

## ORIGINAL

## Estudio de macrocitosis sin anemia en una población urbana

Paloma Domínguez Ruiz de León<sup>a,\*</sup>, Victoria Morcillo Cebolla<sup>a</sup>,  
Blanca Gutiérrez Parres<sup>a</sup>, Francisco Javier Cirujano Pita<sup>b</sup>,  
Elvira Díaz de Tuesta Díaz de Lezama<sup>b</sup> y Elena Mazorra Benito<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Medicina Familiar y Comunitaria, Área 2, Madrid, España

<sup>b</sup> Centro de Salud Prosperidad, Área 2, Madrid, España

Recibido el 9 de julio de 2009; aceptado el 8 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 8 de julio de 2010

### PALABRAS CLAVE

Macrocitosis;  
Anemia;  
*Helicobacter pylori*

### Resumen

**Objetivo:** Describir las situaciones relacionadas con la macrocitosis sin anemia en nuestra población, entendida esta como un volumen corpuscular medio (VCM) mayor o igual a 97 fl y cifras de hemoglobina dentro de los límites normales poblacionales. Si descartadas las principales causas recogidas en la literatura médica no existe justificación clara para esta macrocitosis, debe realizarse un test del aliento para valorar la posible asociación del aumento del VCM con la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

**Diseño:** Transversal y descriptivo.

**Emplazamiento:** Atención primaria.

**Mediciones principales:** Las variables medidas fueron datos de filiación, antecedentes personales y analíticos relacionados con la macrocitosis, consumo de tóxicos y fármacos. Todos estos datos se recogieron de la historia clínica.

**Resultados:** La prevalencia de macrocitosis sin anemia en la población de estudio fue de un 7,12% (1.403/19.710). La principal causa que se encontró fue el hipotiroidismo en 37/234 pacientes (15,8%), seguido del consumo elevado de alcohol en 34/234 pacientes (14,5%). La asociación que se dio con mayor frecuencia fue la de consumo de alcohol y tabaco en 9/234 pacientes (3,8%). En 87/234 pacientes (37,18%) no se halló causa conocida aparente de elevación del VCM. Se realizó el test del aliento a 37 pacientes y fue positivo en 23 pacientes.

**Conclusiones:** La macrocitosis sin anemia es un hallazgo de alta prevalencia en nuestro medio. El hipotiroidismo es la causa que se encuentra en primer lugar, por delante del alcohol, causa principal en la literatura médica consultada, pero también es frecuente que exista más de una causa por paciente que pueda justificar este hallazgo. Hoy en día, el *H. pylori* parece relacionado con diversas enfermedades, digestivas o no, y puede ser causa de VCM elevado sin anemia. Sin embargo, en nuestro estudio no podemos concluir este hallazgo, pero podemos confirmar la elevada prevalencia de *H. pylori* en nuestro medio.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pdruizdeleon@yahoo.es](mailto:pdruizdeleon@yahoo.es) (P. Domínguez Ruiz de León).

**KEYWORDS**

Macrocytosis;  
Anaemia;  
*Helicobacter pylori*

**Macrocytosis without anaemia in an urban population****Abstract**

**Objective:** Observational study on a group of patients with macrocytosis without anaemia. The probable relationship of cause and effect between *Helicobacter pylori* and macrocytosis.

**Methods and material:** An observational and cross-sectional study.

**Main measurements:** The measured variables were: personal data, medical and analytical history in relation to macrocytosis, alcohol and smoking habits and drug use. This information was taken from the medical history of the patient.

**Results:** The prevalence of macrocytosis without anaemia was 7.12%. The main cause found was hypothyroidism in 37/234 (15.8%) patients, followed by alcoholism in 34/234 (14.5%) patients. The most frequent association was alcohol and tobacco in 9/234 (3.8%) patients. It was not possible to find a cause of the increased mean corpuscular volume (MCV) in 87/234 (37.18%) patients. Out of 37 tests conducted for *Helicobacter pylori*, 23 of them were positive.

