado por valores de Hb bajos y cómputo de reticulocitos normales o bajos, 13 dieron bajos niveles en vitamina B12, 4 mostraron simultáneamente deficiencia de ácido fólico, y sólo 2 pacientes presentaron deficiencia aislada de folatos. Los restantes 26 resultaron con niveles normales y dos con niveles aumentados de vitamina B 12. Sólo dos pacientes resultaron con valores altos de ácido fólico. Las muestras restantes, presentaron folatos dentro del ámbito normal. De las 14 muestras que presentaban valores disminuidos de Hb con reticulocitosis, únicamente dos mostraron niveles de vitamina B12 bajos, una presentó también deficiencia de ácido fólico. De las restantes 12 muestras, se obtuvieron valores usualmente normales, y solo una con niveles aumentados de vitamina B12. En el caso de los folatos, todas se encontraron dentro del ámbito normal.

Con respecto a los 12 pacientes con valores «normales» de Hb y de reticulocitos, se encontró sólo uno con cifras bajas de vitamina B 12 y normales de folatos. También sólo una presentó deficiencia de folatos, con vitamina B 12 normal. Los restantes 10 pacientes, ofrecie-

ron niveles normales de ambas vitaminas. En el Cuadro 2 quedan indicados y resumizados los hallazgos en cuanto a las poblaciones deficitarias o no de B12 y folatos, según los tres grupos en que fue diseñada la muestra seleccionada de 67 pacientes macrocíticos.

DISCUSION

Con el advenimiento de contadores modernos de células sanguíneas se puede determinar el VCM con suficiente confiabilidad, y con su utilización creciente, se ha empezado a conocer la frecuencia de presentación de las macrocitosis (2). Las cifras que se señalan de macrocitemia en adultos que asisten a hospitales van del 1,5 al 4,0% (3,4,5), siendo menores en niños (6). De 13.289 hemogramas practicados en la Clínica Mayo de Jacksonville (4) un total de 286 muestras (2,1%) cursaron con macrocitosis, con un VCM > de 100 fl, valor que fue precisamente utilizado por nosotros para la selección de las muestras. Nuestro muestreo de 3500 del trabajo experimental, arrojó una incidencia de 5,71% de macrocitosis, cifra ligeramente alta respecto de las otras publicaciones (3,4,5). Siempre es útil clasificar las causas de macrocitosis en dos grupos: uno asociado con una síntesis alterada del ADN (megaloblástica) y otro en donde no existe esa eritropoyesis displásica. De acuerdo con Outeriño *et al.* (2) la macrocitosis es poco específica como marcador de la generación megaloblástica, pues en pacientes de hospitales, el hallazgo de una macrocitemia no guarda relación con un defecto vitamínico en una porción importante de los casos (3,5). Sin embargo, se acepta que entre mayor es el VCM más grave es el problema hematológico, en especial cuando la macrocitosis es dependiente de vitaminas hemopoyóticas (7).

CUADRO 2
VALORES DE VITAMINA B₁₂ Y DE FOLATOS SERICOS,
EN 208 CASOS CON MACROCITOSIS ANALIZADOS
MEDIANTE RIA

Características hematológicas	n	Vit. B₁₂ (pg/ml) (x)	Folatos (ng/ml) (x)	Muestras deficientes B₁₂	Muestras deficientes en folatos	Muestras con niveles normales o altos
- Anémicas con reticulocitos disminuidos o normales	41	596	6,4	13	6	29
- Anémicas y con reticulocitosis	14	656	4,9	2	1	12
- Macrofíticas, sin anemia y reticul.	12	668	7,3	1	1	10

