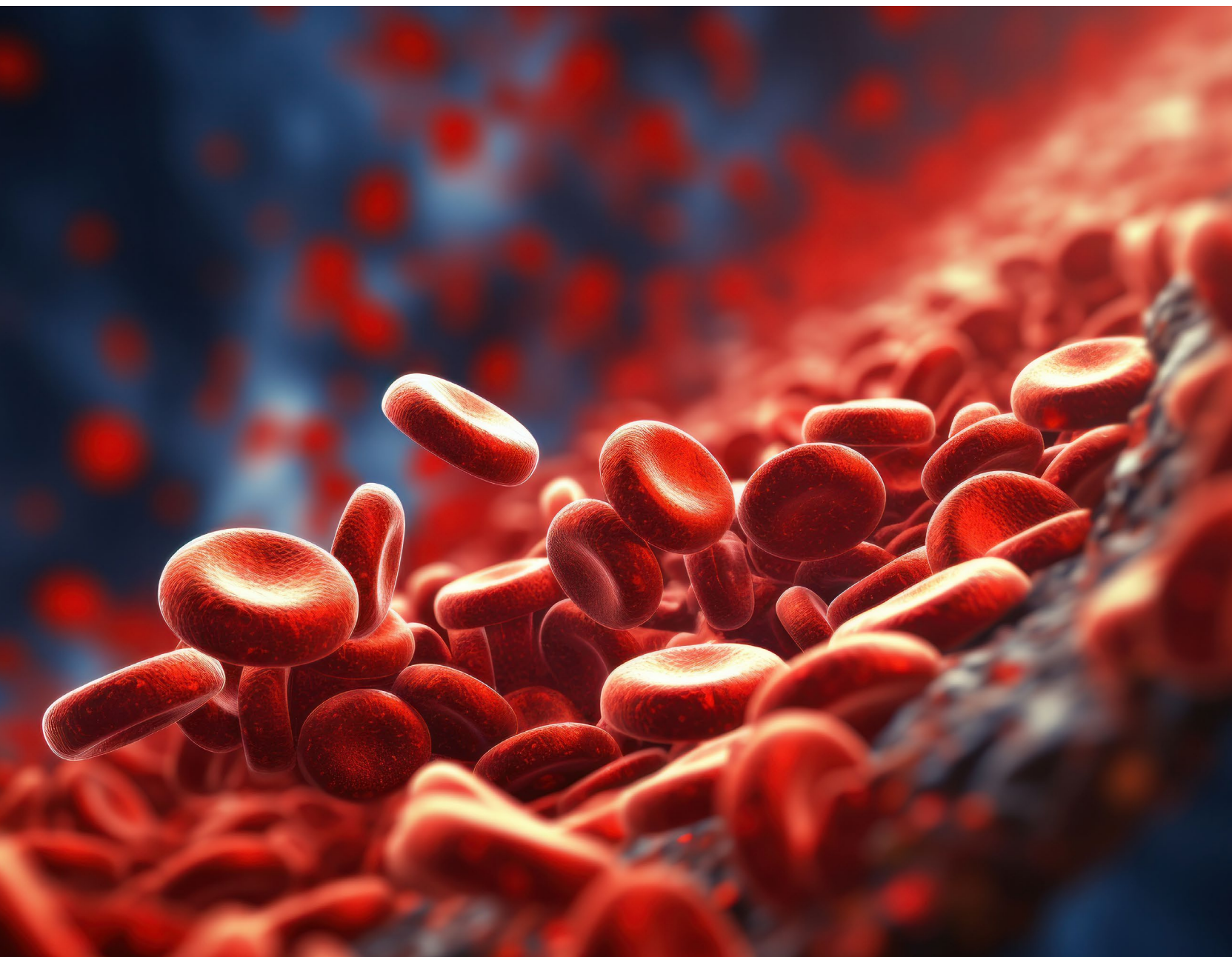


ISSN en trámite

MEDICINA & HEMATOLOGÍA

V o l u m e n 1 , N ú m e r o 1 , J u l i o 2 0 2 6



MEDICINA & HEMATOLOGÍA

Sumario

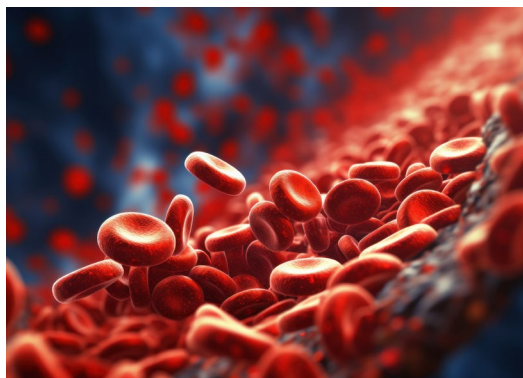
PRESENTACIÓN..... 7

EDITORIAL

*De la teoría a la práctica: cómo la educación continua
salva vidas desde la hematología..... 9*

HEMATOLOGÍA CLÍNICA

Enfermedades hematológicas 11



MEDICINA & HEMATOLOGÍA®

Vol. 1, Número 1, Julio 2026

Alberto Uribe Correa, MD

Médico Dermatólogo, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Álvaro Posada Díaz, MD

Médico Pediatra, Hematología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Carlos José Jaramillo Gómez, MD

Médico Internista cardiólogo, maestría en Telesalud, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Dagnóvar Aristizábal Ocampo, MD

Médico Internista, Cardiología, Sicor, Medellín Colombia

Esteban Echavarría Escobar, MD

Médico Internista, Medicina de Laboratorio, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Fabio Sánchez Escobar, MD

Médico Ginecoobstetra, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Guillermo Andrés Herrera Rueda, MD

Médico Internista, Hematología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Iván Gómez Salazar, MD

Médico, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Jorge Ospina Duque, MD

Médico Psiquiatra, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín Colombia

Juan Carlos Guzmán Zuluaga, DDS

Odontólogo, CES, Medellín Colombia

Juan Manuel Anaya Cabrera, MD

Médico Internista, Reumatología, Universidad de Antioquia, Bogotá Colombia

Lina Marcela Restrepo Giraldo, MD

Médica Internista, Endocrinología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Luis Alberto Ramírez Gómez, MD

Médico Internista, Reumatología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Mario Arbeláez Gómez, MD

Médico Internista, Nefrología, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Mario Melguizo Bermúdez, MD

Médico Cirujano, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Mauricio Palacio Botero, MD

Médico Ortopedista, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Mónica María García Gutiérrez, MD

Médica, Cirugía Plástica, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

Óscar Osío Uribe, MD

Médico Internista, Epidemiología Clínica, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia

MEDICINA & HEMATOLOGÍA®

Germán Campuzano Maya, MD
Director-Editor

Carlos Alberto Calderón Gallego
Diseño y maquetación

I.S.S.N [En trámite]

Alfa2Beta2 S.A.S.

Calle 33 #43B-06 (1020)

Telefono 3154412004

e-mail. M&H@hematologo.com.co

Medellín, Colombia

Prohibida la reproducción total o parcial del material publicado, por cualquier medio y para cualquier fin, sin la previa autorización escrita del Editor. Los autores son responsables del contenido de cada artículo, incluidos los cambios sugeridos por el Comité Editorial.

Presentación

MEDICINA & HEMATOLOGÍA (ISSN 0000-0000), con el apoyo de la **Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia** y la **Academia de Medicina de Medellín**, se concibe como un programa de educación médica continua y de difusión del conocimiento en hematología, dirigido a todos los profesionales de la salud que, en su práctica diaria, requieren actualizar y aplicar los recursos diagnósticos y conceptuales que esta subespecialidad ofrece. En un mundo donde el conocimiento se duplica cada pocos años y la información disponible es cada vez más abundante pero fragmentada, la falta de educación continua y la dificultad para incorporar la evidencia en la práctica clínica constituyen una de las principales barreras para la atención de calidad. En este escenario caótico, **MEDICINA & HEMATOLOGÍA** se propone como un puente entre el conocimiento, la evidencia científica y la práctica clínica, ofreciendo contenidos rigurosos, actualizados y aplicables que contribuyan a la formación permanente de los profesionales de la salud.

Misión: Proveer a los profesionales de la salud educación médica continua de alta calidad en el campo de la hematología, a través de contenidos científicos rigurosos, actualizados y aplicables a la práctica clínica diaria, contribuyendo al mejoramiento de la atención a los pacientes y al fortalecimiento de las competencias de todos los profesionales de la salud en los diferentes niveles de complejidad asistencial.

Visión: Consolidarse en el mediano plazo como el programa de educación continua en hematología de mayor importancia en el país y en la región, reconocido por su excelencia académica, su enfoque práctico, su capacidad de adaptación a las realidades locales y su compromiso con la formación integral de las nuevas generaciones de profesionales y estudiantes del área de la salud.

MEDICINA & HEMATOLOGÍA está dirigida a todos los profesionales de la salud que, en su práctica cotidiana, requieren del conocimiento y de la aplicación de los recursos diagnósticos y conceptuales de la hematología. Asimismo, se extiende en especial a los estudiantes de pregrado y posgrado de medicina y de programas afines, quienes encontrarán en este programa una herramienta fundamental para su formación integral y su aproximación temprana a la hematología clínica y de laboratorio, sentando las bases de un aprendizaje que perdurará a lo largo de su ejercicio profesional. La publicación busca contribuir a reducir la brecha entre el conocimiento disponible y la práctica clínica real, promoviendo una atención más segura, efectiva y centrada en el paciente mediante la difusión de contenidos que integren la mejor evidencia disponible con la experiencia clínica y el contexto de la atención.

MEDICINA & HEMATOLOGÍA está estructurada en secciones predefinidas por el Comité Editorial y el Comité Científico, acordes con las necesidades de la comunidad objeto de la publicación. Estos comités, integrados por reconocidos expertos nacionales e internacionales, seleccionan y curan los contenidos para garantizar la pertinencia, la actualidad, el rigor científico y la aplicabilidad de cada entrega mensual. Los módulos que componen la publicación son los siguientes:

Hematología Clínica está dedicado a la revisión completa y sistemática de las enfermedades hematológicas, abordadas según su relevancia clínica y epidemiológica. Este módulo profundiza en la fisiopatología, el cuadro clínico, el diagnóstico diferencial y las pruebas de laboratorio indispensables para el abordaje de las anemias, las neoplasias hematológicas, los síndromes mieloproliferativos y linfoproliferativos, los trastornos de la hemostasia y la trombosis, y las enfermedades raras de la sangre, con el objetivo de proporcionar una base conceptual sólida y actualizada que permita al lector comprender la esencia de cada enfermedad y su manejo fundamentado en la evidencia. Los artículos de este módulo serán escritos por hematólogos e investigadores con amplia experiencia clínica y académica, lo que garantiza la rigurosidad y la actualidad de los contenidos.

Hematología y Medicina desarrolla una revisión completa y multidisciplinaria, elaborada en colaboración con un especialista invitado de otra área médica, que aborda las manifestaciones hematológicas de las enfermedades propias de cada especialidad, así como las alteraciones de la sangre y sus componentes que pueden presentarse como consecuencia de dichas enfermedades o de sus tratamientos. En cada número se exploran las interrelaciones fisiopatológicas y clínicas entre la hematología y otras disciplinas, demostrando cómo estas optimizan el abordaje integral del paciente y comprendiendo la hematología no como una disciplina aislada, sino como un eje transversal conectado con todas las ramas de la medicina clínica. Los artículos de este módulo serán escritos por hematólogos en colaboración con especialistas invitados de cada área médica abordada, lo que asegurará una perspectiva integradora y aplicable a la práctica clínica.

El Laboratorio de Hematología está dedicado a la revisión completa y actualizada de las principales pruebas diagnósticas empleadas en la práctica diaria de la hematología, desde el hemograma hasta las técnicas avanzadas de biología molecular. Este módulo aborda el fundamento técnico de cada prueba, sus indicaciones, sus limitaciones, la correcta interpretación de los resultados y la integración con la sospecha clínica, con el objetivo de desarrollar competencias en la interpretación racional y crítica de las pruebas de laboratorio, optimizando su uso, reduciendo la variabilidad en la práctica clínica y promoviendo un uso eficiente de los recursos diagnósticos, incluyendo estudios de coagulación, citometría de flujo, citogenética y otras técnicas avanzadas. Los artículos de este módulo serán escritos por hematólogos y profesionales del laboratorio clínico, lo que garantizará una visión integral, desde la técnica hasta la aplicación clínica de los resultados.

Algoritmos en Hematología desarrolla, de manera práctica y visual, algoritmos diagnósticos para las principales enfermedades o alteraciones hematológicas, adaptados a los distintos niveles de disponibilidad de recursos. Este módulo guía al médico paso a paso, desde la historia clínica y el examen físico, pasando por las pruebas de laboratorio de primer y segundo nivel, hasta la confirmación diagnóstica y la derivación oportuna al especialista si es del caso, priorizando la utilidad práctica y la aplicabilidad en escenarios de atención primaria, intermedia y de alta complejidad, con el objetivo de proporcionar herramientas prácticas y secuenciales que faciliten la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas en hematología, adaptadas a distintos niveles de complejidad, promoviendo un uso racional y eficiente de los recursos. Los artículos de este módulo serán escritos por hematólogos con experiencia en la estandarización de rutas diagnósticas y en la atención en diferentes niveles de complejidad asistencial.

Artículos libres es una sección abierta a la colaboración de autores, tanto nacionales como internacionales, que deseen compartir reflexiones, revisiones o investigaciones originales en el campo de la hematología que no se ajusten estrictamente a los módulos definidos. Esta sección tiene como propósito complementar los contenidos centrales de la publicación, ofreciendo un espacio para la diversidad temática, el intercambio de ideas y la difusión de conocimiento original o de actualidad, contribuyendo así al desarrollo integral de la hematología como disciplina clínica y científica. Los artículos recibidos serán sometidos a un proceso de revisión por pares, lo que garantiza la calidad y el rigor científico de las contribuciones publicadas.

Las Cartas al editor incluyen la correspondencia recibida de los lectores, como comentarios, aportes críticos, preguntas y reflexiones relacionadas con los artículos publicados y con el programa de educación continua en hematología. El Comité Editorial, el Comité Científico y el Editor asumen el compromiso de brindar una respuesta oportuna y rigurosa a las inquietudes planteadas, fomentando así un diálogo académico enriquecedor y una retroalimentación constante que permite mejorar la calidad de los contenidos. Esta interacción convierte la publicación en un espacio dinámico, participativo y abierto a la construcción colectiva del conocimiento.

