

Estudio de la macrocitosis en el enfermo trasplantado

J. L. Teruel, C. Quereda, R. Martín Hernández, T. Vila *, F. García Martín, R. Marcén y J. Ortuño

Servicio de Nefrología. * Servicio de Medicina Nuclear.
Centro Ramón y Cajal.
Madrid.

RESUMEN

Hemos estudiado prospectivamente la evolución del volumen corpuscular medio en 112 trasplantes renales con buena función del injerto. Treinta y siete enfermos han presentado macrocitosis en algún momento de la evolución y su prevalencia aumenta desde el 3,5 % en el estudio basal hasta el 42,8 % a los cuatro años de evolución.

Al comparar los enfermos con y sin macrocitosis no encontramos diferencias en niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂, incidencia de hepatopatía, leucocitos, plaquetas, hemoglobina, función renal, ni dosis diaria de azatioprina. Los enfermos ferropénicos tienen un volumen corpuscular medio menor que los enfermos no ferropénicos.

Por consiguiente, la macrocitosis postrasplante es muy frecuente, su prevalencia aumenta con el tiempo de evolución, no puede atribuirse a factores carenciales, su aparición puede ser influida por el estado de los depósitos de hierro (aparte susceptibilidad individual) y carece de trascendencia clínica. No puede considerarse un signo precursor de mayor toxicidad medular de la azatioprina.

Palabras clave: *Trasplante renal. Volumen corpuscular medio. Macrocitosis.*

STUDY OF MACROCYTOSIS IN THE PATIENT WITH A RENAL TRANSPLANT

SUMMARY

We prospectively evaluated the evolution of mean corpuscular volume in 112 successful renal transplants. Thirty-seven patients presented macrocytosis at some time in the study period and its prevalence increased from 3.5 % in basal studies up to 42.8 % after 4 years. When comparing patients with and without macrocytosis no differences were found between serum folic acid and vitamin B₁₂ levels, incidence of hepatic disease, leukocytes, platelets, hemoglobin, renal

Correspondencia: Dr. J. L. Teruel.
Servicio de Nefrología.
Centro Ramón y Cajal.
Carretera de Colmenar, km. 9,100.
28034 Madrid.

Recibido: 21-X-85.
En forma definitiva: 30-XI-85.
Aceptado: 3-XII-85.

function or daily dose of azathioprine. Patients with iron deficiency had a lower mean corpuscular volume than those without it.

Consequently, post-transplant macrocytosis is a frequent finding and its prevalence increases with time. It cannot be related to deficiencies of folate or vitamin B₁₂. Iron stores may condition its development but no clinical relevance may be attributed to macrocytosis and it should not be considered an early marker of bone marrow toxicity.

Key words: Renal transplantation. Mean corpuscular volume. Macrocytosis.

Introducción

El estudio del hemograma mediante procedimientos automáticos ha permitido constatar la alta incidencia de macrocitosis en los enfermos portadores de un trasplante renal. Su frecuencia es muy variable, dependiendo del criterio de definición utilizado y del momento evolutivo de la población estudiada, llegando a ser del 70 % en los trasplantes renales de larga evolución¹. A pesar de tratarse de un hecho común, hay pocas revisiones sobre el tema y la mayoría de ellas con escaso número de enfermos¹⁻⁴.

La macrocitosis postrasplante es atribuida al tratamiento con azatioprina; sin embargo, hay que tener en cuenta otros posibles factores etiológicos, tales como el déficit de ácido fólico observado en los primeros meses de evolución⁵ y la hepatopatía, que es una complicación muy frecuente en el enfermo trasplantado.

Independientemente de la etiología, a la macrocitosis se le suele conceder poca importancia en el contexto del trasplante renal. Incluso hay autores que consideran una leve macrocitosis como un índice de actividad terapéutica de la azatioprina, y, por el contrario, un volumen corpuscular normal sería sugestivo de ferropenia o dosis insuficiente de azatioprina³. En otras revisiones se concluye que la macrocitosis es un fenómeno que sólo se observa en los trasplantes renales con función renal normal^{4, 5}. No obstante, junto a estas opiniones optimistas también se advierte que un volumen corpuscular alto podría ser el signo incipiente de la aparición de una hipoplasia eritroide o de una pancitopenia³.

Hemos revisado la incidencia de macrocitosis en 112 trasplantes renales, así como los posibles factores etiológicos implicados y las características de esta población de enfermos.