**Discussion:** Macrocytosis without anaemia has a high prevalence. Finding the most frequent causes could help in the early diagnosis and treatment. *H. pylori* currently appears to be associated to different digestive tract and non-digestive tract diseases. It could be a cause of increased MCV, but this study was unable to demonstrate this.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

**Introducción**

La macrocitosis es el aumento de los eritrocitos y se define como un aumento del volumen corpuscular medio (VCM) de estas células. La macrocitosis entendida como un VCM mayor o igual a 97 fl es un hallazgo relativamente frecuente en las analíticas de rutina. Se estima una prevalencia del 1,7–3,7%. El 60% de estos resultados analíticos no asocian anemia, lo que lleva al profesional a dar menor relevancia al hallazgo al no existir aparente repercusión clínica<sup>1</sup>.

Las causas de macrocitosis con anemia están bien catalogadas y es por eso que, si se realiza una sencilla valoración, se podría llegar a un diagnóstico y posterior tratamiento si fuera necesario. En cambio, las causas de macrocitosis sin anemia son menos claras. La importancia de su estudio radica en la posibilidad de tratamiento de la enfermedad subyacente. Por tanto, en este trabajo se pretende describir las causas de VCM elevado con cifras normales de hemoglobina en los pacientes adscritos a un centro de salud urbano en Madrid.

Tras la revisión realizada, las causas de macrocitosis que se han tenido en cuenta en este estudio son las siguientes<sup>2–4</sup>:

- el consumo de *alcohol*. Se trata de una causa común de macrocitosis, mucho antes incluso de que esta se acompañe de anemia<sup>1,5,6</sup>. La *hepatopatía crónica* en relación o no con el consumo de alcohol<sup>1,3,7,8</sup>;
- el hábito *tabáquico*<sup>9,10</sup>;
- el déficit de *ácido fólico* o *cianocobalamina* (*vitamina B<sub>12</sub>*);
- hay numerosos *fármacos* que producen macrocitosis, bien por mecanismos como la inhibición de enzimas (la hidroximetilglutaril-CoA sintetasa o el metotrexato) o bien por mecanismos desconocidos<sup>1,11–14</sup>;
- existen otras enfermedades que también van a cursar con elevación del VCM, como los síndromes mielodisplásicos, las leucemias, los linfomas y el mieloma múltiple, dentro de las *hematológicas*, o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)<sup>2</sup>, dentro de las

*neumopatías*<sup>15</sup>. Algunos pacientes con *hipotiroidismo* presentan macrocitosis sin megaloblastosis<sup>16,17</sup>. La infección por *VIH* puede producir macrocitosis secundaria a déficit de cianocobalamina<sup>18</sup>;

- *esplenectomía*<sup>16</sup>;
- *embarazo*<sup>19</sup>, y por último,
- existen determinadas situaciones que originan *macrocitosis espuria*, como las leucocitosis marcadas, valores de glucemia que superan los 200 mg/dl o valores de sodio menores de 130 mEq/l<sup>4,5,9</sup>.

De este modo, el principal objetivo de nuestro estudio fue describir las situaciones relacionadas con la macrocitosis sin anemia en nuestra población. Si descartadas las principales causas recogidas en la literatura médica como causantes de macrocitosis no existe una justificación clara para estos hallazgos, debe realizarse un test del aliento con el fin de valorar una posible asociación entre el aumento del VCM y la presencia de infección por *Helicobacter pylori*.

**Material y métodos**

El estudio fue de tipo epidemiológico, transversal, observacional y descriptivo.

Se seleccionaron todos los pacientes del centro, un total de 1.403, que en los últimos 5 años (desde el año 2003 hasta septiembre de 2008) habían presentado un VCM en la analítica mayor o igual a 97 fl<sup>22</sup>, pero sin presentar anemia entendida como hemoglobina menor de 13 g/dl en el varón y menor de 12 g/dl en la mujer<sup>23</sup>.

Las variables que se recogieron de cada uno de los pacientes mediante la historia informatizada de la Oficina Médica Informatizada para Atención Primaria (programa informático OMI-AP) fueron datos de filiación, presencia de embarazo en el momento del diagnóstico, alteraciones analíticas relacionadas con VCM alto, consumo de tabaco y alcohol, esplenectomía previa, presencia de enfermedades en relación con la macrocitosis y, en último lugar, los fármacos que son capaces de elevar el VCM sin producir anemia.