Mediante la inclusión de dichas secciones, **MEDICINA & HEMATOLOGÍA** responde a su propósito fundamental: la educación permanente en hematología, la difusión y actualización del conocimiento, así como su integración profunda con la práctica médica diaria y la formación de nuevos talentos en el área de la salud. ■

De la teoría a la práctica: cómo la educación continua salva vidas desde la hematología

*From Theory to Practice: How Continuing Education
Saves Lives in Hematology*

¿Por qué esta magnífica tecnología científica, que ahorra trabajo y nos hace la vida más fácil, nos aporta tan poca felicidad? La respuesta es esta, simplemente: porque aún no hemos aprendido a usarla con tino.”

(Albert Einstein (1879–1955) físico alemán)

La hematología contemporánea atraviesa un momento decisivo. La llegada de las tecnologías ómicas, la medicina de precisión y las terapias celulares ha transformado nuestra comprensión de las enfermedades hematológicas. Sin embargo, este rápido avance plantea un desafío ético y profesional: ¿cómo asegurar que los profesionales de la salud en todos los niveles estén preparados para aplicar estos conocimientos en beneficio de sus pacientes?

El estado actual del conocimiento hematológico es vasto y fragmentado. La clasificación de las neoplasias hematológicas ha evolucionado desde criterios puramente morfológicos hasta sistemas integrados que incorporan la citogenética, la biología molecular y la inmunofenotipificación [1]. Las terapias dirigidas, los inhibidores de puntos de control inmunológico y las células CAR-T han revolucionado el pronóstico de enfermedades que hasta hace poco se consideraban incurables [2]. No obstante, la evidencia muestra que el acceso a estas innovaciones es desigual y que el conocimiento no se traduce en práctica clínica de manera uniforme [3]. Las disparidades en el diagnóstico y la educación hematológica son particularmente pronunciadas entre los países de altos y bajos ingresos.

Las causas del diagnóstico tardío son multifactoriales. En primer lugar, la naturaleza inespecífica de los síntomas iniciales de muchas enfermedades hematológicas, como el mieloma múltiple, que se manifiesta con dolor óseo, anemia o insuficiencia renal, provoca retrasos diagnósticos significativos. Los pacientes suelen ser evaluados por varios especialistas antes de ser remitidos al hematólogo [4]. Los pacientes con mieloma múltiple pueden tener una mediana de 3,7 visitas médicas antes de que se sospeche la enfermedad [5]. En segundo lugar, las brechas en el conocimiento de los médicos de atención primaria contribuyen a que las manifestaciones tempranas se subestimen [6]. En tercer lugar, factores del sistema de salud, como la discontinuidad en la atención, la mala comunicación entre niveles asistenciales y la falta de acceso a pruebas diagnósticas, retrasan aún más el proceso [4].

Frente a este panorama, se requieren estrategias multisectoriales. En el ámbito de la formación, es imperativo fortalecer la educación en hematología en los programas de pregrado y posgrado [7]. En la atención primaria, se necesitan programas de educación continua dirigidos específicamente a médicos de familia, basados en las necesidades reales de aprendizaje identificadas mediante el análisis de las consultas electrónicas [8].

La implementación de modelos predictivos basados en parámetros del hemograma y en datos demográficos puede facilitar la identificación temprana de neoplasias mieloproliferativas por parte del médico general [8]. La tecnología y la inteligencia artificial ofrecen oportunidades prometedoras para la detección temprana, con sistemas capaces de clasificar enfermedades hematológicas mediante el análisis automatizado de muestras y modelos de aprendizaje automático que pueden predecir el inicio de neoplasias hematológicas hasta 10 años antes del diagnóstico [8].

MEDICINA & HEMATOLOGÍA, publicación periódica que promueve la actualización y el desarrollo en el campo de la hematología, desarrollada con el apoyo de la **Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia** y de la **Academia de Medicina de Medellín**, constituye una respuesta estructurada a estas necesidades. Con módulos que abarcan desde la clínica hasta los algoritmos diagnósticos, pasando por el laboratorio y la interrelación con otras especialidades, la publicación ofrece un abordaje integral y actualizado. La sección de **Cartas al Editor** convierte a la revista en un espacio participativo y dinámico, donde el diálogo académico enriquece el aprendizaje y fomenta la construcción colectiva del conocimiento en hematología.

La educación médica continua no es solo un complemento, sino un imperativo ético y profesional. En un entorno en el que el conocimiento se duplica cada pocos años, el aprendizaje permanente es esencial para mantener la excelencia clínica. Este programa ofrece el medio para alcanzarlo. ■

■ Referencias

1. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute Myeloid Leukemia: 2025 Update on Diagnosis, Risk-Stratification, and Management. *Am J Hematol*. 2025;100(5):860–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39936576>.
2. Obeagu EI. Transforming Hematology Care in Africa: Strategies for Enhanced Diagnosis and Treatment. *Health Sci Rep*. 2026;9(4):e72396. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42005619>.
3. Gil-Flores L, Ramos-Barrera E, Flores-Díaz A, Sung L, Gomez-Almaguer D, Leon AG. Opportunities for Continuing Education by Hematology Societies Available to International Trainees. *J Cancer Educ*. 2024;39(6):644–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38700625> <https://link.springer.com/article/10.1007/s13187-024-02447-4>.
4. Graham P. Multiple Myeloma. *Orthopedic nursing*. 2026;45(3):184–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42212844>.
5. Black GB, Boswell L, Harris J, Whitaker KL. What causes delays in diagnosing blood cancers? A rapid review of the evidence. *Prim Health Care Res Dev*. 2023;24:e26. <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/0DA1F-D297A02957BD3DF019AF2BA0E2A/S1463423623000129a.pdf/div-class-title-what-causes-delays-in-diagnosing-blood-cancers-a-rapid-review-of-the-evidence-div.pdf>.
6. Auerbach M, DeLoughery TG, Tirnauer JS. Iron Deficiency in Adults: A Review. *JAMA*. 2025;333(20):1813–23. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40159291>.
7. King HL, Benedetti GB, Barisic S, Tan V, Piatski ME, Berkowitz JM, et al. The impact of hematology electronic consultations on the management of iron deficiency. *European journal of haematology*. 2024;113(5):614–22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38994568>.
8. Jin L, Li L, Lu Y, Cai G, Lin L, Lin J. Development and Validation of a User-Friendly Predictive Model Using Demographic and Complete Blood Count Data to Facilitate Early Diagnosis on Suspicion of Myeloproliferative Neoplasms. *International journal of laboratory hematology*. 2025;47(4):651–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39985224>.



Germán Campuzano Maya, MD
Médico Hematólogo
Director - Editor Revista **Medicina & Hematología**

Enfermedades hematológicas

Hematologic diseases

Germán Campuzano Maya, MD¹

*“La sangre es el testigo más fiel de la vida,
porque nunca miente y siempre recuerda.*

José Saramago (1922-2010. Escritor, Premio Nobel de Literatura 1998)

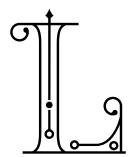
Resumen. La hematología clínica es la subespecialidad médica dedicada al estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades del sistema hematopoyético, que comprende la sangre, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. En Colombia fue reconocida como subespecialidad derivada de la medicina interna y la pediatría en 1981. Las enfermedades hematológicas se dividen en hereditarias y adquiridas. Las hereditarias incluyen hemoglobinopatías, membranopatías, enzimopatías, trastornos de la coagulación, síndromes de falla medular y deficiencias de proteínas plasmáticas, entre otras. Las adquiridas abarcan anemias, neoplasias hematológicas, trastornos plaquetarios, coagulopatías, gammopatías monoclonales y alteraciones del bazo y de los ganglios linfáticos. El diagnóstico temprano y oportuno, y el tratamiento, mejoran el pronóstico y la calidad de vida, y optimizan el uso de los recursos sanitarios. Los avances en terapia génica y edición genética (CRISPR-Cas9) han revolucionado el manejo de enfermedades antes incurables. Esta revisión narrativa documentada analiza el escenario clínico de la hematología en la práctica médica diaria.

Palabras clave: Hematología, enfermedades hematológicas, hemoglobinopatías, trastornos de la coagulación, neoplasias hematológicas.

Abstract. Clinical hematology is the medical subspecialty dedicated to the study, diagnosis, treatment, and follow-up of diseases of the hematopoietic system, including blood, bone marrow, spleen, and lymph nodes. In Colombia, it was recognized as a subspecialty of internal medicine and pediatrics in 1981. Hematologic diseases are divided into hereditary and acquired. Hereditary diseases include hemoglobinopathies, membranopathies, enzymopathies, coagulation disorders, bone marrow failure syndromes, and plasma protein deficiencies, among others. Acquired diseases include anemias, hematologic neoplasms, platelet disorders, coagulopathies, monoclonal gammopathies, and alterations of the spleen and lymph nodes. Early diagnosis and timely treatment improve prognosis and quality of life and optimize healthcare resource utilization. Advances in gene therapy and gene editing (CRISPR-Cas9) have revolutionized the management of previously incurable diseases. This review analyzes the clinical landscape of hematology in daily medical practice.

Keywords: Hematology, hematologic diseases, hemoglobinopathies, coagulation disorders, hematologic neoplasms.

¹ Médico especialista en Hematología y Medicina de Laboratorio, Profesor *ad Honorem*, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín Colombia. Dirección e-mail: gcm@hematologo.com.co



a hematología clínica se define como la subespecialidad médica dedicada al estudio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de las enfermedades del sistema hematopoyético, que comprende la sangre, la médula ósea, el bazo y los ganglios linfáticos. En Colombia, la hematología fue reconocida como subespecialidad derivada de la medicina interna y de la pediatría por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina (Ascofame) en 1981. El objetivo de esta revisión narrativa argumentada es analizar el alcance de la hematología en la práctica médica cotidiana.

Desde un punto de vista práctico, el campo de acción de la hematología se divide en dos grandes escenarios: las enfermedades hematológicas, que son el objetivo de este artículo, y las manifestaciones hematológicas de enfermedades no hematológicas, que serán objeto de un próximo artículo. Para empezar, las enfermedades hematológicas propiamente dichas, es decir, las que se originan en el sistema hematopoyético, pueden ser de origen hereditario o adquirido, como se analizará a continuación.

Recuadro 1. El impacto de las enfermedades hematológicas hereditarias

Las enfermedades hematológicas hereditarias, aunque de baja prevalencia individual, representan una carga significativa para los pacientes, las familias y los sistemas de salud. Se manifiestan desde la infancia y requieren un seguimiento multidisciplinario a lo largo de la vida.

Impacto físico y funcional:

Las **hemoglobinopatías** (anemia falciforme, talasemias) causan anemia hemolítica crónica, crisis vasooclusivas dolorosas, daño orgánico progresivo y dependencia transfusional, con sobrecarga de hierro secundaria que daña el corazón, el hígado y las glándulas endocrinas.

Los **trastornos de la coagulación** (hemofilia, enfermedad de von Willebrand) producen hemorragias articulares recurrentes, dolor crónico y discapacidad física; en sus formas graves, hemorragias intracraneales con alta mortalidad.

Las **trombofilias hereditarias** (factor V Leiden, déficit de antitrombina III) aumentan el riesgo de trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y accidente cerebrovascular en edades

tempranas.

Las **anemias por falla medular** (anemia de Fanconi, disqueratosis congénita) cursan con pancitopenia progresiva, predisposición a neoplasias y malformaciones congénitas.

Avances y esperanza:

El **trasplante de células madre hematopoyéticas** ha transformado el pronóstico de muchas enfermedades hereditarias graves.

La **terapia génica y la edición genética (CRISPR-Cas9)** ofrecen curas potenciales para las hemoglobinopatías, las inmunodeficiencias y los trastornos de la coagulación. Casgevy® ha sido aprobada para la anemia falciforme y la β -talasemia, lo que elimina las crisis vasooclusivas y permite la independencia transfusional en más del 90% de los pacientes.

El **diagnóstico genético precoz** permite el asesoramiento genético y la planificación de intervenciones antes de que se presente daño irreversible.

■ Enfermedades hematológicas hereditarias

Las enfermedades hematológicas hereditarias se deben a mutaciones en genes que codifican proteínas implicadas en la producción, la función o la destrucción de las células sanguíneas y de los factores de coagulación, entre otros. Aunque su prevalencia a nivel poblacional es generalmente baja, representan un reto para el diagnóstico y el tratamiento. Entre ellas se incluyen las alteraciones de

los eritrocitos, leucocitos y plaquetas, de la coagulación sanguínea y de las proteínas plasmáticas, que se analizarán en los subtítulos siguientes.

Enfermedades hereditarias de los eritrocitos

Las enfermedades hereditarias de los eritrocitos se presentan por falla a nivel de la médula ósea, por hemólisis derivada de defectos estructurales de los eritrocitos y por trastornos en el metabolismo de los eritrocitos.

Anemias por falla medular

Corresponde a un grupo heterogéneo de trastornos genéticos que comprometen la hematopoyesis y se caracterizan por citopenias periféricas asociadas a médula ósea hipocelular o displásica, con predisposición a neoplasias hematológicas y malformaciones congénitas variables [1]. Se incluyen en este grupo la anemia de Fanconi, la anemia de Diamond-Blackfan y la disqueratosis congénita, entre otros. La **anemia de Fanconi** es un trastorno autosómico recesivo (también existen formas ligadas a X) de la reparación del ADN que causa pancitopenia progresiva con falla medular, anomalías congénitas (radiales, renales, cardíacas) y predisposición a neoplasias; clínicamente es relevante porque los pacientes presentan estatura baja, manchas café con leche y microcefalia, y el diagnóstico precoz permite el seguimiento oncohematológico y la planificación del trasplante de progenitores hematopoyéticos [2]. La **anemia de Diamond-Blackfan** es un trastorno autosómico dominante con penetrancia incompleta de la médula ósea, caracterizada por anemia macrocítica y falla medular selectiva de la serie eritroide, que se manifiesta en los primeros meses de vida con palidez, retraso de crecimiento y malformaciones craneofaciales (hipertelorismo, fisura palatina) y de los pulgares; su reconocimiento temprano evita transfusiones innecesarias y orienta al uso de corticoides como primera línea terapéutica [3]. La **disqueratosis congénita**, también conocida como síndrome de Zinsser-Engman-Cole, es un trastorno ligado al cromosoma X, autosómico dominante o autosómico recesivo; es un síndrome de falla medular hereditario (telomeropatía) caracterizado por una tríada: hiperpigmentación reticular en cuello y tronco, distrofia ungueal y leucoplasia oral, seguido de falla medular progresiva, fibrosis pulmonar y cirrosis; en la práctica médica es crucial sospecharla ante pacientes jóvenes con trombocitopenia inexplicada o síndrome mielodisplásico precoz, ya que su pronóstico es grave y requiere trasplante de médula ósea en fases iniciales [4]. Finalmente, las **anemias diseritropoyéticas congénitas** son un grupo heterogéneo de trastornos hereditarios raros que afectan la eritropoyesis y se caracterizan por anemia crónica hiporregenerativa, eritropoyesis ineficaz, hemólisis y sobrecarga de hierro secundaria [5].