Material y método

El presente estudio se ha realizado sobre 112 enfermos con trasplante renal, en los que el injerto llegó a alcanzar una buena función renal (creatinina sé-

rica ≤ 2 mg/dl. en el control del tercer mes de evolución). Ninguno había sido nefrectomizado bilateralmente ni esplenectomizado. La edad de los enfermos en el momento del trasplante oscilaba entre los trece y los cincuenta y seis años (media $35,6 \pm 10,2$). En 104 casos, el injerto procedía de cadáver y en ocho de donante vivo emparentado.

El período de seguimiento postrasplante ha sido de 26 ± 16 meses (rango 4-65). Ocho enfermos fueron excluidos del estudio en el momento que la creatinina sérica alcanzó valores superiores a 3 mg/dl. En la tabla 1 se indica el número de enfermos, el sexo y la cifra de creatinina media en relación con el tiempo de evolución con injerto funcionante.

La inmunosupresión basal se realizó con azatioprina (dosis de 100 a 150mg/día, según peso y tolerancia hematológica) y con prednisona (dosis inicial de 80 mg/día, con reducción rápida hasta llegar a los 20 mg/día al tercer mes y a continuación descenso más lento hasta alcanzar los 10 mg/día al inicio del segundo año). Los episodios de rechazo agudo fueron tratados con bolos intravenosos de metilprednisona. En tres enfermos se suspendió la azatioprina (uno por leucopenia y en dos trasplantes de vivo por hepatopatía), recibiendo prednisona como único tratamiento inmunosupresor. Ningún enfermo ha sido irradiado en el postoperatorio.

Los enfermos no fueron sometidos a restricción dietética, a excepción de la ingesta de sal en los pacientes hipertensos. A ninguno se le administró polivitamínicos, ácido fólico o vitamina B₁₂.

En todos los enfermos se efectuó al menos una determinación mensual de hemoglobina, hematócrito y volumen corpuscular medio (VCM) durante el primer año y trimestral a partir de entonces. La ferritina se cuantificó con periodicidad trimestral como mínimo. Hemos estudiado la evolución de estos parámetros inmediatamente antes del trasplante y a los tres, seis, doce, dieciocho, veinticuatro, treinta, treinta y seis, cuarenta y dos y cuarenta y ocho meses de evolución, y su relación con los niveles de ácido fólico y de vitamina B₁₂.

Tabla I. Enfermos estudiados y creatinina media según el tiempo de evolución

	Basal	Tiempo (meses)								
		3	6	12	18	24	30	36	42	48
Varones (n =)	80	80	73	51	41	34	24	17	14	10
Mujeres (n =)	32	32	29	26	20	18	16	10	7	4
Total (n =)	112	112	102	77	61	52	40	27	21	14
Creatinina (mg/dl.)	—	1,21 ± 0,34	1,25 ± 0,36	1,27 ± 0,39	1,24 ± 0,33	1,20 ± 0,34	1,21 ± 0,38	1,19 ± 0,34	1,20 ± 0,39	1,28 ± 0,45

La ferritina sérica se ha cuantificado por un procedimiento de radioinmunoanálisis⁶. Los valores normales en nuestro laboratorio están comprendidos entre 50 y 300 ng/ml. para varones y mujeres con edad superior a cuarenta y cinco años y entre 15 y 250 ng/ml. en mujeres con menos de cuarenta y cinco años. Cifras por debajo del rango normal han sido el criterio utilizado para definir la ferropenia.

La vitamina B₁₂ y el ácido fólico se analizaron por radioinmunoanálisis combinado, utilizando como trazadores ⁵⁷Co-B₁₂ y ¹²⁵I-ácido fólico^{7, 8} (valores de referencia: vitamina B₁₂: 240-1.100 pg/ml.; ácido fólico: 3,3-19 ng/ml.).

El diagnóstico de macrocitosis se hizo cuando el VCM fue superior a 100 fl al menos en tres determinaciones sucesivas. Los valores inferiores a 80 fl fueron considerados como microcitosis.

Hemos establecido el diagnóstico de hepatopatía ante el aumento confirmado en varias determinaciones de más de uno de los siguientes parámetros: bilirrubina, gamma-glutamil-transpeptidasa, fosfatasa alcalina, transaminasa glutámico-pirúvica y transaminasa glutámico-oxalacética.

Se ha empleado el test de Student para el análisis estadístico.