Según Remacha et al. (8) la macrocitosis en las deficiencias vitamínicas hemopoyéticas puede preceder al inicio de la anemia por un período que oscila de meses a años. Por otra parte, Spirak (9) sugiere que al menos en la anemia perniciosa de presentación atípica, ésta puede acontecer en un 12% de los casos sin macrocitosis con o sin anemia, por la posible concurrencia de una deficiencia de hierro, policitemia, anemia secundaria y aún en algunos casos, con un cuadro hematológico normal (10). Asimismo, el enmascaramiento de una macrocitosis puede ser debido a la concomitancia de talasemia o de hemoglobinopatía S. Carmel (10) también señala que la deficiencia de vitamina B 12 puede ser engañosa, pues hay casos en que las manifestaciones neurológicas preceden a las hematológicas. El estudio de la macrocitosis sin relación con defecto megaloblástico, con o sin anemia, puede ser uno de los hilos conductores del diagnóstico diferencial de toda una serie de situaciones patológicas (alcoholismo, efectos colaterales de diversos medicamentos, mielodisplasia, etc.). Por ello ante el hallazgo en el hospital de macrocitosis, debe determinarse qué proporción de los pacientes muestran defectos vitamínicos, cuáles son las etiologías de estos defectos, y en especial la incidencia del alcoholismo en ellos; debe cuantificarse la incidencia de esa macrocitosis sin defecto vitamínico en la patología analizada en el hospital y, finalmente, deberían analizarse los posibles factores etiológicos que llevaron a esa macrocitosis sin deficiencia de folatos o vitamina B 12 (2). Outeriño et al. (2) en 109 casos de macrocitosis hospitalaria encontraron que 60(55%) lo eran por deficiencia vitamínica con diversas etiologías, en tanto 49 (45%) lo fueron por hepatopatías, mielodisplasia y otros.

Nosotros sólo pudimos determinar con alguna precisión la etiología de 22 de las 67 macrocitosis seleccionadas, del total de 208. Siendo la muestra de una población clínicamente heterogénea, cabe la posibilidad de que en el desarrollo de la macrocitemia encontrada en el grupo de 67 casos, hayan incidido los mismos factores señalados en la casuística de Outeriño et al. (2), vale decir, deficiencia vitamínica de cualquier etiología, alcoholismo y déficit de folatos, y macrocitosis sin defecto vitamínico, sea por hepatopatías, hipotiroidismo, síndromes mielodisplásicos, y otros, sin dejar de lado el uso de medicamentos citostáticos e inmunosupresores, entre otras drogas (6). En este sentido, observamos que al menos 101 casos de macrocitosis de las muestras estudiadas de 208 pacientes (lo cual constituye el 49%), correspondían a muestras provenientes de los servicios o unidades de trasplante renal, oncología, quimioterapia, gastroenterología, prenatales, hematología y endocrinología. Es oportuno indicar la relación del etilismo crónico en la presentación del cuadro macrocítico, etiología de suyo aceptada (2-5,7,11-14), habiéndose sugerido que la presencia de macrocitosis es un procedimiento útil de escrutinio para detectar abuso de alcohol, como también para el monitoreo del etilismo (12). Wu et al. (14), estudiando un grupo seleccionado de pacientes alcohólicos crónicos, hallaron que un 85% presentaba macrocitosis, pero solamente el 13% fue anémico, y en el 28% había deficiencia de folatos séricos, encontrándose estos aún más reducidos en hígado y en eritrocitos. Esta deficiencia vitamínica fue más frecuente en el grupo de mujeres. Los autores señalan que la alta frecuencia de macrocitosis (algunas veces con megalopoyesis) en ausencia de déficit de

folatos es una indicación de un efecto tóxico directo del alcohol sobre la eritropoyesis.

Según Remacha *et al.* (8), y Wu *et al.* (14), la macrocitosis que se ve en el etilismo crónico, puede ser debida a un mecanismo mixto, por alteración nutricional de ácido fólico ya la acción tóxica directa del alcohol sobre los eritroblastos en desarrollo. Por su parte, Gimferrer *et al.* (36), en un estudio prospectivo sobre cirrosis hepática en 150 pacientes, encontraron un 62% de macrocitosis anémica, siendo ésta macrocítica en el 41%, y no macrocítica en el 21%. Wu *et al.* (14) con relación a la deficiencia de folatos en alcohólicos, indican que la incidencia de megaloblastosis se incrementa correspondientemente con el VCM, siendo 6% con un VCM entre 80-94 fl; 37% con un VCM entre 95 y 100 fl, y 57% cuando el VCM se encontró en un ámbito de 110 a 130 fl. En los 208 casos estudiados, pudimos observar que 142 (68,3%) se encontraban con un VCM entre 100 y 104 fl, 36 (17,3%) de 105-109 fl, 17(8,4%) de 110-114 fl, 10 (4,8%) de 115-119, y 3 casos (1,4%) con VCM mayores de 120 fl.