Anemias hemolíticas

Las anemias hemolíticas hereditarias constituyen el mayor grupo de anemias hemolíticas y las más representativas son las hemoglobinopatías, las membranopatías y las enzimopatías.

Hemoglobinopatías

Las hemoglobinopatías son trastornos hereditarios que afectan la estructura o la síntesis de la hemoglobina y pueden causar anemia hemolítica crónica debido a mutaciones en los genes de la globina. Su espectro clínico es amplio, abarcando desde formas asintomáticas hasta cuadros de anemia grave dependiente de transfusiones. Las más representativas son la hemoglobinopatía SS y CC, la α -talasemia y la β -talasemia. La **hemoglobinopatía SS** (anemia falciforme) es causada por una mutación puntual en el gen de la β -globina (Glu6Val), que sustituye el ácido glutámico por valina en la posición 6 de la cadena β , lo que da lugar a la hemoglobina S (HbS). Al desoxigenarse, la HbS polimeriza, deforma los eritrocitos en forma de hoz y desencadena anemia hemolítica crónica, crisis vasooclusivas dolorosas y daño orgánico progresivo [6]. La **hemoglobinopatía CC** se debe a una mutación en la posición 6 (Glu6Lys), en la que el ácido glutámico es reemplazado por lisina, dando origen a la hemoglobina C (HbC). Cursa con anemia hemolítica crónica de leve a moderada, esplenomegalia, ictericia y riesgo de litiasis biliar. En el extendido de sangre periférica se observan los característicos eritrocitos en diana o en sombrero mexicano. La **α -talasemia** es un trastorno hereditario causado por deleciones o mutaciones en los genes HBA1 y HBA2 (cromosoma 16), que reducen la síntesis de las cadenas α de la hemoglobina. El exceso de cadenas β (en adultos) o γ (en fetos) precipita en los precursores eritroides, dañando la membrana celular y acortando la vida útil del eritrocito. El resultado es una anemia microcítica e hipocrómica de gravedad variable: desde formas asintomáticas (portador silencioso) hasta la hidropesía fetal letal (pérdida de los 4 genes) [7]. La **β -talasemia** es una enfermedad hereditaria causada por mutaciones puntuales o deleciones en el gen HBB (cromosoma 11) que disminuyen o anulan la producción de la cadena β de la hemoglobina. El desequilibrio con el exceso de cadenas α libres provoca eritropoyesis ineficaz en la médula ósea, anemia microcítica grave, dependencia transfusional desde el primer año de vida y sobrecarga de hierro secundaria que daña corazón, hígado y glándulas endocrinas. Las formas leves (talasemia menor) son asintomáticas [7].

Las enfermedades hematológicas hereditarias, como la anemia falciforme y la β -talasemia, tradicionalmente consideradas intratables, han experimentado en los últimos años una transformación terapéutica hacia estrategias potencialmente curativas. El trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas ha demostrado eficacia, pero su aplicación se encuentra limitada por la escasa disponibilidad de donantes compatibles y el riesgo significativo de enfermedad de injerto contra el huésped, lo que restringe su uso a una minoría de pacientes [8]. La terapia génica, particularmente la edición genética mediada por CRISPR-Cas9, ha irrumpido como un avance revolucionario que supera estas barreras [9]. Esta tecnología consiste en extraer las células madre hematopoyéticas del paciente, corregir *ex vivo* la mutación causal y reinfundir las células editadas, eliminando así los riesgos inmunológicos asociados al aloinjerto. La plataforma CRISPR-Cas9 (comercializada como Casgevy®), recientemente aprobada para la anemia falciforme y la β -talasemia, reactiva la producción de hemoglobina fetal al inhibir la expresión del gen represor BCL11A [10]. Los ensayos clínicos han demostrado que esta estrategia elimina las crisis vasooclusivas en la anemia falciforme y logra la independencia transfusional en más del 90% de los pacientes con talasemia [10]. Esta terapia no solo ofrece una alternativa curativa libre de las complicaciones inmunológicas del trasplante, sino que también representa un cambio de paradigma en la medicina

regenerativa, acercando la curación definitiva a enfermedades que durante décadas se consideraron irreversibles.

Membranopatías

En las membranopatías, producidas por daño de la membrana eritrocitaria, las más frecuentes son la esferocitosis y la ovalocitosis hereditaria. La **esferocitosis hereditaria**, enfermedad autosómica dominante (en el 75% de los casos), también recesiva o *de novo*, se presenta con anemia hemolítica, ictericia y esplenomegalia; la esplenectomía, indicada en casos graves, normaliza la hemoglobina en la mayoría de los pacientes; se cura clínicamente, pero permanecen los hallazgos típicos de la enfermedad en la sangre periférica, además de los característicos cuerpos de Howell-Jolly [11]. La **ovalocitosis hereditaria**, enfermedad autosómica dominante (puede ser recesiva en ciertas variantes), generalmente cursa asintomática, pero puede manifestarse con hemólisis leve y, en raras ocasiones, con anemia, esplenomegalia e ictericia clínicamente importantes; es clínicamente relevante por su alto grado de subdiagnóstico y por su morfología característica en el extendido de sangre periférica, que orienta el diagnóstico diferencial [12].

Enzimopatías

Entre las enzimopatías producidas por alteraciones en una o varias vías enzimáticas eritrocitarias, las más frecuentes son la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la deficiencia de piruvato quinasa. La **deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa**, enfermedad recesiva ligada al cromosoma X, se caracteriza por anemia hemolítica aguda desencadenada por estrés oxidativo (infecciones, fármacos o ingesta de habas); su identificación oportuna evita la exposición a medicamentos peligrosos y la realización de pruebas de hemólisis en el laboratorio [13]. La **deficiencia de piruvato quinasa**, enfermedad autosómica recesiva, es la causa más frecuente de anemia hemolítica congénita no esferocítica crónica, caracterizada por anemia variable, hiperbilirrubinemia y riesgo de litiasis biliar; en la práctica, el diagnóstico diferencial con otras anemias hemolíticas es clave, ya que su tratamiento (transfusiones y esplenectomía) difiere del de la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa [14].

Enfermedades hereditarias de los leucocitos

Las enfermedades hereditarias de los leucocitos constituyen un grupo heterogéneo de inmunodeficiencias primarias, caracterizadas por alteraciones cuantitativas o cualitativas de los neutrófilos, con una prevalencia global generalmente muy baja. Dentro de los defectos funcionales se incluye la **enfermedad granulomatosa crónica**, debida a mutaciones en los genes de la NADPH oxidasa, un trastorno ligado al cromosoma X (en la mayoría de los casos) o autosómico recesivo que impide la correcta eliminación de microorganismos; clínicamente se manifiesta con infecciones bacterianas y fúngicas recurrentes graves, así como con inflamación excesiva y formación de granulomas [15]. La **deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1**, trastorno de carácter autosómico recesivo, se

caracteriza por retraso en la caída del cordón umbilical, infecciones recurrentes de la piel y las mucosas, periodontitis y mala cicatrización [16]. En cuanto a los síndromes asociados a anomalías de los gránulos citoplasmáticos, el **síndrome de Chediak-Higashi**, trastorno de carácter autosómico recesivo, se caracteriza por albinismo oculocutáneo, infecciones recurrentes y la presencia de gránulos gigantes en los leucocitos; el diagnóstico es morfológico y su reconocimiento temprano es crítico para prevenir la fase acelerada (hemofagocitosis) [17]. También hacen parte de este grupo de enfermedades las **neutropenias congénitas graves**, que se presentan con infecciones bacterianas recurrentes desde los primeros meses de vida, con recuento absoluto de neutrófilos persistentemente menor de 500 por μL ; el diagnóstico requiere la exclusión de causas adquiridas y la confirmación genética [18]. La **neutropenia cíclica benigna**, de transmisión autosómica dominante, se caracteriza por episodios periódicos de neutropenia profunda cada 21 días, asociados a fiebre, úlceras orales y adenopatías cervicales [19]; el diagnóstico se establece mediante recuentos seriados de neutrófilos y la detección de mutaciones en el gen *ELANE* (**E**lastase **N**eutrophil **E**xpressed) [20], que codifica una proteína llamada elastasa de neutrófilos. Finalmente, la **neutropenia étnica**, frecuente en la población afrodescendiente, cursa con neutropenia leve a moderada, sin mayor riesgo de infección, y se debe a la redistribución tisular de neutrófilos más que a la disminución del *pool* total [21]. Se asocia al fenotipo Duffy-nulo por variantes en *ACKR1*, que es común en estas poblaciones [22]. El diagnóstico es de exclusión, basado en la ausencia de infecciones recurrentes, en un hemograma normal y en la procedencia étnica, evitando estudios innecesarios [23, 24].

Enfermedades hereditarias de las plaquetas

Las enfermedades hereditarias de las plaquetas son un conjunto de trastornos que afectan el número, el tamaño o la función de las plaquetas. El **síndrome de Bernard-Soulier**, trastorno hereditario de carácter autosómico recesivo, se caracteriza por trombocitopenia, plaquetas gigantes y diátesis hemorrágica mucocutánea; el diagnóstico se confirma mediante citometría de flujo, que evidencia la deficiencia del complejo GPIIb/IX/V [25]. La **trombastenia de Glanzmann** es un trastorno autosómico recesivo que se caracteriza por sangrado mucocutáneo espontáneo y un recuento plaquetario normal, pero por una agregación plaquetaria muy reducida o ausente, causada por un déficit cuantitativo o cualitativo del complejo glucoproteico plaquetario GPIIb/IIIa [26]. El síndrome de Wiskott-Aldrich es una inmunodeficiencia primaria congénita, rara y grave, de carácter recesivo ligado al cromosoma X, caracterizada por la tríada clínica de microtrombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes, lo que conlleva un mayor riesgo de autoinmunidad y de neoplasias [27]. El **trastorno relacionado con MYH9**, en el que se agrupan cuatro trastornos plaquetarios clásicos que incluyen la anomalía de May-Hegglin [28], el síndrome de Sebastian [29], el síndrome de Fechtner [30] y el síndrome de Epstein [31], se manifiesta con macroplaquetas, trombocitopenia congénita y riesgo progresivo de nefropatía, sordera neurosensorial y cataratas preseniles; el diagnóstico se sospecha por la presencia de inclusiones leucocitarias y se confirma mediante estudio genético [28]. El **síndrome de plaqueta gris**, de carácter autosómico recesivo, se debe a mutaciones en el gen *NBEAL2* y se caracteriza por una tendencia leve a moderada a sangrar, trombocitopenia y ausencia específica de gránulos α en las plaquetas, lo que les confiere un aspecto grisáceo en la tinción de Wright [29]. El **síndrome de trombocitopenia con ausencia de radio** (TAR, por *Thrombocytopenia Ab-*

sent Radius) es un trastorno autosómico recesivo, causado por mutaciones en el gen RBM8A, que se caracteriza por trombocitopenia y ausencia bilateral de los radios en los antebrazos, con presencia de ambos pulgares [30]. Finalmente, la **trombocitosis familiar** es un trastorno hereditario poco frecuente, de herencia predominantemente autosómica dominante, que cursa con una elevación persistente del recuento plaquetario [31] y, a diferencia de la trombocitemia esencial, no conlleva riesgo de transformación a neoplasia mieloproliferativa, aunque puede aumentar la tendencia a trombosis y hemorragias [32].

Enfermedades hereditarias de la coagulación sanguínea

Las enfermedades hereditarias de la coagulación sanguínea se dividen en hemorrágicas y trombóticas, según el riesgo de sangrado o de trombosis que confieran al paciente.

Hemorrágicas

Las enfermedades hereditarias de la coagulación sanguínea son la hemofilia A, la hemofilia B, la enfermedad de von Willebrand, las deficiencias raras de factores de coagulación y la afibrinogenemia congénita. La **hemofilia A**, un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X caracterizado por la deficiencia del factor VIII de la coagulación, se manifiesta con hemorragias articulares, musculares o en tejidos blandos, cuya gravedad es inversamente proporcional al nivel del factor; el diagnóstico se basa en la medición de la actividad del factor VIII y en la exclusión de inhibidores [33]. La **hemofilia B**, un trastorno hemorrágico ligado al cromosoma X caracterizado por la deficiencia del factor IX de la coagulación, se presenta con un cuadro clínico indistinguible de la hemofilia A; su diagnóstico requiere la dosificación específica del factor IX [34]. La **enfermedad de von Willebrand**, el trastorno hemorrágico de carácter autosómico dominante para los tipos 1, 2A, 2B, 2M y autosómico recesivo para los tipos 2N, 3, con una prevalencia entre 1% y 2% de la población universal, es la enfermedad hemorrágica más frecuente que afecta tanto a hombres como a mujeres; se manifiesta típicamente con sangrado mucocutáneo (epistaxis, gingivorragia, menorragia) y aumento de la pérdida sanguínea tras procedimientos quirúrgicos. Otras deficiencias raras de factores, como las **de los factores I, II, V, VII, X, XI y XIII**, **se presentan con diátesis hemorrágica variable y su diagnóstico requiere pruebas de coagulación especializadas, por lo que es particularmente difícil detectarlas** [35]. La mayoría de estas deficiencias siguen un patrón de herencia autosómica recesiva, aunque la deficiencia de factor XI puede ser autosómica dominante con penetrancia variable; el diagnóstico diferencial incluye la enfermedad de von Willebrand y la hemofilia adquirida, por lo que se requieren pruebas de coagulación específicas y la dosificación de factores [35]. La **afibrinogenemia congénita**, un trastorno de carácter autosómico recesivo, se caracteriza por ausencia completa o reducción severa de fibrinógeno circulante, lo que se traduce en sangrado umbilical, hemorragia intracraneal y hematomas espontáneos; el diagnóstico se basa en la medición del fibrinógeno [36].