El tamaño muestral se calculó para el total de los pacientes (1.403) según la fórmula<sup>24</sup>  $n = N * Z_{\alpha}^2 * p * q / d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q$ , donde  $N$  es el total de población;  $Z_{\alpha}^2 = 1,96^2$  con una seguridad del 95%;  $p$  = proporción esperada, se asume que puede ser próxima al 5% (0,05);  $q = 1 - p$ ;  $d$  es la precisión deseada, que se ha considerado del 3% ya que la prevalencia de macrocitosis sin anemia se estima entre el 2–4% en el ámbito de atención primaria. El resultado fue de 177,26 pacientes. Posteriormente se calculó el tamaño muestral ajustado a las pérdidas, según la fórmula  $M = n / (1 - r)$ , donde  $n$  es el número total de pacientes sin pérdidas y  $r$  es la proporción esperada de pérdidas, que se consideró del 15%. El resultado fue de 208 pacientes. La muestra final superó esta cifra.

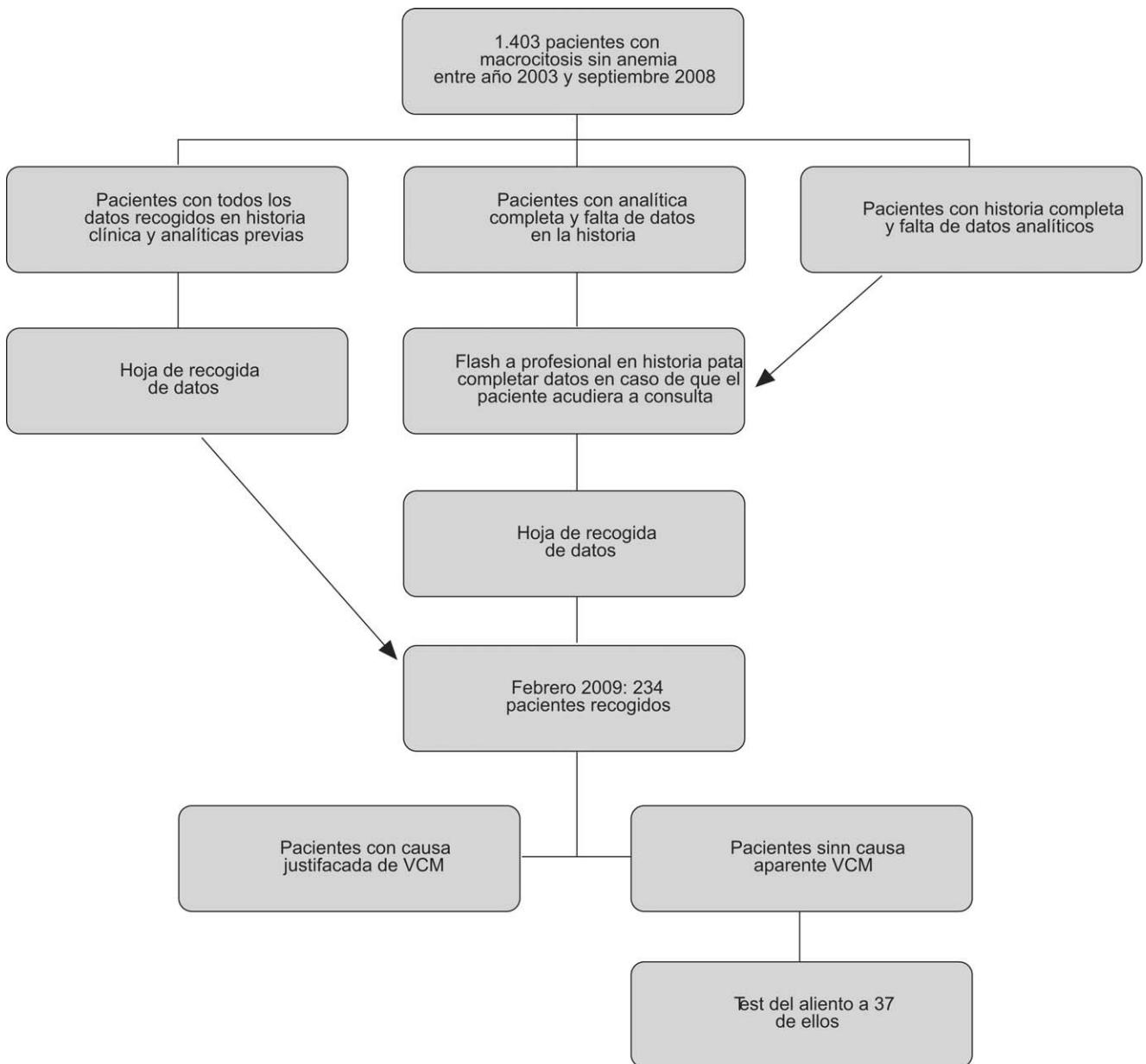
Se revisaron de forma sistemática por número interno de historia los 1.403 pacientes, y en aquellos que ya tenían las variables se completaba la hoja de recogida de datos. En aquellos en los que faltaba alguna, se escribía una llamada en la historia del paciente para que el profesional completara el estudio. A los 4 meses, el número total de pacientes recogidos por este procedimiento fue de 234.