Resultados

El volumen corpuscular medio (VCM) no se modifica durante los primeros meses de evolución del

trasplante renal, pero se eleva de forma significativa a partir del año (p < 0,001). La prevalencia de la macrocitosis aumenta desde el 3,5 % en el estudio basal hasta el 42,8 % a los cuatro años (tabla II).

Treinta y siete enfermos (25 varones y 12 mujeres) han presentado macrocitosis en algún momento del seguimiento. En la figura 1 se representa el período evolutivo en el que se detectó por primera vez la macrocitosis. Los valores máximos de VCM en cada enfermo han oscilado entre 103 y 117 fl (media: 107,1 ± 4,2). Cuatro enfermos tenían macrocitosis antes del trasplante renal; en los 33 enfermos restantes, la macrocitosis apareció entre uno y treinta meses postrasplante (media 11 ± 8 meses).

Los enfermos con macrocitosis no han recibido una dosis de azatioprina significativamente mayor que los enfermos sin macrocitosis (tabla III). Únicamente en dos enfermos la macrocitosis coincidió temporalmente con un aumento de la dosis diaria de azatioprina de 100 hasta 150 mg.; en los restantes enfermos con macrocitosis, la dosis diaria de azatioprina se ha mantenido fija desde el primer trimestre de evolución. De todos los enfermos incluidos en este estudio, en tres hubo que suspender la azatioprina (uno por leucopenia y en dos trasplantes de vivo por hepatopatía) y ninguno ha presentado macrocitosis.

La prevalencia de hepatopatía ha sido menor en los enfermos con macrocitosis en todos los momentos evolutivos (tabla III).

Tabla II. Evolución del volumen corpuscular medio (VCM) después del trasplante renal

	Basal	Meses postrasplante								
		3	6	12	18	24	30	36	42	48
n =	112	112	102	77	61	52	40	27	21	14
VCM (media ± DS)	91,1 ± 6	90,9 ± 8,2	90,8 ± 8	95,8 ± 7,7	97,5 ± 7,4	97,6 ± 6,7	96,2 ± 7,8	98,6 ± 6,1	99,8 ± 5,3	96,7 ± 4,7
Enfermos con VCM > 100 (%)		8	11	22	19	17	15	10	7	6
	(3,5)	(7,1)	(10,7)	(28,5)	(31,1)	(32,6)	(37,5)	(37)	(33,3)	(42,8)

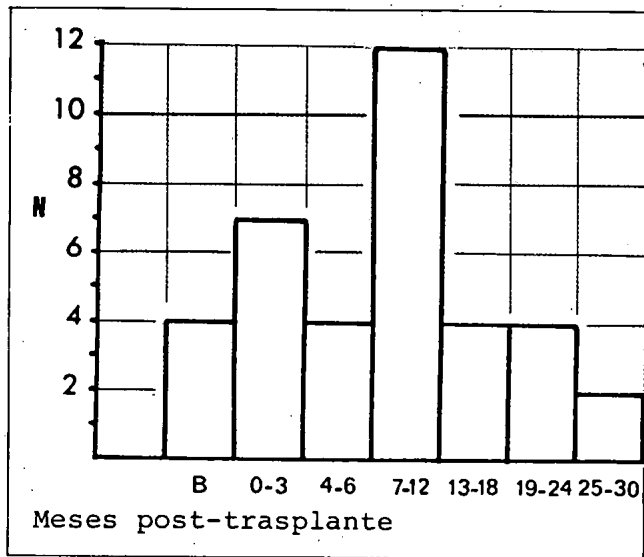


Fig. 1.—Inicio de la macrocitosis.

Hemos determinado los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂ en 47 enfermos, con un tiempo de evolución que ha oscilado entre uno y treinta y nueve meses (media 16 ± 10). Los niveles son similares a los obtenidos en un grupo control constituido por 20 sujetos sanos, no habiéndose obtenido valores bajos en ningún enfermo (fig. 2). En el momento de hacer estas determinaciones analíticas, 10 enfermos tenían macrocitosis y 37 tenían un VCM normal o bajo; no hemos observado diferencias entre estos grupos en lo que respecta a los niveles de ácido fólico (7,3 ± 1,4 vs 7,8 ± 3 ng/ml.) y de vitamina B₁₂ (524 ± 247 vs 496 ± 173 pg/ml.). Por último, los niveles de ácido fólico han sido similares en los diferentes momentos evolutivos (fig. 3).