Trombóticas

Las trombofilias son alteraciones genéticas de la hemostasia que incrementan la susceptibilidad a la trombosis y se definen por mutaciones en factores procoagulantes o en inhibidores naturales de la coagulación [37, 38]. La **mutación del factor V Leiden**, la más prevalente en caucásicos, se caracteriza por resistencia a la proteína C activada y su principal manifestación clínica es la trombosis venosa profunda o la embolia pulmonar, con un riesgo significativamente mayor en homocigotos [37];[38]. La **mutación G20210A del gen de la protrombina**, la segunda causa genética más frecuente, cursa con niveles elevados de protrombina y se asocia clínicamente con trombosis venosa profunda y trombosis venosa superficial [39, 40]. En contraste, los déficits de anticoagulantes naturales, aunque menos prevalentes, confieren fenotipos más graves. El **déficit de antitrombina III** es considerado el de mayor riesgo trombótico, con una probabilidad de tromboembolismo venoso de por vida de hasta el 85%, y se manifiesta con trombosis a edades tempranas (< 50 años) y resistencia a la heparina [41]. Las **deficiencias de proteína C y S**, de herencia autosómica dominante, se caracterizan por una actividad anticoagulante disminuida y cursan clínicamente con tromboembolismo venoso recurrente, necrosis cutánea por cumarínicos y pérdida fetal [42]. Finalmente, el **síndrome de plaqueta pegajosa** es una trombofilia hereditaria autosómica dominante, definida por hiperagregabilidad plaquetaria in vitro frente a bajas concentraciones de epinefrina y de adenosina difosfato [43]. Clínicamente, el síndrome de plaqueta pegajosa se caracteriza por causar trombosis tanto arterial (infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular) como venosa, con un primer evento antes de los 40 años, y se asocia a fracaso de la anticoagulación oral y a una buena respuesta a los antiagregantes como la aspirina [43, 44].

Enfermedades hereditarias de las proteínas plasmáticas

El plasma sanguíneo contiene más de 4.000 proteínas diferentes que cumplen funciones esenciales en la coagulación, la defensa inmune, el transporte de sustancias y la regulación metabólica. Las mutaciones en los genes que codifican estas proteínas pueden dar lugar a enfermedades caracterizadas por déficits cuantitativos o cualitativos de dichas proteínas. Desde el punto de vista hematológico, además de los defectos de coagulación sanguínea ya analizados, los más importantes de las proteínas plasmáticas hematológicas son los del metabolismo del hierro, en particular, la deficiencia de hepcidina. La **deficiencia de hepcidina**, hormona reguladora del hierro producida en el hígado, generalmente se transmite de forma autosómica recesiva y también puede presentarse de forma autosómica dominante en casos específicos, como en mutaciones en ferroportina que inducen resistencia a la hepcidina. Cuando esta alteración ocurre, el organismo pierde la capacidad de regular adecuadamente la absorción de hierro. Como resultado, el intestino absorbe demasiado hierro de los alimentos, lo que, con el tiempo, provoca una acumulación excesiva en órganos como el hígado y el corazón, como parte integral de la **hemocromatosis hereditaria** [45]. Además, se incluyen en este grupo otras deficiencias de proteínas transportadoras de hierro, como la **aferrotransferri-nemia congénita**, un trastorno autosómico recesivo extremadamente raro que cursa con anemia microcítica e hipocromía ferropénica refractaria al hierro y a la terapia oral, con depósito férrico en tejidos; su diagnóstico requiere estudios de proteínas transportadoras de hierro [46].

Enfermedades hereditarias de los ganglios linfáticos

El estudio sistemático de las enfermedades que afectan primariamente a los ganglios linfáticos es limitado y complejo, ya que la mayoría de estas alteraciones se presentan como parte de **inmunodeficiencias primarias** o de **síndromes linfoproliferativos hereditarios** más amplios, además de que estas entidades son de muy baja prevalencia en la población general [47]. El **síndrome linfoproliferativo autoinmune** es un trastorno de la apoptosis linfocitaria por mutaciones en el gen FAS en aproximadamente el 85% de los casos y se caracteriza por linfadenopatía no maligna, esplenomegalia, autoinmunidad y predisposición a linfomas; el diagnóstico requiere la demostración de linfocitos T doblemente negativos (CD4-CD8-) en sangre periférica y de pruebas de apoptosis [47]. El estudio sistemático de las enfermedades que afectan primariamente a los ganglios linfáticos es limitado y complejo, ya que la mayoría de estas alteraciones se presentan como parte de inmunodeficiencias primarias o de síndromes linfoproliferativos hereditarios más amplios, además de que estas entidades son de muy baja prevalencia en la población general [47]. Otras enfermedades hereditarias que afectan los ganglios linfáticos incluyen la **enfermedad de Hodgkin familiar**, aunque su base genética no está completamente definida [48]; se han identificado variantes de riesgo en genes como *KDR*, *KLHDC8B*, *PAX5*, *GATA3* y *CCNF* [48]. Ciertas inmunodeficiencias combinadas graves cursan con linfadenopatías como manifestación de infecciones oportunistas recurrentes, como en el **síndrome de Omenn** [49] o en la **deficiencia de LAT** (deficiencia de Linker for Activation of T cells). Las mutaciones en genes como *ATM* (ataxia-telangiectasia) [50] y *NBS1* en el **síndrome de Nijmegen** [51] se asocian con linfadenopatías como parte de síndromes de inestabilidad cromosómica, con predisposición a desarrollar neoplasias linfoides.

Enfermedades hereditarias del bazo

Entre las enfermedades hereditarias del bazo, la **asplenia congénita aislada** es una condición excepcionalmente rara y potencialmente mortal, que se hereda con patrón autosómico dominante en la mayoría de los casos, aunque se han descrito formas de herencia recesiva [52, 53]. Estudios recientes han identificado que mutaciones en el gen *RPSA*, que codifica la proteína ribosomal SA, causan más de la mitad de los casos de **asplenia congénita aislada**, lo que da lugar a una haploinsuficiencia de esta proteína [52]. La enfermedad suele debutar de forma trágica con una sepsis neumocócica fulminante, por lo que el diagnóstico temprano es crucial para instaurar la profilaxis antimicrobiana y la vacunación [20, 53]. La **asplenia** también puede presentarse como parte de síndromes de lateralidad, como el **síndrome de Ivemark** (o síndrome de asplenia), un trastorno autosómico recesivo que cursa con ausencia del bazo, malformaciones cardíacas complejas, isomerismo pulmonar y anomalías viscerales [54, 55]. Otras anomalías congénitas incluyen el **bazo accesorio** (presente en el 10% a 30% de la población, con una prevalencia meta-analítica del 14,5%), el **bazo errante** (caracterizado por movilidad anormal del bazo por maldesarrollo de sus ligamentos, con una prevalencia del 0,2%, que puede cursar con torsión y abdomen agudo), las **fusiones esplenogonadales** (una anomalía rara que afecta principalmente a varones) y los **quistes esplénicos congénitos** (extremadamente raros, con una incidencia del 0,07% en autopsias) [56].

En la **Tabla 1**, se relacionan las enfermedades hematológicas hereditarias.

Tabla 1. Enfermedades hematológicas hereditarias

1. Grupo	Enfermedades
1.1 Enfermedades de los eritrocitos	
1.1.1 Anemias por falla medular	Anemia de Fanconi, anemia de Diamond-Blackfan, disqueratosis congénita, anemias diseritropoyéticas congénitas
1.1.2 Anemias hemolíticas	
1.1.2.1 Hemoglobinopatías	Hemoglobinopatía SS (anemia falciforme), hemoglobinopatía CC, α -talasemia, β -talasemia
1.1.2.2 Membranopatías	Esferocitosis hereditaria, ovalocitosis hereditaria
1.1.2.3 Enzimopatías	Deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, deficiencia de piruvato quinasa
1.2 Enfermedades de los leucocitos	
1.2.1 Defectos funcionales	Enfermedad granulomatosa crónica, deficiencia de adhesión leucocitaria tipo 1
1.2.2 Anomalías de gránulos	Síndrome de Chediak-Higashi
1.2.3 Neutropenias	Neutropenias congénitas graves, neutropenia cíclica benigna, neutropenia étnica
1.3 Enfermedades de las plaquetas	
1.3.1 Trombocitopenias	Síndrome de Bernard-Soulier, síndrome de Wiskott-Aldrich, trastorno relacionado con MYH9 (anomalía de May-Hegglin, síndrome de Sebastian, síndrome de Fechtner, síndrome de Epstein), síndrome de plaqueta gris, síndrome TAR
1.3.2 Trombocitopatías	Trombastenia de Glanzmann
1.3.3 Trombocitosis	Trombocitosis familiar
1.4 Enfermedades de la coagulación sanguínea	
1.4.1 Hemorrágicas	Hemofilia A, hemofilia B, enfermedad de von Willebrand, deficiencias de factores I, II, V, VII, X, XI, XIII, afibrinogenemia congénita
1.4.2 Trombóticas (trombofilias)	Mutación del factor V Leiden, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de anti-trombina III, deficiencias de proteína C y S, síndrome de plaqueta pegajosa
1.5 Enfermedades de las proteínas plasmáticas	Deficiencia de hepcidina (hemocromatosis hereditaria), aferrotransferrinemia congénita
1.6 Enfermedades de los ganglios linfáticos	Síndrome linfoproliferativo autoinmune, enfermedad de Hodgkin familiar, síndrome de Omenn, deficiencia de LAT, ataxia-telangiectasia, síndrome de Nijmegen
1.7 Enfermedades del bazo	Asplenia congénita aislada, síndrome de Ivemark, bazo accesorio, bazo errante, fusiones esplenogonadales, quistes esplénicos congénitos

■ Enfermedades hematológicas adquiridas

A diferencia de las enfermedades hematológicas hereditarias, previamente analizadas, este grupo comprende enfermedades que afectan el sistema hematopoyético por causas externas, incluyendo procesos infecciosos, farmacológicos, inmunológicos, nutricionales, neoplásicos y degenerativos, entre otros. Esta interacción subraya la importancia de la interdisciplinariedad en hematología, aspecto que se analizará en secciones posteriores.

Recuadro 2. El impacto de las enfermedades hematológicas adquiridas

Las enfermedades hematológicas adquiridas son las más frecuentes en la práctica clínica y pueden aparecer a cualquier edad, a menudo como complicación de otras enfermedades, de tratamientos o de factores ambientales. Su impacto global es masivo.

Impacto físico y funcional:

La **anemia**, especialmente la ferropénica, afecta a cerca del 25% de la población mundial, con mayor prevalencia en niños y mujeres en edad fértil. Causa fatiga, deterioro cognitivo, reducción de la capacidad de trabajo y, en casos graves, insuficiencia cardíaca.

Las **neoplasias hematológicas** (leucemias, linfomas, mieloma) comprometen la hematopoyesis normal, causan inmunodeficiencia, infecciones recurrentes y falla orgánica; su tratamiento es prolongado y costoso, y conlleva efectos adversos significativos.

Las **trombocitopenias inmunes** (PTI) y las **trombocitopatías** por fármacos (aspirina, inhibidores de P2Y₁₂) aumentan el riesgo de sangrado y complican el manejo de las enfermedades cardiovasculares.

Las **coagulopatías adquiridas** (coagulación intravascular diseminada, hepatopatía, síndrome antifosfolípido) causan sangrado y trombosis simultáneas, lo que aumenta la morbilidad y la mortalidad en pacientes críticos y en pacientes con enfermedades sistémicas.

Impacto en salud pública:

La **anemia** es la segunda causa de años de vida perdidos por discapacidad en mujeres en edad fértil y contribuye a la mortalidad materna y al bajo peso al nacer.

Las **neoplasias hematológicas** representan una de las principales causas de muerte por cáncer en adultos jóvenes y ancianos; su incidencia aumenta con el envejecimiento de la población.

La **trombocitopenia inducida por heparina** y la **coagulación intravascular diseminada** son complicaciones graves en pacientes hospitalizados, con alta morbilidad si no se diagnostican y se tratan a tiempo.

Oportunidades de mejora:

El **diagnóstico temprano** mediante hemograma y extendido de sangre periférica, junto con la aplicación de parámetros avanzados (hemoglobina reticulocitaria, índice de plaquetas inmaduras, ancho de distribución de los eritrocitos y de los granulocitos inmaduros), permite identificar alteraciones antes de que se manifiesten clínicamente.

Los **nuevos tratamientos** (inmunoterapias, inhibidores de tirosina cinasa, anticuerpos monoclonales) han revolucionado el pronóstico de muchas neoplasias hematológicas, convirtiendo enfermedades antes mortales en condiciones crónicas manejables.

La **educación continua** de los profesionales de la salud en el reconocimiento y el manejo de estas enfermedades es esencial para reducir la morbilidad y optimizar el uso de los recursos sanitarios.

Enfermedades adquiridas de los eritrocitos

Las enfermedades adquiridas de los eritrocitos se caracterizan por una disminución (anemia) o un aumento (eritrocitosis) de la masa eritrocitaria circulante.