Tras descartar las razones más frecuentes que contempla la literatura médica, se ha seleccionado a aquellos pacientes en los que no se ha encontrado justificación para su alteración analítica. En este grupo se ha continuado el estudio sobre la base de la hipotética relación de la macrocitosis con la infección por *H. pylori*<sup>20,21</sup>, idea que surge de la relación entre esta bacteria y la gastritis atrófica. Esta última

enfermedad conlleva un déficit de vitamina B<sub>12</sub>. Sin embargo, en fases iniciales, podría no observarse analíticamente el déficit vitamínico, pero sí el aumento de VCM.

Se solicitó un test del aliento a los pacientes que acudieron a consulta durante el plazo del estudio y que no presentaban causa aparente de macrocitosis sin anemia, mediante parte de interconsulta, al Servicio de Digestivo del Hospital Universitario de La Princesa. La fundamentación biológica del test del aliento consiste en la administración oral de urea marcada con C<sup>13</sup>. En presencia de *H. pylori*, la enzima ureasa producida en grandes cantidades por la bacteria *H. pylori* desdobra la C-urea<sup>13</sup>. Se forma<sup>13</sup> CO<sub>2</sub> que difunde a través de la mucosa gástrica y llega a la circulación general, se traslada hasta la luz bronquial, se expulsa finalmente por la boca como aire espirado y se recoge con instrumentos medidores adecuados, en este caso, espectrometría de masas de relación de isótopos. El test del aliento utilizado fue el TAU kit® (Isomed), cuya sensibilidad es del 94,3% y la especificidad del 96,3%, y se consideraron como positivos aquellos valores por encima de 5 unidades δ<sup>25</sup>. En consulta se retiraban los tratamientos con inhibidores de la bomba de protones y se advertía que fuese 15 días antes de la realización del test, aunque no se puede asegurar que estas prescripciones se cumplieran. Además, se detectó el caso de un paciente que había recibido tratamiento con amoxicilina los 15 días previos al test; este tuvo que repetirse posteriormente.

El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 15.0.



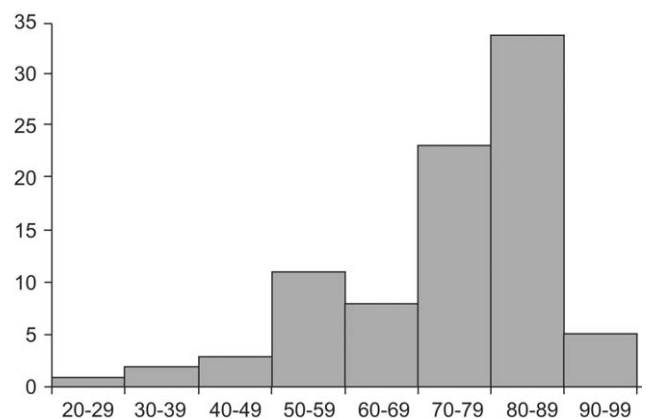
**Esquema general del estudio:** Se trata de un estudio epidemiológico, transversal y descriptivo, realizado en un único centro de salud dentro de la población urbana de Madrid.

### Resultados

De los 234 pacientes estudiados, el 62% eran mujeres y el 38% eran varones, con una edad media de 71,06 años y una mediana de 75,5 años. Se encontró una prevalencia de macrocitosis sin anemia del 7,12%. La distribución por edad se muestra en la [figura 1](#).