Para averiguar si la macrocitosis pudiera ser una manifestación precoz de toxicidad medular de la

azatioprina hemos comparado los valores de leucocitos, plaquetas y hemoglobina en cada período de seguimiento entre los enfermos con macrocitosis y los que no la tenían; los resultados de hemoglobina y plaquetas son totalmente superponibles. La cifra de leucocitos es menor en los enfermos con macrocitosis, pero la diferencia no es significativa. La función renal también es similar en ambos grupos (tabla IV).

El estado de las reservas de hierro influye en la evolución del VCM. Los enfermos con ferropenia tienen un VCM inferior a los enfermos con ferritina normal o alta (fig. 4). Por otra parte, la normalidad del VCM en el enfermo trasplantado no es significativa de ferropenia: no hay diferencia en los niveles de ferritina entre los enfermos con macro y los enfermos con normocitosis (fig. 5).

Evolución de la macrocitosis

De los cuatro enfermos con macrocitosis en hemodiálisis, el VCM se normalizó en tres de ellos durante el primer mes postrasplante; el enfermo restante continúa con macrocitosis en la actualidad (once meses de evolución).

De los 33 enfermos en los que la macrocitosis apareció después del trasplante, en 25 persiste hasta el último control realizado (duración media 21 ± 12 meses, rango 4-52 meses). En los ocho casos restantes se ha tratado de un fenómeno transitorio que ha durado entre cuatro y treinta meses (media 11 ± 8); en tres enfermos, la normalización del VCM coincidió con una ligera reducción de la dosis de azatioprina; en los otros cinco enfermos, la desaparición de la macrocitosis fue espontánea.

Discusión

La macrocitosis es un fenómeno frecuente que afecta al 13 % de nuestros enfermos y cuya prevalencia aumenta con el tiempo de seguimiento.

Tabla III. Comparación de la dosis diaria de azatioprina (mg/kg) y de la prevalencia de hepatopatía entre los enfermos con macrocitosis (grupo I) y los enfermos sin macrocitosis (grupo II)

		3	6	12	18	24	30	36	42	48
Grupo I (n =)		8	11	22	19	17	15	10	7	6
Grupo II (n =)		104	91	55	42	35	25	17	14	8
Azatioprina	Grupo I	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,4	2,1 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,2 ± 0,3	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,2	2,2 ± 0,3	2,1 ± 0,4
	Grupo II	2,2 ± 0,4	2,1 ± 0,3	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,4	2,2 ± 0,4	2,0 ± 0,5	2,0 ± 0,4	2,0 ± 0,3
Enfermos con hepatopatía (%)	Grupo I	1	2	5	5	4	2	2	1	1
	Grupo II	(12,5) 24 (23)	(18,1) 26 (28,5)	(22,7) 17 (30,9)	(26,3) 13 (30,9)	(23,5) 11 (31,4)	(13,3) 9 (36)	(20) 7 (41,1)	(14,2) 4 (28,5)	(16,6) 3 (37,5)

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos I y II en ningún momento de la evolución.

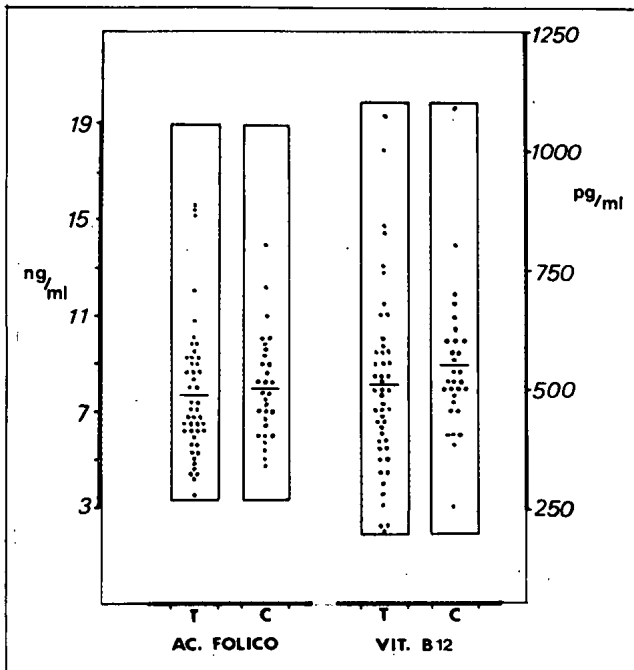


Fig. 2.—Niveles séricos de ácido fólico y de vitamina B₁₂ en 47 enfermos trasplantados (T) y en 30 controles sanos (C).