Disminución de la masa de eritrocitos

La anemia es la alteración hematológica más frecuente en la práctica clínica, afectando a cerca del 25% de la población mundial, y su prevalencia es especialmente elevada en países de

ingresos bajos y medios [57]. La **anemia ferropénica**, la más común de todas, afecta desproporcionadamente a grupos vulnerables como niños en edad preescolar y mujeres en edad fértil, y se estima que más de 1200 millones de personas padecen ferropenia a nivel global [57]. Clínicamente se manifiesta con fatiga, palidez, caída del cabello, uñas quebradizas (coiloniquia) y, en casos graves, pica y síndrome de piernas inquietas [58]. El diagnóstico se basa en niveles bajos de ferritina (inferiores a 30 ng/mL) y en saturación de transferrina (menor al 20%) y su importancia radica en que la ferropenia puede ser la primera manifestación de una pérdida sanguínea oculta, como un sangrado gastrointestinal crónico en el adulto mayor o una hemorragia ginecológica en la mujer premenopáusica [59, 60]. La **anemia de enfermedades crónicas**, también llamada anemia por inflamación, es la segunda causa más frecuente de anemia y se presenta en procesos inflamatorios crónicos, infecciones y neoplasias, caracterizándose por una ferritina normal o elevada con saturación de transferrina baja, junto con niveles de receptor soluble de transferrina no elevados, lo que permite diferenciarla de la ferropenia [61, 62]. Su manejo se centra en el tratamiento de la enfermedad de base, aunque en casos seleccionados pueden emplearse eritropoyetina o nuevos agentes, como el inhibidor de la hepcidina [61, 62]. La **anemia perniciosa** por deficiencia de vitamina B12 cursa con anemia macrocítica (volumen corpuscular medio > 100 fL), neuropatía periférica, mielopatía subaguda combinada y ataxia, y su diagnóstico se basa en niveles bajos de vitamina B12 sérica (< 200 pg/mL) y en la presencia de anticuerpos contra el factor intrínseco y las células parietales gástricas, que tienen una sensibilidad del 50% al 60% y una especificidad cercana al 100% [63, 64]. Se debe considerar la enfermedad celíaca y la infección por *Helicobacter pylori* como causas subyacentes de la malabsorción de B₁₂, ya que su erradicación puede mejorar la respuesta al tratamiento [65]. La **anemia hemolítica autoinmune** se presenta con ictericia, esplenomegalia y elevación de deshidrogenasa láctica, haptoglobina indetectable y reticulocitosis, confirmándose por prueba de Coombs directa positiva; los anticuerpos pueden ser de tipo caliente (IgG, activos a 37°C) o frío (IgM, activos por debajo de 30°C), siendo los primeros los más frecuentes y asociados a enfermedades linfoproliferativas, lupus eritematoso sistémico y fármacos como la metildopa o la penicilina, mientras que la forma fría se relaciona con infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* o virus de Epstein-Barr [66]. Se ha sugerido el papel de *Helicobacter pylori* en la fisiopatología de la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes en algunos casos, aunque la evidencia es limitada y se requieren más estudios para establecer una relación causal definitiva [67]. La **anemia aplásica adquirida** es una causa relevante de pancitopenia que cursa con fatiga, infecciones recurrentes y sangrado, y su diagnóstico requiere biopsia de médula ósea que muestra hipocelularidad (< 25% de celularidad o < 30% de celularidad residual en pacientes jóvenes) [68, 69]. Se clasifica como no grave, grave o muy grave según los criterios de Camitta, basados en el recuento de neutrófilos (< 500 por μ L para grave y < 200 por μ L para muy grave), de plaquetas (< 20.000 por μ L) y de reticulocitos (< 20.000 por μ L o < 60.000 por μ L) [68].

Aumento de la masa de eritrocitos (eritrocitosis)

La enfermedad más representativa de este grupo es la **policitemia rubra vera**, una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por la proliferación excesiva de la serie eritroide, frecuentemente

asociada a la mutación JAK2 (V617F) [70]. Se manifiesta con eritrocitosis, leucocitosis, trombocitosis, esplenomegalia y síntomas de hiperviscosidad como cefalea, vértigo, prurito y eritromelalgia. Su diagnóstico se basa en criterios de la Organización Mundial de la Salud que incluyen la presencia de la mutación JAK2V617F o de mutaciones equivalentes, junto con hallazgos clínicos y de laboratorio [71]. Las **eritrocitosis secundarias**, también conocidas como policitemias secundarias, se definen como un incremento de la masa de glóbulos rojos en respuesta a estímulos externos a la médula ósea, diferenciándose así de la policitemia rubra vera, que es una neoplasia mieloproliferativa primaria [72]. Su fisiopatología se caracteriza por una producción excesiva de eritropoyetina, que puede ser una respuesta fisiológica adecuada a la hipoxia tisular o una producción inapropiada y autónoma [72]. La causa más frecuente es la **hipoxia crónica**, que puede deberse a enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad cardíaca congénita cianótica, tabaquismo intenso o residencia en grandes altitudes [73]. Otra categoría importante es la **producción inapropiada de eritropoyetina** por tumores secretores, como el carcinoma de células renales, el hepatocarcinoma, los hemangioblastomas cerebelosos y los leiomiomas uterinos [74]. Las enfermedades renales quísticas y la estenosis de la arteria renal también pueden elevar la eritropoyetina de forma patológica [74]. En los últimos años, se ha reconocido que ciertos **fármacos** pueden inducir eritrocitosis secundaria, entre ellos la testosterona (con tasas de hasta el 66,7% en hombres en terapia de reemplazo [75]), los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT-2) y los inhibidores de tirosina cinasa antiangiogénicos [76, 77]. Vivir a altitudes por encima del nivel del mar constituye una causa fisiológica de eritrocitosis compensatoria. La deshidratación puede producir una eritrocitosis relativa por disminución del volumen plasmático, sin un aumento real de la masa eritrocitaria.

Enfermedades adquiridas de los leucocitos

Leucopenia

La leucopenia, definida como una reducción del recuento de leucocitos por debajo de 4.000 por μL , constituye un hallazgo de laboratorio frecuente cuya etiología es variable y abarca desde causas benignas y reversibles hasta enfermedades hematológicas graves [78]. Las **infecciones**, particularmente las virales, representan una de las causas más prevalentes y transitorias de leucopenia, afectando principalmente a la serie neutrófila en la infancia, con mecanismos que incluyen citotoxicidad viral directa, destrucción inmunomediada y desregulación por citocinas [79]. **Virus** como el SARS-CoV-2, el virus de la inmunodeficiencia humana, el citomegalovirus y los virus de la influenza inducen leucopenia mediante estos mecanismos, y en el caso del virus del síndrome de fiebre severa con trombocitopenia, la linfopenia es una característica prominente asociada a la gravedad de la enfermedad [80]. Los **fármacos** constituyen otra causa importante, responsables de hasta el 30% de todas las discrasias sanguíneas, con un espectro que va desde la leucopenia leve hasta la aplasia medular grave [81]. Agentes quimioterapéuticos, inmunosupresores como el micofenolato mofetilo, antivirales y antibióticos como el trimetoprim-sulfametoxazol son ejemplos comunes [82]. Las **enfermedades autoinmunes** representan un grupo etiológico significativo; de hecho, en un estudio de pacientes con leucopenia aislada, se encontró que más de la mitad (53,8%) tenían un diagnóstico

o un hallazgo de laboratorio de autoinmunidad, siendo la enfermedad tiroidea autoinmune y otras enfermedades autoinflamatorias las más frecuentes [78]. La neutropenia autoinmune, mediada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos neutrófilos, es un ejemplo clásico de este mecanismo [83]. Las **deficiencias nutricionales**, como la de vitamina B12 y la anemia ferropénica, se han identificado como causas frecuentes de leucopenia en diversos estudios [84]. Además, la **deficiencia de cobre**, que puede ser inducida por suplementos de zinc en dosis altas o por cirugías gastrointestinales, también se asocia con leucopenia [85]. Otras causas incluyen los trastornos hematológicos primarios (neoplasias, síndromes mielodisplásicos), el hiperesplenismo, las endocrinopatías (como el hipotiroidismo) y la exposición a la radiación o a tóxicos [78, 84].

Leucocitosis

La leucocitosis, definida como un recuento de leucocitos superior a 11.000 por μL en el adulto, constituye un hallazgo de laboratorio frecuente cuyo diagnóstico diferencial es amplio e incluye causas tanto benignas como malignas [86, 87]. Las **infecciones** representan la etiología más común de leucocitosis, particularmente las bacterianas agudas, que suelen cursar con neutrofilia y desviación a la izquierda, aunque infecciones virales como la mononucleosis infecciosa también pueden producir linfocitosis reactiva [88, 89]. Los **procesos inflamatorios y autoinmunes**, como la artritis reumatoide o las enfermedades inflamatorias intestinales, constituyen otra causa frecuente de neutrofilia secundaria a la liberación de citocinas proinflamatorias [90]. Los **fármacos** representan un grupo etiológico de creciente importancia; los corticoides pueden inducir leucocitosis por desmarginalización neutrófila, y los anticonvulsivantes, como carbamazepina, lamotrigina y fenobarbital, se han asociado a leucocitosis como efecto adverso, generalmente benigno y transitorio [91]. Las **neoplasias hematológicas**, incluyendo leucemias agudas y crónicas y neoplasias mieloproliferativas, constituyen causas malignas que requieren identificación temprana mediante el estudio del extendido de sangre periférica y, en casos seleccionados, aspiración y biopsia de médula ósea [87, 92]. El **estrés fisiológico y psicológico**, mediado por catecolaminas, produce una leucocitosis leve y transitoria debido a la movilización de neutrófilos y linfocitos desde los depósitos marginales [93]. La **esplenectomía** se asocia con una leucocitosis crónica y leve, predominantemente linfocítica, como consecuencia de la pérdida del principal órgano de filtrado y de secuestro de leucocitos [94]. El **embarazo**, particularmente en el tercer trimestre y durante el trabajo de parto, cursa con leucocitosis neutrofílica fisiológica como manifestación de la respuesta inflamatoria sistémica normal [95]. La **obesidad** se ha reconocido como un estado inflamatorio crónico de bajo grado que se asocia con leucocitosis, principalmente neutrofílica, mediada por citocinas liberadas por el tejido adiposo [96]. Otras causas incluyen el **tabaquismo**, las endocrinopatías (como el hipertiroidismo), la anemia hemolítica, la necrosis tisular (infarto agudo de miocardio, quemaduras) y los síndromes hereditarios [86].

Alteraciones morfológicas

Las alteraciones morfológicas de los leucocitos en sangre periférica constituyen un pilar fundamental del diagnóstico hematológico, ya que reflejan procesos fisiopatológicos que abarcan desde infecciones

agudas hasta trastornos congénitos o neoplasias [97]. Estas modificaciones se clasifican en cambios reactivos, cambios asociados a deficiencias nutricionales, alteraciones hereditarias y cambios neoplásicos o displásicos. Los cambios reactivos son los más frecuentes y suelen ser transitorios, secundarios a infecciones, inflamación o fármacos. En los neutrófilos, la respuesta a infecciones bacterianas graves o a la sepsis se manifiesta como “cambios tóxicos”, que incluyen granulación tóxica (gránulos primarios prominentes de color azul oscuro), cuerpos de Döhle (inclusiones citoplasmáticas pálidas), vacuolización y desviación izquierda [98]. La presencia de **granulación tóxica** persistente o grave puede indicar un pronóstico desfavorable y constituye un marcador útil para el reconocimiento precoz de la sepsis [99]. Las deficiencias de vitamina B₁₂ o de folato producen **neutrófilos hipersegmentados** (con cinco o más lóbulos nucleares, conocidos como macropolicitos [100]), un hallazgo que, junto con los macroovalocitos, es patognomónico de la anemia megaloblástica [101]. Los **linfocitos reactivos** o atípicos, caracterizados por citoplasma abundante y basófilo y núcleo irregular, aparecen en infecciones virales como la mononucleosis infecciosa, aunque su persistencia obliga a descartar neoplasias linfoides mediante citometría de flujo. Las alteraciones hereditarias de la morfología leucocitaria incluyen la **anomalía de Pelger-Huët**, un rasgo autosómico dominante caracterizado por hipolobulación nuclear de los neutrófilos (neutrófilos bilobados en forma de “lente” o “pince-nez”), sin repercusión funcional [102]. La **anomalía de Alder-Reilly** se caracteriza por gránulos gruesos y metacromáticos en todos los leucocitos, secundaria a la acumulación de mucopolisacáridos en trastornos de depósito lisosomal. La **anomalía de May-Hegglin**, de carácter autosómico dominante, se caracteriza por cuerpos de inclusión similares a los de Döhle en granulocitos, trombocitopenia y plaquetas gigantes [103, 104]. Los cambios neoplásicos o displásicos, como los observados en síndromes mielodisplásicos o leucemias agudas, incluyen la presencia de blastos, hipogranulación, pseudopelagerización y cuerpos de Auer [105] y requieren evaluación por un profesional del laboratorio clínico especializado en hematología. Una vez más: el extendido de sangre periférica sigue siendo una herramienta diagnóstica costo-efectiva e insustituible en la era de la automatización [105].

Las enfermedades malignas de los leucocitos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias hematológicas que se originan por la transformación clonal de células progenitoras hematopoyéticas y abarcan desde procesos indolentes hasta entidades agresivas de rápida progresión. Las leucemias agudas, como la leucemia mieloblástica aguda y la leucemia linfoblástica aguda, se caracterizan por una proliferación descontrolada de blastos inmaduros que bloquean la hematopoyesis normal y requieren tratamiento inmediato [106]. Las clasificaciones de la OMS y del ICC de 2022 han desplazado el enfoque diagnóstico hacia las alteraciones genéticas, lo que permite una subtipificación más precisa y decisiones terapéuticas personalizadas [107]. En la **leucemia mieloblástica aguda**, los inhibidores dirigidos contra FLT3, IDH1/2 y menina han ampliado las opciones para pacientes no aptos para quimioterapia intensiva o con enfermedad recidivante [106]. En la **leucemia linfoblástica aguda** del adulto, la incorporación de inmunoterapias y la monitorización de la enfermedad residual mínima (MRD) han transformado el manejo de la enfermedad [108]. La **leucemia mieloide crónica** es una neoplasia mieloproliferativa caracterizada por la translocación t(9;22)(q34;q11.2), conocida como cromosoma Filadelfia, que da lugar al oncogén de fusión BCR-ABL1 [109]. La **leucemia linfocítica crónica**, la leucemia más frecuente en adultos mayores en Occidente, se caracteriza por la acumulación de linfocitos B clonales maduros que expresan CD5, CD19, CD20 (débil) y CD23 [110]. Su pronóstico es variable y depende del estado mutacional

de IGVH, las alteraciones citogenéticas (especialmente del(17p)) y las mutaciones de TP53 [110]. Los inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton (BTKi) y los inhibidores de BCL2 han reemplazado progresivamente la quimioinmunoterapia convencional [111]. Los **síndromes mielodisplásicos** son neoplasias clonales de células madre hematopoyéticas caracterizadas por hematopoyesis ineficaz, displasia morfológica y citopenias periféricas, con riesgo variable de progresión a leucemia mielo-blástica aguda [112]. La estratificación del riesgo se basa en sistemas pronósticos como el IPSS-M, que integra datos clínicos, citogenéticos y moleculares [112]. Las **neoplasias mieloproliferativas**, que incluyen la policitemia rubra vera, la trombocitemia esencial y la mielofibrosis primaria, se definen por la expansión clonal de uno o más linajes mieloides, lo que se traduce en una producción excesiva de células hematopoyéticas [113].