Finalmente, Chalmers *et al.* (11), han sugerido que el VCM es un mejor indicador de consumo excesivo de alcohol en mujeres respecto de los hombres, siendo también más susceptibles a la toxicidad hematológica provocada por el excesivo consumo de alcohol. Los autores consideran, por lo tanto, que el VCM es particularmente útil en la detección de esas pacientes, las cuales a menudo son renuentes a admitir su problema de etilismo.

En las últimas décadas la macrocitosis se ha visto incrementada por el uso creciente de drogas y medicamentos (Cuadro 3). Snower y Weil (13), notaron que en 100 pacientes consecutivos con ma-

crocitosis, la mayoría de ellos (79%) tenían SIDA y estaban siendo tratados con zidovudine (AZT), con lo cual concluyeron que la AZT estaba condicionando una causa prominente de macrocitosis en la población de pacientes que asiste a algunos hospitales urbanos de los Estados Unidos, con una frecuencia marcadamente disminuida (proporcionalmente relativa), de las deficiencias de B₁₂ y folatos, otrora relevantes causas de macrocitemia. En esta casuística, siguió en frecuencia el alcoholismo crónico (19%), y luego condiciones de malignidad (12%), con o sin quimioterapia.

No se ha definido bien la frecuencia relativa de las varias causas de macrocitosis en la población pediátrica. Pappo *et al.* (6) abordando este aspecto en forma retrospectiva y en un grupo de 146 niños entre los 6 meses y los 12 años, encontraron que la asociación más frecuente con macrocitosis fue la ingestión de diversas drogas (anticonvulsivos, AZT, agentes inmunosupresores), con un 35% de los casos. Otras condiciones asociadas con VCM elevada fueron en orden de frecuencia, enfermedad cardíaca congénita, síndrome de Down, reticulocitosis, fallo medular y mielodisplasia; hubo un grupo de 21 pacientes con causas misceláneas, 24 niños no evidenciaban ninguna causa obvia de macrocitosis, y en ningún niño se observó macrocitosis por deficiencia vitamínica. Como hecho interesante, existe el informe de Najim Al-Din *et al.* (15) en el que se informa macrocitosis en la esclerosis múltiple, hipotetizándose que las similitudes en la distribución geográfica y por sexo, así como de la similaridad con ciertas asociaciones del HLA entre la esclerosis múltiple y la anemia perniciosa (HLA-A3, HLA-B7, HLA-DRW2 y DR2), podrían indicar que ambas enfermeda-

CUADRO 3

PATOFISIOLOGIA DE LA MACROCITOSIS INDUCIDA POR DROGAS⁽¹⁾

Toxicidad medular e interferencia con el metabolismo de folatos alcohol

Toxicidad medular

Drogas para quimioterapia (ciclofosfamida, metotrexate, hidroxiurea y otros)
Zidovudine (retrovirus)

Alteración del metabolismo de folatos

Anticonvulsionantes (fenitoína, primidona, y fenobarbital)
Contraceptivos orales
Triamtereno
Sulfasalazina
Sulfamathoxazole
Trimetropim

Mala absorción de cobalamina

Colchicina
Acido Para-aminosalicílico
Neomicina

Utilización trastocada de cobalamina

Oxido nítrico

des se hayan bajo una influencia genética similar. La mielodisplasia, como condición clonal relativamente frecuente en la vejez, es probablemente la causa más común de «anemia megaloblástica» (macrocitosis) en estas edades, y en donde son normales los niveles normales de B 12 y de ácido fólico (3).

Finalmente, el hallazgo de valores altos de VCM no de tipo megaloblástico o diseritropoyéticos puede resultar por alteraciones séricas en la composición físico-química de la sangre, por cambios en los mecanismos homeostáticos que controlan el equilibrio dinámico entre el eritrocito, particularmente su membrana y los componentes del plasma. Existe una relación linear entre el contenido de lípidos del glóbulo rojo y el VCM, por lo

que la macrocitosis asociada con el embarazo, la enfermedad hepatobiliar, el fallo renal, el mixedema y el propio alcoholismo, pueden en parte estar relacionados con cambios en los lípidos plasmáticos, a menudo encontrados en estas condiciones (5).