Los agentes implicados teóricamente en la aparición de la macrocitosis son la azatioprina, el déficit de vitamina B₁₂ y/o ácido fólico y, por último, la hepatopatía postrasplante. Zazgornik⁵ observó niveles séricos bajos de ácido fólico en el 29 % de sus enfermos trasplantados; los valores más bajos fueron detectados en los primeros meses de evolución del trasplante y aumentaban progresivamente a continuación. Estos resultados no han sido confirmados por nosotros; todos los enfermos estudiados tenían niveles séricos normales de ácido fólico y de vitamina B₁₂, y no hemos visto diferencias según tuvieran o no

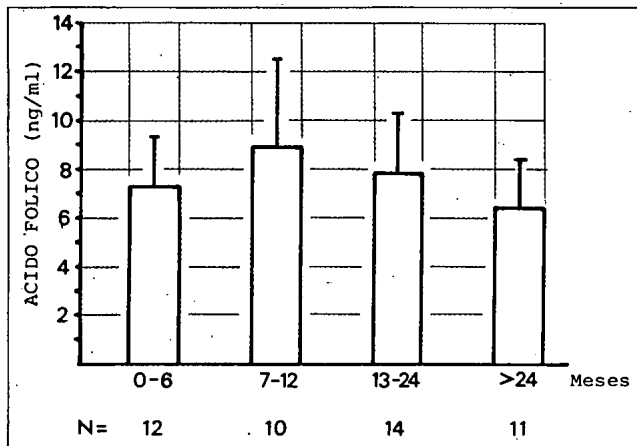


Fig. 3.—Niveles séricos de ácido fólico según el tiempo transcurrido desde el trasplante renal. Diferencias no significativas. N = número de enfermos en cada período.

macrocitosis. Tampoco hemos observado variaciones en los niveles de ácido fólico en función del tiempo de evolución. La hepatopatía tampoco parece desempeñar papel relevante alguno. Queda, pues, la azatioprina como único factor etiológico a considerar.

La azatioprina inhibe la síntesis del DNA y en menor grado la del RNA⁹. La toxicidad de esta droga sobre la médula ósea es un hecho bien conocido y se manifiesta clínicamente por la leucopenia. La azatioprina también afecta a la serie roja, originando macrocitosis periférica y eritropoyesis megaloblástica^{3, 10}, a las cuales se les presta poca atención porque rara vez ocasionan anemia.

McGrath³ obtiene una buena correlación entre la dosis de azatioprina y el VCM. Nosotros, al igual que otros autores^{4, 5}, no hemos podido demostrar tal correlación. Esto no supone un argumento en contra del papel etiológico de la azatioprina. Aparte de que la sensibilidad individual a la droga puede ser un aspecto determinante, es evidente que las reservas de hierro también influyen sobre el volumen corpuscular de los hematíes. Los enfermos ferropénicos tienen un VCM menor y, por tanto, el déficit de hierro puede contrarrestar el efecto de la azatioprina sobre el VCM. Es muy significativo que el VCM no aumente a los tres y a los seis meses, que es justo el período de tiempo postrasplante con mayor incidencia de ferropenia^{11, 12}. Sin embargo, la proposición inversa

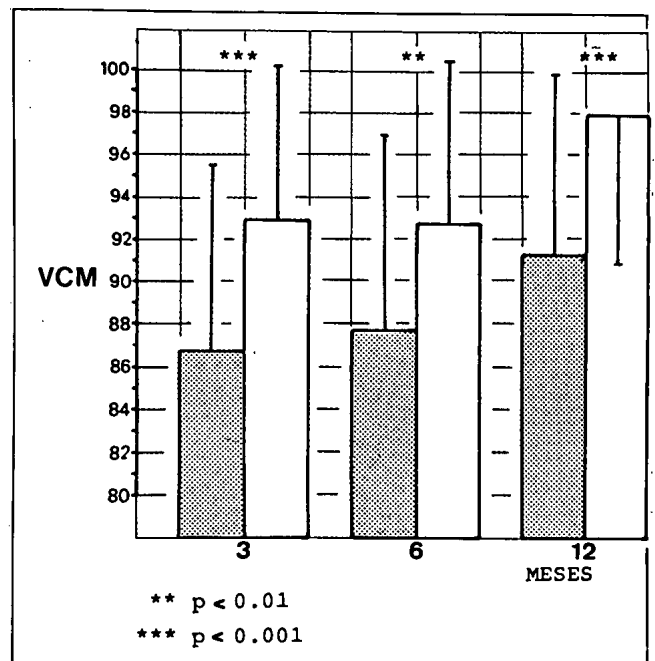


Fig. 4.—Volumen corpuscular medio en diferentes momentos evolutivos en enfermos con ferritina baja (columna sombreada) y en enfermos con ferritina normal o alta (columna en blanco). Se indican las diferencias entre los dos grupos.