Enfermedades adquiridas de las plaquetas

Las enfermedades adquiridas de las plaquetas se agrupan en trombocitopenia, trombocitosis y trombocitopatías.

Trombocitopenia

La trombocitopenia se define como un recuento de plaquetas inferior a 150.000 por μL .

Las trombocitopenias adquiridas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que pueden clasificarse según su etiología en inmunomediadas, inducidas por fármacos, asociadas a infecciones, secundarias a enfermedades sistémicas o relacionadas con estados fisiológicos especiales como el embarazo [114]. La **púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune** (PTI) es la causa más frecuente de trombocitopenia adquirida mediada por la destrucción inmune; se manifiesta con petequias, equimosis y sangrado mucocutáneo, y el diagnóstico es de exclusión tras descartar otras causas de trombocitopenia [115]. El papel de *Helicobacter pylori* en la púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune ha sido ampliamente documentado. Se estima que entre el 20% y el 60% de los pacientes con púrpura trombocitopénica idiopática presentan infección por *Helicobacter pylori* y su erradicación puede aumentar el recuento plaquetario en aproximadamente la mitad de los casos [116]. El mecanismo propuesto es el mimetismo molecular entre antígenos de *Helicobacter pylori* y antígenos plaquetarios, especialmente la proteína CagA [117]. Las guías actuales recomiendan la búsqueda y erradicación de *Helicobacter pylori* en todo paciente con púrpura trombocitopénica idiopática, especialmente en regiones con alta prevalencia [115]. La trombocitopenia inducida por heparina tipo II es una reacción inmunitaria protrombótica mediada por anticuerpos contra el complejo heparina-factor 4 plaquetario; su diagnóstico se basa en la puntuación clínica 4Ts y en la confirmación mediante pruebas inmunológicas y funcionales. La **trombocitopenia inducida por heparina tipo II** es una complicación grave con alta morbilidad que requiere la suspensión inmediata de la heparina y el inicio de anticoagulantes alternativos, como argatroban, lepirudina o fondaparinux. La trombosis puede ocurrir en hasta el 50% de los casos no tratados [118]. La trombocitopenia inducida por fármacos (DITP) puede deberse a mielosupresión directa (como en la quimioterapia antineoplásica, que afecta hasta al 21,8% de los pacientes) o a mecanismos inmunitarios, como ocurre con la heparina (HIT tipo II), la quinina o ciertos an-

tibióticos [119]; el diagnóstico se basa en la sospecha clínica, la temporalidad respecto de la exposición al fármaco y la confirmación mediante pruebas de detección de anticuerpos dependientes del fármaco [119]. Dentro de las causas **infecciosas**, la trombocitopenia es un hallazgo frecuente en la sepsis, con una incidencia del 37,9% en pacientes críticos, y se asocia a una mayor mortalidad y a peores desenlaces clínicos [120]; los mecanismos incluyen consumo por coagulación intravascular diseminada (CID), secuestro esplénico, inhibición de la megacariopoyesis y destrucción inmune mediada por anticuerpos [121]. Infecciones virales específicas también se asocian a trombocitopenia: el virus de la inmunodeficiencia humana produce trombocitopenia por destrucción inmune e insuficiente producción, con una prevalencia que oscila entre el 4,5% y el 26,2% en pacientes no tratados [122, 123]; el virus de la hepatitis C (VHC) causa trombocitopenia tanto por mecanismos inmunes como por secuestro esplénico secundario a hipertensión portal y fibrosis hepática [124, 125]; el SARS-CoV-2 puede desencadenar púrpura trombocitopénica inmune (PTI), con recuentos plaquetarios medios al diagnóstico de 6000 por μL y una mortalidad del 7% en casos informados [126]; el dengue produce trombocitopenia en la mayoría de los pacientes, con cifras más bajas en casos graves, por alteración de la megacariopoyesis y aumento del consumo y depuración plaquetaria [127]; y la malaria cursa con trombocitopenia en el 40-84% de los casos, con una prevalencia agrupada del 70% en regiones endémicas [128]. Otras causas adquiridas incluyen la **trombocitopenia gestacional**, que es relativamente frecuente durante el embarazo y no requiere intervención en la mayoría de los casos [129]; la **trombocitopenia asociada a enfermedad hepática** crónica, cuya patogenia involucra la disminución de la trombopoyetina, el secuestro esplénico y el consumo [135]; y las trombocitopenias secundarias a enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, en las que los anticuerpos antifosfolípidos y la destrucción inmune contribuyen al cuadro [130]. Finalmente, el **alcohol** produce trombocitopatía dosis-dependiente y trombocitopenia en pacientes con síndrome de dependencia alcohólica; el diagnóstico se establece por la relación temporal con el consumo y la mejoría tras la abstinencia. La trombocitopenia alcohólica es reversible con la abstinencia y mejora en 1-2 semanas [131].

Trombocitosis

La trombocitosis se define como un recuento de plaquetas superior a 450.000 por μL . Pueden ser de origen clonal o no clonal.

La más representativa de este grupo es la **trombocitemia esencial**, una neoplasia mieloproliferativa clonal caracterizada por trombocitosis persistente, proliferación de megacariocitos y riesgo de trombosis y hemorragia. El diagnóstico se basa en criterios de la OMS que incluyen la presencia de mutaciones conductoras (JAK2, CALR, MPL) y la exclusión de otras neoplasias mieloproliferativas [132]. La **trombocitosis reactiva** es la más frecuente, representando hasta el 91,8% de los casos [133]; sus causas incluyen infecciones (44,9%), lesión tisular (11,4%), trombocitosis de rebote (10,2%), deficiencia de hierro, inflamación crónica, neoplasias sólidas, hemorragia, hemólisis, esplenectomía y fármacos [134]; su manejo depende de la causa subyacente [135]. El diagnóstico diferencial entre trombocitosis clonal y trombocitosis reactiva requiere una historia clínica exhaustiva, un examen físico y estudios de laboratorio [133]. El volumen plaquetario medio bajo sugiere trombocitosis reactiva, mientras que las mutaciones driver (JAK2, CALR, MPL) confirman el origen clonal [136].

Trombocitopatía

La trombocitopatía más frecuente es la inducida por fármacos, como la **aspirina**, que produce una inhibición irreversible de la COX-1 plaquetaria; el diagnóstico se sospecha por la anamnesis farmacológica y se confirma mediante pruebas de función plaquetaria [137]. Además de la aspirina, los **inhibidores de P2Y₁₂**, como clopidogrel, prasugrel y ticagrelor, utilizados en el síndrome coronario agudo y tras la colocación de stents, también son causas frecuentes de trombocitopatía adquirida [138]. Estos fármacos bloquean el receptor plaquetario P2Y₁₂, inhibiendo la agregación mediada por el difosfato de adenosina [139, 140]. El diagnóstico se sospecha a partir de la historia clínica y se confirma mediante pruebas de agregación plaquetaria. Otros **medicamentos**, incluidos AINEs, antibióticos, fármacos cardiovasculares, hipolipemiantes, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y expansores de volumen, pueden alterar la función plaquetaria y causar o agravar hemorragias [138]. El consumo de **té verde**, rico en epigallocatequina-3-galato, inhibe la agregación plaquetaria *in vitro* y *ex vivo* al bloquear las vías de señalización plaquetaria desencadenadas por agonistas proteolíticos y no proteolíticos [141]. Además, se ha informado de púrpura trombótica trombocitopénica asociada al consumo de **extracto de té verde** [142]. Los **arándanos** pueden producir un efecto similar al de la aspirina sobre la función plaquetaria, atribuible principalmente a sus compuestos polifenólicos (como flavonoides, antocianinas y proantocianidinas) [143]. Se ha descrito sangrado intraoperatorio mayor durante cirugía vascular [143] y cirugía plástica [144], en nuestro medio. Finalmente, el **alcohol** inhibe la función plaquetaria mediante la fosfolipasa A2, lo que reduce la formación de metabolitos del ácido araquidónico [145]. En alcohólicos, se han descrito defectos plaquetarios con disminución del ADP intracelular y déficit del *pool* de almacenamiento de ADP, así como trombocitopenia por aumento de la destrucción y de la producción ineficaz [141].

Enfermedades adquiridas de la coagulación sanguínea

Las enfermedades adquiridas de la coagulación sanguínea abarcan un espectro de trastornos que van desde estados de hipercoagulabilidad hasta diátesis hemorrágicas, con etiologías que van de procesos infecciosos a autoinmunes. La **coagulación intravascular diseminada** afecta a un porcentaje considerable de pacientes con sepsis grave y agrava la disfunción orgánica. Se caracteriza por sangrado y trombosis simultáneos, con prolongación de los tiempos de coagulación, descenso del fibrinógeno y elevación de los productos de degradación de la fibrina. El diagnóstico se basa en los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH). Los criterios de la ISTH incluyen una puntuación de laboratorio basada en el recuento plaquetario, la prolongación del tiempo de protrombina, los niveles de fibrinógeno y de dímero D. Una puntuación ≥ 5 es diagnóstica de coagulación intravascular diseminada manifiesta [146]. La **enfermedad hepática** crónica se asocia con coagulopatías complejas por déficit de la síntesis de factores de coagulación, así como con hiperfibrinólisis. Las manifestaciones clínicas incluyen sangrado mucocutáneo y gastrointestinal. El diagnóstico requiere estudios de coagulación y la evaluación de la función hepática. La cirrosis hepática produce un estado de reequilibrio hemostático, con tendencia tanto al sangrado como a la trombosis portal. La medición del tiempo de protrombina y del fibrinógeno

es esencial para evaluar el riesgo hemorrágico [147]. El **síndrome antifosfolípido** se caracteriza por trombosis venosas o arteriales, pérdidas gestacionales recurrentes y trombocitopenia. El diagnóstico se establece por criterios clínicos y de laboratorio (anticuerpos anticardiolipinas, anti- β 2-glicoproteína I y anticoagulante lúpico). Los criterios de Sapporo revisados requieren la presencia de al menos un criterio clínico y uno de laboratorio, con persistencia de anticuerpos en dos determinaciones realizadas con una diferencia de al menos 12 semanas [148]. La **fibrilación auricular**, la arritmia sostenida más frecuente en adultos, es una causa importante de tromboembolismo sistémico que requiere tratamiento anticoagulante [149]. La **hemofilia A adquirida** es un trastorno hemorrágico autoinmune mediado por autoanticuerpos contra el factor VIII, que suele presentarse en personas mayores de 60 años o en el posparto. Clínicamente, se manifiesta con hematomas extensos y hemorragias en tejidos blandos sin antecedentes personales ni familiares de sangrado. El diagnóstico se confirma por la presencia de un tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado que no se corrige con plasma normal, una actividad del factor VIII disminuida y la detección de inhibidores mediante el ensayo de Bethesda [150]. La **enfermedad de von Willebrand adquirida** es un trastorno hemorrágico asociado a neoplasias mieloproliferativas, especialmente a la trombocitemia esencial. Se presenta con sangrado mucocutáneo en un paciente sin antecedentes personales ni familiares de enfermedad de von Willebrand. El diagnóstico requiere demostrar un defecto adquirido del factor de von Willebrand. El síndrome de von Willebrand adquirido tipo 1 es el más frecuente y se asocia a la unión del factor de von Willebrand a las plaquetas anormalmente activadas, lo que resulta en su aclaramiento acelerado [151]. La **afibrinogenemia adquirida** es un trastorno excepcional que consiste en la disminución severa o ausencia de fibrinógeno secundaria al consumo o a autoanticuerpos antifibrinógeno; no existen estudios sistemáticos de prevalencia y solo se han informado casos aislados en la literatura. El diagnóstico se sospecha por un tiempo de trombina prolongado y niveles de fibrinógeno indetectables en ausencia de hemorragia masiva [152].

Enfermedades adquiridas de las proteínas plasmáticas

La **gammopatía monoclonal de significado incierto** (MGUS, por su sigla en inglés, *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance*) es un trastorno premaligno común, clínicamente asintomático, que se detecta por la presencia de una proteína monoclonal en suero en ausencia de criterios diagnósticos de mieloma múltiple; su importancia radica en el riesgo de progresión a neoplasias de células plasmáticas [153]. La **amiloidosis por cadenas ligeras** es la forma más común de amiloidosis sistémica. Se asocia con discrasias de células plasmáticas y se manifiesta con síndrome nefrótico, insuficiencia cardíaca, neuropatía periférica y macroglosia. El diagnóstico requiere demostrar depósitos de amiloide en tejidos y tipificar las cadenas ligeras. La amiloidosis por cadenas ligeras es una urgencia médica debido a su rápida progresión [154]. La amiloidosis hereditaria por **deficiencia de transtiretina** causa insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada, neuropatía periférica y disautonomía. Se hereda de forma autosómica dominante y su diagnóstico requiere un estudio genético y una gammagrafía con ^{99m}Tc -DPD. El tratamiento incluye estabilizadores de tetrámeros (tafamidis) y silenciadores genéticos (patisiran, inotersen) [155]. En la **hepatitis C crónica**, la crioglobulinemia mixta se asocia con vasculitis, artralgias, neuropatía periférica y

glomerulonefritis; el diagnóstico se establece mediante la detección de crioglobulinas en el suero. La crioglobulinemia mixta tipo II es la más frecuente, con crioglobulinas que contienen IgM con actividad de factor reumatoide. El **síndrome de hiperviscosidad**, causado por hipergammaglobulinemia monoclonal, se caracteriza por síntomas neurológicos, sangrado mucocutáneo y retinopatía; el diagnóstico se sospecha por la presencia de paraproteína y se confirma mediante la medición de la viscosidad sérica [156].