Del total de casos, la principal causa recogida de macrocitosis sin anemia fue el hipotiroidismo en 37/234 pacientes (15,8%), seguido del consumo elevado de alcohol en 34/234 pacientes (14,5%) ([tabla 1](#)).

La asociación más frecuente fue el consumo de tabaco y alcohol en un 3,8% de los pacientes (9/234), seguido del consumo de alcohol unido a la hepatopatía y la EPOC más déficit de vitamina B<sub>12</sub>, asociaciones con una misma prevalencia del 1,7% (4/234) ([tabla 2](#)).



**Figura 1** Casos de macrocitosis por edad.

**Tabla 1** Causas de macrocitosis en el estudio

Causas de macrocitosis	Porcentaje de casos
Hipotiroidismo	15,8
Consumo de alcohol	14,5
Consumo de tabaco	14,1
EPOC	11,1
Hepatopatía	9,8
Déficit de vitamina B <sub>12</sub>	9,4
Metformina	7,7
Déficit de ácido fólico	6,8
Enfermedades hematológicas	6
Tratamiento anticonvulsionante	2,1
Fármacos quimioterapéuticos	1,7
VIH	1,7
Tratamiento antirretroviral	0,9
Hiper glucemia	0,9
Esplenectomía	0,4

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Al realizar un estudio detallado de todos los casos, se observó que un 31,2% de los pacientes (73/234) tenía solo una causa atribuible de macrocitosis, un 22,2% (52/234) tenía 2 causas, un 9,4% (22/234) tenía 3 causas y no había ningún paciente con 4 o más causas atribuibles.

El 37,2% de los pacientes (87/234) no presentaba causa posible de macrocitosis según la historia del paciente y la analítica realizada. El 31,2% de los pacientes presentaba una única causa de macrocitosis, el 22,2% presentaba 2 causas y el 9,4% presentaba 3 causas.

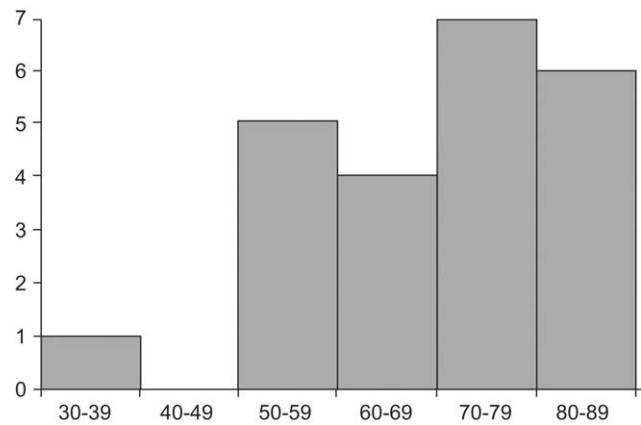
Se les realizó el test del aliento a 37 de los 87 pacientes (42,53%) con VCM elevado y sin causa conocida. El test fue positivo en 23 casos, es decir, en un 62,16% (23/37).

En el grupo al que se le realizó el test del aliento, 14 eran varones (37,8%) y 23 eran mujeres (62,2%). Del total de test positivos, el 30,4% eran varones (7/23) y el 69,6% eran mujeres (16/23).

**Tabla 2** Asociaciones de causas encontradas

Asociaciones más frecuentes, causas	Número de casos
Alcohol y tabaco	9
Alcohol y hepatopatía	4
EPOC y déficit de vitamina B <sub>12</sub>	4
EPOC e hipotiroidismo	3
Hipotiroidismo y déficit de vitamina B <sub>12</sub>	3
EPOC y tabaco	2
Tabaco e hipotiroidismo	2
Déficit de ácido fólico y déficit de vitamina B <sub>12</sub>	2
VIH y tratamiento antirretroviral	2
Hipotiroidismo y metformina	2
Alcohol, tabaco y hepatopatía	2
Alcohol, tabaco y déficit de vitamina B <sub>12</sub>	2

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.



**Figura 2** Test positivo por edad.

La edad media de los pacientes a los que se realizó el test fue de 69,9 años, con una mediana de 72 años; la edad media de los pacientes cuyo test fue positivo fue de 68,9 años, con una mediana que coincide con la anterior: 72 años (fig. 2).