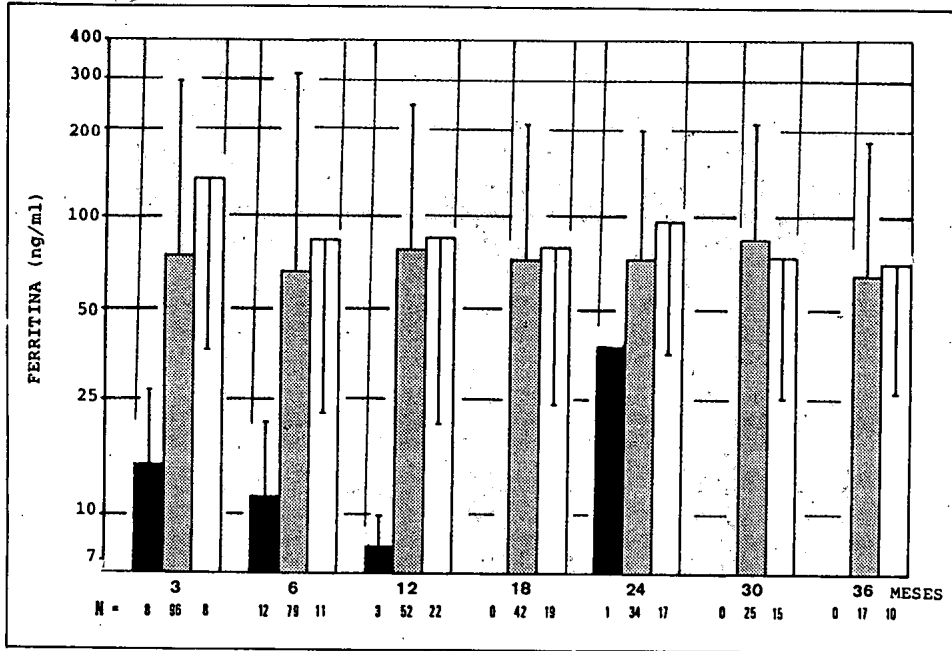


Fig. 5.—Comparación de los niveles de ferritina entre los enfermos con microcitosis (columna negra), normocitosis (columna sombreada) y macrocitosis (columna en blanco). No hay diferencias entre estos dos últimos grupos en ningún momento de la evolución. N = número de enfermos en cada grupo.

no es correcta: la normocitosis después del trasplante no debe ser interpretada como sugestiva de ferropenia, ya que los enfermos con VCM normal tienen niveles de ferritina similares a los enfermos con macrocitosis.

Para algunos, la macrocitosis sería el primer signo de inhibición de la eritropoyesis por la azatioprina, observando una correlación inversa entre VCM y cifra de hemoglobina^{3, 5}. En nuestros enfermos, la aparición de macrocitosis no se asocia a una menor eritropoyesis, ya que la cifra de hemoglobina no es inferior en los enfermos con macrocitosis. Tampoco

hemos podido demostrar que el resto de las series medulares estén más afectadas por la azatioprina, aunque la cifra de leucocitos es ligeramente inferior en los enfermos con macrocitosis.

En resumen, con nuestra pauta de tratamiento la frecuente macrocitosis postrasplante no es debida a factores carenciales ni a hepatopatía, no es signo precursor de una mayor toxicidad medular de la azatioprina y carece, por tanto, de trascendencia clínica. Si no se asocia a anemia no precisa la adopción de ninguna medida diagnóstica o terapéutica.