Enfermedades adquiridas de la medula ósea

Las enfermedades adquiridas de la medula ósea constituyen un grupo heterogéneo de trastornos que alteran la hematopoyesis normal, con una incidencia creciente en la población anciana. Se dividen en clonales y no clonales. La **mielofibrosis primaria** es una neoplasia mieloproliferativa clonal que cursa con esplenomegalia, anemia y cambios constitucionales [157]. La **mielofibrosis secundaria** puede complicar la evolución de una trombocitemia esencial o de una policitemia rubra vera, y su cuadro clínico es indistinguible del de la mielofibrosis primaria; el diagnóstico requiere documentar la neoplasia mieloproliferativa previa [158]. Finalmente, la **anemia aplásica adquirida**, de etiología inmunomediada, con destrucción de células madre hematopoyéticas por linfocitos T, cursa con pancitopenia progresiva y medula ósea hipocelular, sin infiltrados ni fibrosis; el diagnóstico requiere biopsia de medula ósea y la exclusión de otras causas de pancitopenia [159]. La **mieloptisis** es una anemia por ocupación del espacio medular por tejido no hematopoyético, que clínicamente se manifiesta con pancitopenia y puede cursar con fiebre si la etiología es infecciosa o inflamatoria. La causa más frecuente es la metástasis de carcinomas, en especial de próstata [160], mama [161] y pulmón [162]. La tuberculosis miliar representa la causa no neoplásica más común, pudiendo infiltrar directamente la medula ósea y manifestarse con fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso; el diagnóstico requiere demostrar micobacterias en la biopsia [163]. Otras etiologías no neoplásicas incluyen la sarcoidosis con infiltración granulomatosa, las enfermedades de depósito lipídico, como la enfermedad de Gaucher, la mielofibrosis primaria o secundaria [164], y causas metabólicas infrecuentes, como la oxalosis, que puede producir insuficiencia renal y depósito de cristales de oxalato en la medula ósea [164]. El abordaje diagnóstico debe orientarse a identificar la enfermedad subyacente mediante estudios histopatológicos, microbiológicos y metabólicos, ya que el pronóstico y el tratamiento dependen de la etiología específica.

Enfermedades adquiridas del bazo

El linfoma de la zona marginal esplénica es infrecuente; es un **linfoma de células B de bajo grado** que afecta preferentemente a la zona marginal esplénica y se caracteriza por esplenomegalia aislada y linfocitosis [165]. La **asplenia adquirida** es la entidad más relevante, resultante de esplenectomía por trauma, enfermedades hematológicas o neoplasias [166]. Los pacientes asplénicos tienen un mayor riesgo de infecciones graves por microorganismos encapsulados (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). El diagnóstico se realiza mediante la historia de esplenectomía o la presencia de cuerpos de Howell-Jolly en el extendido de sangre periférica. La va-

cunación frente a *S. pneumoniae*, *H. influenzae* y *N. meningitidis*, junto con la profilaxis antibiótica diaria (penicilina o amoxicilina), es esencial para prevenir el síndrome de infección fulminante posesplenectomía [167]. El **síndrome de infección fulminante posesplenectomía representa una complicación temida**, con una mortalidad elevada; el diagnóstico es clínico y microbiológico. La mortalidad del síndrome de infección fulminante posesplenectomía puede superar el 50% a pesar del tratamiento antibiótico intensivo [168]. El **hipoesplenismo funcional adquirido** es altamente prevalente en la anemia de células falciformes, afectando hasta el 100% de los pacientes, y también se asocia a la enfermedad celíaca y a trastornos autoinmunes sistémicos; clínicamente se manifiesta con mayor susceptibilidad a infecciones y con la presencia de eritrocitos con cuerpos de Howell-Jolly en el extendido de sangre periférica. El hipoesplenismo funcional es reversible en algunos casos al tratar la causa subyacente (dieta sin gluten en la enfermedad celíaca o el control de la enfermedad autoinmune) [169, 170]. La **esplenomegalia tropical** o síndrome de esplenomegalia malarica hiperreactiva es una complicación inmunológica de la malaria crónica, caracterizada por esplenomegalia masiva, linfocitosis, elevación de IgM y riesgo de infecciones bacterianas; el diagnóstico se basa en la epidemiología, la clínica y la exclusión de otras causas de esplenomegalia. El síndrome de esplenomegalia tropical hiperreactiva es frecuente en regiones endémicas de malaria y responde al tratamiento antimalárico. La esplenomegalia masiva puede causar hiperesplenismo y requerir esplenectomía en casos refractarios [171].

Enfermedades adquiridas de los ganglios linfáticos

Las enfermedades malignas de los ganglios linfáticos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias que se originan por la transformación clonal de células linfoides en diferentes estadios de maduración, que abarcan desde procesos indolentes hasta entidades agresivas de rápida progresión [172, 173]. La clasificación de estos trastornos ha evolucionado significativamente con la quinta edición de la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (WHO-HAEM5) y la Clasificación Internacional de Consenso (ICC) de 2022, que integran datos clínicos, morfológicos, inmunohistoquímicos y moleculares para definir entidades nosológicas más precisas [174]. Los linfomas se dividen en dos grandes categorías: el linfoma de Hodgkin (LH), que representa aproximadamente el 10% de todos los linfomas y se caracteriza por la presencia de células de Reed-Sternberg, y los linfomas no Hodgkin (LNH), que constituyen el 90% restante [175]. El **linfoma de Hodgkin** clásico, el subtipo más frecuente, afecta a unos 8.570 pacientes nuevos al año en Estados Unidos y su tratamiento se estratifica según el estadio y los factores de riesgo, utilizando esquemas como ABVD o BV-AVD, en combinación con radioterapia [176]. Entre los linfomas no Hodgkin, el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) es el más común, representando aproximadamente el 30% de los casos. Aunque más del 60% de los pacientes se curan con R-CHOP, aproximadamente un tercio recae o presenta enfermedad refractaria [177]. El linfoma folicular (FL), el tipo más frecuente de linfoma indolente, representa alrededor del 20% de los linfomas foliculares y, aunque tiene un pronóstico favorable, suele ser incurable, con recaídas frecuentes y riesgo de transformación a linfoma agresivo [178]. El **linfoma de células del manto** es un linfoma no Hodgkin de células B maduras infrecuente, con un espectro clínico que va desde indolente hasta agresivo, caracterizado por la translocación t(11;14) y una heterogeneidad molecular que explica las diferencias en el comportamiento clínico y la res-

puesta a la terapia, con avances recientes en terapias dirigidas, como los inhibidores de BTK [179]. Los **linfomas T periféricos** son un grupo heterogéneo de neoplasias agresivas de células T con pronóstico desfavorable, para las cuales las terapias basadas en anticuerpos, incluyendo anticuerpos monoclonales, biespecíficos, CAR-T y conjugados anticuerpo-fármaco, representan estrategias emergentes prometedoras [180].

Las adenopatías, definidas como la alteración del tamaño o la consistencia de los ganglios linfáticos, constituyen un hallazgo frecuente en la práctica clínica, con un espectro etiológico que abarca desde procesos benignos y autolimitados hasta enfermedades graves [181, 182]. Las causas **infecciosas** predominan e incluyen infecciones virales como el virus de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el virus de la inmunodeficiencia humana y el SARS-CoV-2, así como infecciones bacterianas como la tuberculosis, la sífilis secundaria, la enfermedad por arañazo de gato y las infecciones estreptocócicas y estafilocócicas [183]. Las enfermedades autoinmunes y los trastornos sistémicos representan otra categoría importante, que incluye el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la sarcoidosis y la enfermedad de Castleman [184, 185]. Las reacciones a **fármacos** (como fenitoína, carbamazepina y alopurinol) y las adenopatías relacionadas con vacunas, en particular las observadas tras la inmunización contra la COVID-19, constituyen causas iatrogénicas de creciente importancia [181]. Otras etiologías no malignas incluyen trastornos por depósito, como la amiloidosis, y entidades linfoproliferativas benignas, como la enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (linfadenitis histiocítica necrotizante) y la enfermedad de Rosai-Dorfman (linfadenitis sinusoidal con hemofagocitosis) [181, 182]. La distribución de las adenopatías (localizada vs. generalizada) es un dato clínico fundamental, ya que la adenopatía generalizada suele indicar una enfermedad sistémica subyacente [182, 186]. Ante una adenopatía, una historia clínica y una exploración física meticulosas son esenciales, y el abordaje diagnóstico debe guiarse por la sospecha clínica, lo que puede requerir desde la observación y los estudios de laboratorio hasta procedimientos de imagen y biopsia para establecer un diagnóstico definitivo [182]. Además, entre las enfermedades no neoplásicas que afectan primariamente a los ganglios linfáticos, la **enfermedad de Kikuchi-Fujimoto** es una linfadenitis necrotizante histiocítica de baja incidencia que se presenta en mujeres jóvenes con linfadenopatía cervical dolorosa, fiebre y síntomas constitucionales; el diagnóstico es histopatológico y se caracteriza por focos de necrosis y ausencia de neutrófilos [187]. La **enfermedad de Castleman** es un trastorno linfoproliferativo raro que puede ser unicéntrico (con linfadenopatía localizada) o multicéntrico (con afectación sistémica, síntomas B y anomalías de laboratorio); el diagnóstico requiere la biopsia ganglionar que muestra atrofia de los centros germinales e hiperplasia de células plasmáticas [188]. La enfermedad de Castleman multicéntrica se asocia con la infección por HHV-8 y por el virus de la inmunodeficiencia humana [189]. La **enfermedad de Rosai-Dorfman** es una histiocitosis benigna que se caracteriza por linfadenopatía cervical masiva, fiebre y elevación de la eritrosedimentación; el diagnóstico se establece por la presencia de histiocitos con emperipolesis en la biopsia [190]. La enfermedad de Rosai-Dorfman suele ser autolimitada [191].

En la **Tabla 2**, se relacionan las enfermedades hematológicas adquiridas.

Tabla 2. Enfermedades hematológicas adquiridas

2. Grupo	Enfermedades
2.1 Enfermedades de los eritrocitos	
2.1.1 Disminución de la masa de eritrocitos (anemia)	Anemia ferropénica, anemia de enfermedades crónicas, anemia perniciosa, anemia hemolítica autoinmune, anemia aplásica adquirida
2.1.2 Aumento de la masa de eritrocitos (eritrocitosis)	Policitemia rubra vera, eritrocitosis secundarias (hipoxia crónica, tumores secretores de eritropoyetina, fármacos)
2.2 Enfermedades de los leucocitos	
2.2.1 Leucopenia	Infecciones virales (SARS-CoV-2, VIH, CMV), fármacos, enfermedades autoinmunes, deficiencias nutricionales (B12, hierro, cobre), hiperesplenismo, endocrinopatías
2.2.2 Leucocitosis	Infecciones bacterianas, procesos inflamatorios y autoinmunes, fármacos, neoplasias hematológicas, estrés fisiológico, esplenectomía, embarazo, obesidad
2.2.3 Alteraciones morfológicas	Cambios tóxicos (granulación tóxica, cuerpos de Döhle), neutrófilos hipersegmentados, linfocitos reactivos, anomalía de Pelger-Huët, anomalía de Alder-Reilly, anomalía de May-Hegglin, cambios neoplásicos/displásicos
2.2.4 Enfermedades malignas de los leucocitos	Leucemia mieloblástica aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfocítica crónica, síndromes mielodisplásicos, neoplasias mieloproliferativas
2.3 Enfermedades de las plaquetas	
2.3.1 Trombocitopenia	Púrpura trombocitopénica idiopática autoinmune (PTI), trombocitopenia inducida por heparina tipo II, trombocitopenia infecciosa (sepsis, VIH, VHC, SARS-CoV-2, dengue, malaria), trombocitopenia por fármacos, trombocitopenia gestacional, trombocitopenia asociada a enfermedad hepática, trombocitopenia alcohólica
2.3.2 Trombocitosis	Trombocitemia esencial, trombocitosis reactiva
2.3.3 Trombocitopatía	Aspirina, inhibidores de P2Y ₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor), AINEs, té verde, arándanos, alcohol
2.4 Enfermedades de la coagulación sanguínea	Coagulación intravascular diseminada (CID), enfermedad hepática crónica, síndrome antifosfolípido (SAF), hemofilia A adquirida, enfermedad de von Willebrand adquirida, afibrinogenemia adquirida
2.5 Enfermedades de las proteínas plasmáticas	Gammapatía monoclonal de significado incierto (MGUS), amiloidosis por cadenas ligeras (AL), amiloidosis hereditaria por deficiencia de transtiretina, crioglobulinemia mixta (hepatitis C crónica), síndrome de hiperviscosidad
2.6 Enfermedades de la médula ósea	Mielofibrosis primaria, mielofibrosis secundaria, anemia aplásica adquirida, mieloptisis (metástasis, tuberculosis miliar, sarcoidosis, enfermedad de Gaucher, oxalosis)
2.7 Enfermedades del bazo	Asplenia adquirida (esplenectomía), hipoesplenismo funcional adquirido (anemia falciforme, enfermedad celíaca), esplenomegalia tropical (síndrome de esplenomegalia malárica hiperreactiva)
2.8 Enfermedades de los ganglios linfáticos	Linfoma de Hodgkin, linfoma difuso de células B grandes (DLBCL), linfoma folicular, linfoma de células del manto, linfomas T periféricos, adenopatías infecciosas, enfermedad de Kikuchi-Fujimoto, enfermedad de Castleman (unicéntrica y multicéntrica), enfermedad de Rosai-Dorfman

■ Conclusiones

El conocimiento profundo de las enfermedades hematológicas, tanto hereditarias como adquiridas, constituye un pilar fundamental de la práctica médica contemporánea. La amplia variabilidad en la presentación clínica —desde anemias silentes hasta fallas medulares graves— exige un alto índice de sospecha y un enfoque diagnóstico estructurado. El diagnóstico temprano no solo permite instaurar tratamientos específicos (como el trasplante de medula ósea, la terapia de reemplazo enzimático o la anticoagulación dirigida), sino que también previene complicaciones irreversibles, discapacidad y mortalidad prematura. Desde la perspectiva del sistema de salud, la identificación oportuna de estas entidades se traduce en una asignación más eficiente de recursos. Reduce la realización de estudios innecesarios, evita hospitalizaciones prolongadas por complicaciones evitables y disminuye el uso de tratamientos empíricos ineficaces. Asimismo, el diagnóstico preciso de condiciones como las hemoglobinopatías o las trombofilias hereditarias permite implementar medidas preventivas de bajo costo, como la vacunación, la profilaxis antibiótica o el asesoramiento genético. En última instancia, el fortalecimiento de las competencias en hematología clínica beneficia directamente a los pacientes, mejorando su calidad de vida y pronóstico y, al mismo tiempo, aliviando la carga financiera sobre los sistemas de salud y optimizando la relación costo-efectividad de las intervenciones. El diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de las enfermedades hematológicas reducen significativamente la morbilidad y la mortalidad, mejoran la calidad de vida de los pacientes y optimizan el uso de los recursos sanitarios, lo que disminuye las hospitalizaciones y los tratamientos innecesarios. ■