## Discusión

Dado que la macrocitosis es un hallazgo analítico frecuente en atención primaria, puede resultar de utilidad reflexionar sobre las causas que conducen a este resultado, que se encuentra o no asociado a la presencia de anemia. La macrocitosis sin anemia puede ser el primer indicio para el diagnóstico de enfermedades importantes que precisen tratamiento, como son el hipotiroidismo o el déficit vitamínico. En nuestro estudio comprobamos que el 7,12% de los pacientes (1.403/19.710) de cualquier edad adscritos al centro de salud tenía VCM elevado sin déficit de hemoglobina, lo que supone una prevalencia elevada frente a las cifras del 2–4% en la población general<sup>1,5</sup> encontradas en la literatura médica revisada.

En la bibliografía se hallaron estudios similares<sup>5,19,17</sup>, pero siempre con una serie de datos pequeña. Este estudio describe las posibles causas atribuibles de macrocitosis sin anemia en 234 pacientes dentro del ámbito de atención primaria, lugar que parece el más adecuado para el estudio dada la accesibilidad del paciente, la posibilidad de hacer seguimiento y completar pruebas diagnósticas, así como de realizar una valoración integral del paciente.

En nuestro trabajo, se encuentran un 62% de mujeres y un 38% de varones con una edad media de 71,06 años. No se puede concluir, sin embargo, que el VCM alto sea más frecuente en el sexo femenino, ya que la población de la que se extrajo la muestra estaba compuesta mayoritariamente por mujeres. El centro donde se realiza el estudio tiene adscritos 19.710 pacientes, de los que 12.189 (61.84%) son mujeres. El intervalo de edad más frecuente en ambos sexos está en el rango de 25–39 años; existe un pico de frecuencia por encima de los 75 años y este es más significativo en mujeres. Este patrón se repite en la muestra obtenida. No es posible la comparación con otras series en cuanto al sexo, ya que los trabajos consultados no hacen diferencias a este respecto. Sin embargo, la media de edad encontrada es un dato que coincide con lo revisado en la literatura médica.

En este trabajo, la causa más frecuente que justifica la alteración analítica en estudio es el hipotiroidismo (15,8%), mientras que en las series de datos revisados se encuentra en primer lugar el consumo habitual de alcohol o la hepatopatía<sup>5,19</sup>. El hipotiroidismo es una enfermedad que se encuentra mayoritariamente en mujeres y aumenta con la edad<sup>26</sup>. Como ya se ha comentado, el mayor número de mujeres en la muestra podría ser la razón de que se encuentre el hipotiroidismo como la primera causa de un VCM elevado sin anemia frente a otras series.

El alcohol ocupa el segundo puesto, y es la causa más frecuente en la población general. En otros trabajos, la hepatopatía está en segundo lugar, mientras que en esta serie aparece posteriormente al consumo moderado de tabaco y a la EPOC.

El tratamiento con metformina se encuentra en séptimo lugar con una prevalencia del 7,7%, tras el déficit de vitamina B<sub>12</sub> y por delante del déficit de ácido fólico. Tanto el déficit de ácido fólico (vitamina B<sub>5</sub>) como el déficit de vitamina B<sub>12</sub> son una de las primeras causas para descartar cuando el profesional se enfrenta al diagnóstico diferencial de la macrocitosis. La prevalencia de diabetes mellitus de tipo 2 en nuestro medio es del 3,74%; de estos pacientes, el 53,46% usa metformina de forma habitual. En la literatura médica hay descritos multitud de fármacos relacionados con la macrocitosis; sin embargo, no encontramos relación entre el consumo de estos fármacos y la elevación del VCM sin anemia en los pacientes de nuestro estudio.

Otro dato para tener en cuenta es la alta proporción de pacientes que presentan más de una causa que justifique su hallazgo analítico. De esta forma, se observa que el 31,62% de los pacientes estudiados (74/234) presenta más de una causa, dato para que el clínico tenga en cuenta a la hora de la valoración global. La asociación más frecuente es alcohol y tabaco, seguida del consumo de alcohol más hepatopatía junto con la EPOC asociada al déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

Destaca que el 37,2% (87/234) no tiene causa aparente, según la bibliografía, que pueda justificar la macrocitosis. En la revisión de la literatura médica se encuentra que la infección por *H. pylori* puede provocar un descenso de vitamina B<sub>12</sub>, sin que exista una relación fisiopatológica clara. Se conoce que hay mayor incidencia de gastritis<sup>27</sup> en los pacientes infectados por esta bacteria, con lo que se postula que una causa de macrocitosis sin anemia puede ser el *H. pylori*, que altera la absorción de nutrientes sin llegar a observarse en la analítica habitual.