ABSTRACT

In 3500 consecutive electronic hemograms from two metropolitan hospitals, 208 samples with macrocitosis (5.95%), were obtained with an analytical flowchart. We identify the possible macrocitosis cases. Reticulocyte counts, blood smear analysis, and B 12 and folate RIA quantification were made. A majority of the macrocytic samples came from

oncology, chemotherapy, gastroenterology, gynecology, hematology, obstetric and renal transplant services. In 68.3% of the cases there was a MCV of 100-104 fl, while 31% were related to MCV values of 104-119 fl. Only 1.4% of the samples have an MCV higher than 120 fl. Twenty percent of the 208 macrocytic samples were anemia related. The higher the MCV, RDW, and MCH, the worse the course of the anemias that were observed. Of 41 anemia patients, 13 were B12 deficient, 2 were folate deficient and 4 had both deficiencies (46,3%). It is possible that the macrocytosis observed in 67 cases corresponds to one of the following factors: vitamin deficiency, associated pathologies, drugs, and alcoholism, among others.

REFERENCIAS

1. Mora A. Rodríguez W. Salazar L. Porras A.A. Diagnóstico diferencial de la microcitosis en pacientes hospitalarios. *Rev Cost Cienc Med* 1995; 16: 37-49.
2. Outeriño J. Sánchez J. Outeriño T. Calabuig J. Significación hematológica de la macrocitosis eritrocítica: análisis prospectivo de 109 casos sucesivamente estudiados. *Sangre* 1989; 34: 32-40.
3. Gimferrer E. Guarnier C. Balanzo J. Ayats R. Fábregas J. Baiget M. Pujol N. Presa F. Simón X. Altes R. La macrocitosis del hepático: estudio de los folatos y vitamina B12 hemáticos, y de la síntesis de timidina en células hemopoyéticas. *Sangre* 1982; 27: 612-628.
4. Colón O. Menke D. Hooks C. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am* 1992; 76:581-597.
5. Davidson R J. Hamilton P. High Mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol* 1978; 31: 493-498.
6. Pappo A. Fiels B. Buchanan G. Ethiology of red blood cell macrocytosis during childhood: Impact of new diseases and therapies. *Pediatrics* 1992; 89: 1063-1069.
7. McPhedran P. Barnes M. Weinstein J. Interpretation of electronically determined macrocytosis. *Ann Intern Med* 1973; 78: 677-683.
8. Remacha A. Souto J C. Ortuño F. Zuazu Jausoro I. Monés J. Roca M. Gimferrer E. Anemias perniciosas de presentación sutil o atípica. *Sangre* 1992; 37: 109-113.
9. Spirak J L. Masked megaloblastic anemia. *Arch Inter Med* 1982; 142:211-214.
10. Carmel R. Subtle vitamin B12 deficiency. *Biol Clin Hematol* 1989; 11: 3-11.
11. Chalmers D M. Chanarin I. Macdermott S. Levi A J. Sex-related differences in the haematological effects of excessive alcohol consumption. *J Clin Pathol* 1980; 33: 3-7.
12. Morgan M. Camilo M. Luck S. & Hoffbrand D. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin LabHaemat* 1981; 3:35-44.
13. Snower D. & Weil S. Changing ethiology of macrocytosis. Zidovudine as a frequent causative factor. *Am J Clin Pathol* 1993; 99: 57-60.
14. Wu A., Chanarin I. Slavin G. Levi A J. Folate deficiency in the alcoholic- its relationship to clinical and haematological abnormalities, liver disease and folate stores. *British J Haematol.* 1975; 29: 469-478.

- 15- Najim Al-Din AS. Macrocytosis in multiple sclerosis. A study in 82 de novo Arab patients. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1991; 54:415-416.
- 16- Sáenz G F. Chaves M A. Rodríguez W E. Barrantes A. Orlich J. Hematología Analítica 3^a Edición. Edit. CENDEISSS, CCSS, San José 1995; 241-230.