Tabla IV. Comparación de los parámetros analíticos entre los enfermos con macrocitosis postrasplante (grupo I) y los enfermos sin macrocitosis (grupo II)

		Meses postrasplante								
		3	6	12	18	24	30	36	42	48
Hemoglobina (g/dl.)	Grupo I	12,7 ± 1,2	14,4 ± 2,1	15,3 ± 1,9	15,7 ± 1,9	15,3 ± 2,5	15,3 ± 2,2	15,5 ± 2,6	15,1 ± 2,3	15,8 ± 1,4
	Grupo II	13,4 ± 2,1	14,6 ± 1,8	15,6 ± 2,2	15,8 ± 2,1	15,6 ± 1,8	15,4 ± 2,4	16,4 ± 2,0	16,0 ± 1,9	15,4 ± 1,8
Leucocitos × 1.000 (en mm ³)	Grupo I	7,6 ± 1,7	6,8 ± 1,2	6,7 ± 1,4	7,0 ± 1,3	6,4 ± 1,3	6,6 ± 2,6	6,9 ± 2,0	7,1 ± 1,8	6,6 ± 1,9
	Grupo II	8,1 ± 1,7	7,5 ± 1,7	7,4 ± 1,9	7,2 ± 1,9	7,1 ± 1,6	7,0 ± 1,3	6,8 ± 2,1	7,3 ± 1,5	6,7 ± 1,4
Plaquetas × 1.000 (en mm ³)	Grupo I	324 ± 168	261 ± 96	267 ± 73	243 ± 64	268 ± 70	272 ± 77	250 ± 84	269 ± 75	276 ± 81
	Grupo II	289 ± 99	271 ± 124	290 ± 91	252 ± 82	240 ± 71	268 ± 83	270 ± 91	265 ± 68	274 ± 82
Creatinina (mg/dl.)	Grupo I	1,06 ± 0,24	1,23 ± 0,33	1,28 ± 0,34	1,37 ± 0,38	1,22 ± 0,39	1,17 ± 0,30	1,22 ± 0,41	1,20 ± 0,40	1,31 ± 0,36
	Grupo II	1,22 ± 0,35	1,25 ± 0,35	1,26 ± 0,40	1,18 ± 0,31	1,19 ± 0,37	1,22 ± 0,41	1,17 ± 0,32	1,19 ± 0,37	1,25 ± 0,38

No hay diferencia estadísticamente significativa entre los grupos I y II en ningún momento de la evolución.

Bibliografía

1. Williams D, Wickramasinghe SN y Hulme B: Effects of azathioprine therapy on the MCV of patients with renal grafts: Evidence for alterations in the kinetics of erythropoiesis over a prolonged period. *Scand J Haematol* 20:258-264, 1978.
2. Wickramasinghe SN, Dodsworth H, Rault RMJ y Hulme B: Observations on the incidence and cause of macrocytosis in patients on azathioprine therapy following renal transplantation. *Transplantation* 18:443-446, 1974.
3. McGrath BP, Ibels LS, Raik E, Hargrave M, Mahony JF y Stewart JH: Erythroid toxicity of azathioprine. Macrocytosis and selective marrow hypoplasia. *Q J Med* 173:57-63, 1975.
4. Nicholls AJ y Davidson RJL: Development of macrocytosis during azathioprine therapy after renal transplantation. A correlation of renal function with MCV. *Transplantation* 27:220-221, 1979.
5. Zazgornik J, Druml W, Balcke P, Kopsa H, Marosi L, Neumann E y Schmidt P: Diminished serum folic acid levels in renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 18:306-310, 1982.
6. Addison GM, Beamish MR y Hales CN: A immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 25:326-329, 1972.
7. Gilbert R y Mailhot EA: Cobalamin radioassay. *JAMA* 246:734-735, 1981.
8. Waxman S, Scheiber C y Herbert V: Radioisotopic assay for measurement of serum folate levels. *Blood* 38:219-228, 1971.
9. Beck WS: Megaloblastic anemia unresponsive to vitamin B₁₂ or folic acid. En *Hematology*. Williams WJ, Beutler E, Erslev AJ y Rundles RW (eds). McGraw-Hill Book Co., Blakiston Publication, 356-362, 1977.
10. Wickramasinghe SN: Effect of azathioprine on the cell cycle of haemopoietic cells. *Scand J Haematol* 16:38-40, 1976.
11. Teruel JL, Quereda C, Martín R, García-Cosmes P, Vila T, Marcén R y Ortuño J: Evolución de la anemia en el enfermo trasplantado. *Nefrología III* (Supl 1):63, 1983.
12. Quereda C: Estudio prospectivo de las reservas férricas en hemodiálisis y trasplante renal. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid, 82-86, 1984.