Dentro de los pacientes en los que no se encontraba causa de VCM elevado (87), se pudo realizar el test del aliento a 37, que fue positivo en 23 casos (62,16%). Se eligió este método por la facilidad de realización, su alta sensibilidad y especificidad (el 94,3 y el 96,3%, respectivamente) y la posibilidad de compararlo con trabajos de referencia en ámbitos similares al estudiado.

Se observa que la prevalencia hallada es similar a la encontrada en la Comunidad de Madrid (60,3%)<sup>25,28</sup>. A nivel mundial, la prevalencia de infección por *H. pylori* se estima en torno al 50%, pero no es comparable a la muestra seleccionada, ya que la mayoría de estos estudios usan serologías para el diagnóstico y no el test del aliento y, además, lo hacen sobre pacientes con enfermedad subyacente, no en controles sanos.

La prevalencia del *H. pylori* aumenta progresivamente a lo largo de la vida, y presenta un pico máximo en la sexta década. En este estudio, la gran mayoría de los casos con test positivos se encuentran por encima de los 50 años (22/23).

Nuestro trabajo tiene una serie de limitaciones, como el hecho de realizarse en un centro único con unas características poblacionales que limitan el estudio (población feminizada y envejecida), la ausencia de control actual de la analítica para valorar la presencia actual de macrocitosis y, fundamentalmente, el número de pérdidas importante de casos de macrocitosis sin anemia a los que no hemos podido realizar el test del aliento.

A pesar de las limitaciones anteriores, los datos obtenidos indican que la infección por *H. pylori* puede ser otra de las causas de macrocitosis sin anemia, para lo que sería necesario realizar estudios posteriores que confirmen esta hipótesis, con mayor número de centros y otro tipo de diseño.

## Puntos clave

### Lo conocido sobre el tema

- La macrocitosis es un hallazgo analítico frecuente. En multitud de ocasiones se presenta de forma aislada, no asociada a anemia.
- Dentro de las causas más conocidas de macrocitosis están el alcohol y el déficit vitamínico de vitamina B<sub>12</sub> y ácido fólico.
- Las causas de macrocitosis sin anemia son menos conocidas y no siempre el clínico las tiene en cuenta.

### Lo que ha aportado este estudio

- Conocer las causas del volumen corpuscular medio elevado sin anemia puede ayudarnos a detectar y a tratar problemas de salud incipientes.
- El hipotiroidismo es una causa muy prevalente de macrocitosis sin anemia, así como otros menos conocidos como la metformina.
- Frecuentemente este hallazgo analítico se debe a más de una causa.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

A todos los médicos del Centro de Salud Prosperidad y a la Dra. Isabel Jiménez, médica del Servicio de Digestivo Hospital Universitario La Princesa, Madrid. A la Dra. María José Álvarez Pasquín del Centro de Salud Santa Hortensia, por sus correcciones y su experiencia.

## Bibliografía

1. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res.* 2006;4:236–41.
2. Reinoso Pérez FL, Rivas Pollmar I, De Paz Arias R, Hernández Navarro F. Diagnóstico y tratamiento de las anemias megaloblásticas. *Medicine.* 2008;10:1326–33.
3. Mersy DJ. Recognition of alcohol and substance abuse. *Am Fam Physician.* 2003;67:1529–32.
4. Kaferle J, Strzoda CE. Evaluation of macrocytosis. *Am Fam Physician.* 2009;79:203–8.
5. Gutiérrez Hernando R, Santos Calvo R, Soriano Zulueta F, Cirujano Pita F, Mazorra Benito E, Navarro Carrillo P. Causas de macrocytosis sin anemia: a propósito de 18 casos. *Salud Rural.* 2004;XXI:79–90.
6. Latvala J, Parkkila S, Melkko J, Niemela O. Acetaldehyde adducts in blood and bone marrow of patients with ethanol-induced erythrocyte abnormalities. *Mol Med.* 2001;7:401–5.
7. Van Tiel E, Peeters PH, Smit HA, Nagelkerke NJ, Van Loon AJ, Grobbee DE, et al. Quitting smoking may restore hematological characteristics within five years. *Ann Epidemiol.* 2002;12:378–88.
8. Hoffbrand V, Provan D. ABC of clinical haematology. Macrocytic anaemias. *BMJ.* 1997;314:430–3.
9. Martínez Sánchez P. Protocolo diagnóstico de la anemia macrocítica. *Medicine.* 2001;08:2657–8.
10. Jiménez Ruiz CA, Barrueco Ferrero M, Solano Reina S, Torrecilla García M, Domínguez Grandal F, Díaz-Maroto Muñoz JL, et al. Guidelines for a diagnostic and therapeutic approach to smoking addiction. A consensus report. *Arch Bronconeumol.* 2003;39:35–41.
11. Snower DP, Weil SC. Changing etiology of macrocytosis. Zidovudine as a frequent causative factor. *Am J Clin Pathol.* 1993;99:57–60.
12. Burns ER, Reed LJ, Wenz B. Volumetric erythrocyte macrocytosis induced by hydroxyurea (published erratum appears in. *Am J Clin Pathol.* 1986;86:413; Burns ER, Reed LJ, Wenz B. Volumetric erythrocyte macrocytosis induced by hydroxyurea (published erratum appears in. *Am J Clin Pathol.* 1986;85:337–41.
13. Bertino JR. Karnofsky memorial lecture. Ode to methotrexate. *J Clin Oncol.* 1993;11:5–14.
14. Anthony CA. Megaloblastic anemias. En: *Hematology: Basic principles and practice*, 2 ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al (Eds), New York: Churchill Livingstone; 1995. p. 552.
15. García-Pachón E, Padilla-Navas I. Red cell macrocytosis in COPD patients without respiratory insufficiency: A brief report. *Respir Med.* 2007;101:349–52.
16. Colón-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76:581–97.
17. Rubio Ruiz JM, Pérez Mena MA, Cirujano Pita F, Nieto Clemente IM, Marín-Blázquez MF, Salcedo Joven V. Atypical presentations of primary hypothyroidism in primary care. *Aten Primaria.* 1992;10:617–9.
18. Tang AM, Graham NM, Chandra RK, Saah AJ. Low serum vitamin B-12 concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression. *J Nutr.* 1997;127:345–51.
19. Lozoya Serrano B, Morante Alcántara M, Agüera Font FJ, Collados Navas R, Rosillo González A. Macrocytosis: a propósito de un caso detectado en Atención Primaria. *Semergen.* 2003;29:379–81.
20. Prelipcean CC, Mihai C, Gogălniceanu P, Mitrică D, Drug VL, Stanciu C. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* 2007;111:575–83.
21. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gulsen M, et al. Helicobacter pylori-is it a novel causative agent in Vitamin B12 deficiency? *Arch Intern Med.* 2000;160:1349–53.
22. Torres Gómez A, Sánchez García J, Serrano López J, García Castellano JM. Protocolo diagnóstico de las anemias macrocíticas. *Medicine.* 2004;9:1291–2.
23. Canales Albendea MA, Hernández Navarro F. Conceptos básicos, aproximación diagnóstica y manejo extrahospitalario de la patología eritrocitaria. *Medicine.* 2008;10:1305–10.
24. Milton JS, Tsokos JO. *Estadística para biología y ciencias de la salud.* Madrid: Interamericana McGraw Hill; 2001.
25. Pajares García JM. Helicobacter pylori infection. *Rev Clin Esp.* 2002;2002:99–110.
26. Herrera Pombo JL. Hipotiroidismo. *Medicine.* 2008;10:922–9.
27. Bohr UR, Annibale B, Franceschi F, Roccarina D, Gasbarrini A. Extragastric manifestations of Helicobacter pylori infection - other Helicobacters. *Helicobacter.* 2007;12:45–53.
28. Sánchez Ceballos F, Taxonera Samsó C, García Alonso C, Alba López C, Sainz de Los Terreros Soler L, Díaz-Rubio M. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the healthy population of Madrid (Spain). *Rev Esp Enferm Dig.* 2007;99:497–501.