■ Referencias

1. Lenti MV, Luu S, Carsetti R, Osier F, Ogwang R, Nnodu OE, et al. Asplenia and spleen hypofunction. *Nat Rev Dis Primers*. 2022;8(1):71. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36329079>
<https://www.nature.com/articles/s41572-022-00399-x>.
2. Chen X, Shao L, Ye Q. Diagnosis and management of Fanconi anemia. *J Evid Based Med*. 2025;18(4):e70097. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41427685>.
3. Willig TN, Gazda H, Sieff CA. Diamond-Blackfan anemia. *Curr Opin Hematol*. 2000;7(2):85–94. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10698294
4. Mason PJ, Bessler M. The genetics of dyskeratosis congenita. *Cancer Genet*. 2011;204(12):635–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285015>.
5. Iolascon A, Andolfo I, Russo R. Congenital dyserythropoietic anemias. *Blood*. 2020;136(11):1274–83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32702750>.
6. Mangla A, Agarwal N, Maruvada S. Sickle cell anemia. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2026.
7. Borgna-Pignatti C, Galenello R. Thalassemia and related disorders: Quantitative disorders of hemoglobin synthesis. In: Greer JP, Arber DA, Glader B, List AF, Means RT, Paraskevas F, et al., editors. *Wintrobe's clinical hematology*. 13th Edition ed. Philadelphia, PA, USA: Wolters Kluwer. Lippincott Williams & Wilkins; 2014. p. 862–913.
8. Hsieh MM, Kang EM, Fitzhugh CD, Link MB, Bolan CD, Kurlander R, et al. Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *The New England journal of medicine*. 2009;361(24):2309–17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20007560>.
9. Bhagat M, Kamal R, Sharma J, Kaur K, Sharma A, Singh TG, et al. Gene therapy: Towards a new era of medicine. *AAPS PharmSciTech*. 2024;26(1):17. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39702810>
<https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-024-03010-6>.
10. Frangoul H, Altshuler D, Cappellini MD, Chen YS, Domm J, Eustace BK, et al. CRISPR-Cas9 gene editing for sickle cell disease and beta-thalassemia. *The New England journal of medicine*. 2021;384(3):252–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33283989>.
11. Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008;372(9647):1411–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18940465>.

12. **Da Costa L, Galimand J, Fenneteau O, Mohandas N.** Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders. *Blood Rev.* 2013;27(4):167-78. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23664421>
[http://www.bloodreviews.com/article/S0268-960X\(13\)00019-2/abstract](http://www.bloodreviews.com/article/S0268-960X(13)00019-2/abstract)
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0268960X13000192?via%3Dihub>.
13. **Cappellini MD, Fiorelli G.** Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet.* 2008;371(9606):64-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18177777>.
14. **Tanaka KR, Paglia DE.** Pyruvate kinase deficiency. *Semin Hematol.* 1971;8(4):367-96. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=4942588
15. **Winkelstein JA, Marino MC, Johnston RB, Jr., Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al.** Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine (Baltimore).* 2000;79(3):155-69. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10844935>.
16. **Brozyna JR, Moak R, Parker LM, Atkinson TP.** A compound heterozygous case of leukocyte adhesion deficiency type-1 with moderate CD18 expression and severe disease. *J Hum Immunol.* 2025;1(4):e20250124. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42170585>.
17. **Ward DM, Shiflett SL, Kaplan J.** Chediak-Higashi syndrome: A clinical and molecular view of a rare lysosomal storage disorder. *Curr Mol Med.* 2002;2(5):469-77. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12125812.
18. **McNulty SN, Evenson MJ, Riley M, Yoest JM, Corliss MM, Heusel JW, et al.** A next-generation sequencing test for severe congenital neutropenia: utility in a broader clinicopathologic spectrum of disease. *J Mol Diagn.* 2021;23(2):200-11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33217554>.
19. **Dale DC, Bolyard AA, Aprikyan A.** Cyclic neutropenia. *Semin Hematol.* 2002;39(2):89-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11957190>.
20. **Donadieu J, Fenneteau O, Beaupain B, Mahlaoui N, Chantelot CB.** Congenital neutropenia: Diagnosis, molecular bases and patient management. *Orphanet journal of rare diseases.* 2011;6:26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21595885>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/1750-1172-6-26.pdf>.
21. **Awan ZA, Al Amoudi SM, Saboor M, Alkhalidy HY.** Isolated Neutropenia/Benign Ethnic Neutropenia: A Common Clinical and Laboratory Finding in Southern and Western Saudi Arabia. *International journal of general medicine.* 2021;14:451-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33623417>
<https://www.dovepress.com/article/download/62083>.
22. **Charles BA, Hsieh MM, Adeyemo AA, Shriner D, Ramos E, Chin K, et al.** Analyses of genome wide association data, cytokines, and gene expression in African-Americans with benign ethnic neutropenia. *PLoS one.* 2018;13(3):e0194400. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29596498>
<https://journals.plos.org/plosone/article/file?id=10.1371/journal.pone.0194400&type=printable>.
23. **Atallah-Yunes SA, Ready A, Newburger PE.** Benign ethnic neutropenia. *Blood Rev.* 2019;37:100586. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31255364>
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6702066/>.
24. **Haddy TB, Rana SR, Castro O.** Benign ethnic neutropenia: what is a normal absolute neutrophil count? *J Lab Clin Med.* 1999;133(1):15-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10385477>.
25. **López JA, Andrews RK, Afshar-Kharghan V, Berndt MC.** Bernard-Soulier syndrome. *Blood.* 1998;91(12):4397-418. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9616133
26. **Krause KA, Graham BC.** Glanzmann thrombasthenia. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2026.
27. **Malik MA, Masab M.** Wiskott-Aldrich syndrome. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2026.
28. **Seri M, Cusano R, Gangarossa S, Caridi G, Bordo D, Lo Nigro C, et al.** Mutations in MYH9 result in the May-Hegglin anomaly, and Fechtner and Sebastian syndromes. The May-Hegglin/Fechtner syndrome consortium. *Nat Genet.* 2000;26(1):103-5. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10973259.
29. **Aronson I, Du Toit JM, Jacobs P.** Grey platelet syndrome. *Lancet.* 1994;344(8931):1233-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7523816>.
30. **de Ybarrondo L, Barratt MS.** Thrombocytopenia absent radius syndrome. *Pediatr Rev.* 2011;32(9):399-400; discussion <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885665>.
31. **Kikuchi M, Tayama T, Hayakawa H, Takahashi I, Hoshino H, Ohsaka A.** Familial thrombocytosis. *British journal of haematology.* 1995;89(4):900-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7772529>.
32. **Williams EC, Shahidi NT.** Benign familial thrombocytosis. *Am J Hematol.* 1991;37(2):124-5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2069156>.
33. **Dushimova Z, Pashimov M, Kaibullayeva J, Danyarova L, Kultanova E, Abdilova G, et al.** Therapeutic advances in hemophilia: From molecular innovation to patient-centered global care. *Front Med (Lausanne).* 2025;12:1618464. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41080961>
<https://www.frontiersin.org/journals/medicine/articles/10.3389/fmed.2025.1618464/pdf>.
34. **Miller CH.** The clinical genetics of hemophilia B (factor IX deficiency). *Appl Clin Genet.* 2021;14:445-54. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34848993>
<https://www.dovepress.com/article/download/70779>.

35. Acharya SS, Coughlin A, Dimichele DM, North American Rare Bleeding Disorder Study G. Rare Bleeding Disorder Registry: Deficiencies of factors II, V, VII, X, XIII, fibrinogen and dysfibrinogenemias. *J Thromb Haemost.* 2004;2(2):248–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14995986>.
36. De Silva CC, Thanabalasundaram RS. Congenital afibrinogenemia. *British medical journal.* 1951;2(4723):86–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14848515>
<https://www.bmj.com/content/2/4723/86>.
37. Kujovich JL. Factor V Leiden thrombophilia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics.* 2011;13(1):1–16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21116184>.
38. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost.* 1999;82(2):610–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10605758>.
39. Kujovich JL. Prothrombin thrombophilia. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*(R). Seattle (WA)1993.
40. Marchiori A, Mosena L, Prins MH, Prandoni P. The risk of recurrent venous thromboembolism among heterozygous carriers of factor V Leiden or prothrombin G20210A mutation. A systematic review of prospective studies. *Haematologica.* 2007;92(8):1107–14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17650440>
<https://haematologica.org/article/download/4540/16859>.
41. Rodgers GM, Rodriguez WI. Hereditary antithrombin deficiency in pediatric patients: Pathophysiology, clinical features, diagnosis, and antithrombin replacement therapy. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2026;32:10760296261425036. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41706600>.
42. Kelly A, Pearson GD. Protein C deficiency: A case review. *Neonatal network : NN.* 2011;30(3):153–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21576049>.
43. Campuzano-Maya G, Escobar-Gallo GE. Síndrome de plaqueta pegajosa. *Medicina & Laboratorio.* 2014;20(11-12):513–28. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2014/myl1411-12b.pdf>.
44. Mammen EF. Sticky platelet syndrome. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 1999;25(4):361–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10548069>
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-2007-994939.pdf>.
45. Fleming RE, Sly WS. Hepcidin: A putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(15):8160–2. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11459944>
<http://www.pnas.org/content/98/15/8160.full.pdf>.
46. Shamsian BS, Rezaei N, Arzanian MT, Alavi S, Khojasteh O, Eghbali A. Severe hypochromic microcytic anemia in a patient with congenital atransferrinemia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26(5):356–62. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19579082>
<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/08880010902973251>.
47. Parvaneh N, Yeganeh M, Aghamohammadi A. Autoimmune lymphoproliferative syndrome: Meticulous care for diagnosis. *Iranian journal of allergy, asthma, and immunology.* 2005;4(4):197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17301447>.
48. Flerlage JE, Myers JR, Maciaszek JL, Oak N, Rashkin SR, Hui Y, et al. Discovery of novel predisposing coding and noncoding variants in familial Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2023;141(11):1293–307. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35977101>.
49. Nazzari G, Drago F, Crovato F. Omenn's syndrome. *International journal of dermatology.* 1997;36(2):141–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9109017>.
50. Mortaz E, Marashian SM, Ghaffaripour H, Varahram M, Mehrian P, Dorudinia A, et al. A new ataxia-telangiectasia mutation in an 11-year-old female. *Immunogenetics.* 2017;69(7):415–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28488180>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00251-017-0983-9.pdf>.
51. Djuricic M, Sarajlija A, Radivojevic D, Cirkovic S, Djokic D, Djuricic S, et al. Neuroblastoma occurring in Ni-jmegen Breakage syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2025;47(1):e74–e6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39737638>.
52. Bolze A, Mahlaoui N, Byun M, Turner B, Trede N, Ellis SR, et al. Ribosomal protein SA haploinsufficiency in humans with isolated congenital asplenia. *Science.* 2013;340(6135):976–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23579497>
<http://www.sciencemag.org/content/340/6135/976>.
53. Ahmed SA, Zengeya S, Kini U, Pollard AJ. Familial isolated congenital asplenia: case report and literature review. *European journal of pediatrics.* 2010;169(3):315–8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19618213>
<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00431-009-1030-0>.
54. Simpson J, Zellweger H. Familial occurrence of Ivemark syndrome with splenic hypoplasia and asplenia in sibs. *J Med Genet.* 1973;10(3):303–4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4774542>.
55. Masiwal P, Chenthil KS, Priyadarsini B, Gnanaprakasam J, Srihari I. Ivemark syndrome. *J Assoc Physicians India.* 2016;64(5):73–5. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27735157>.
56. Guney IB, Temiz A, Oksuzler M, Alkan M. Splenogonadal fusion in children: A rare entity mimicking inguinal tumor. *Clin Nucl Med.* 2020;45(6):453–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32149797>.

57. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014;123(5):615–24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24297872>.
58. Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *The New England journal of medicine*. 2015;372(19):1832–43. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946282>.
59. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1) (<http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin.pdf>, Consultado en junio de 2015. 2011.
60. Latimer K, Baci G, Layne M. Iron deficiency anemia: Evaluation and management. *Am Fam Physician*. 2025;112(5):538–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41252836>
<https://www.aafp.org/afp/2025/1100/iron-deficiency-anemia>.
61. Abdulgayoom M, Alshurafa A, Kaddoura R, Al-Mashdali AF, Mohamed SF, Yassin MA. Anemia of chronic disease revisited: Hepcidin dysregulation, erythropoietic failure, and emerging roles of SGLT2 inhibition. *European journal of haematology*. 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41974620>.
62. Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol*. 2009;46(4):387–93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19786207>.
63. Bedz D, Forsyth C. Vitamin B₁₂ deficiency: Testing and treatment. *Aust Prescr*. 2026;49(2):55–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42022258>
<https://australianprescriber.tg.org.au/assets/AP/pdf/p55-Bedz-et-al.pdf>.
64. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B₁₂ deficiency. *Am Fam Physician*. 2011;83(12):1425–30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21671542>
<https://www.aafp.org/afp/2011/0615/p1425.pdf>.
65. Lahner E, Annibale B. Pernicious anemia: New insights from a gastroenterological point of view. *World J Gastroenterol*. 2009;15(41):5121–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19891010>.
66. Fattizzo B, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemia: Causes and consequences. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;18(7):731–45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35702053>.
67. Wroblewska J, Wroblewski M, Dlugosz A, Pater L, Wroblewska W, Rizzo C, et al. Helicobacter pylori Infection and Anemia: The Potential Role of Vitamin C and Vitamin B(12). *Molecules*. 2026;31(9). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42123772>.
68. Kulasekararaj A, Cavenagh J, Dokal I, Foukaneli T, Gandhi S, Garg M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia: A British Society for Haematology Guideline. *British journal of haematology*. 2024;204(3):784–804. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38247114>.
69. Young NS. Aplastic anemia. *The New England journal of medicine*. 2018;379(17):1643–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30354958>.
70. Harrison CN, Barbui T, Bose P, Kiladjian JJ, Mascarenhas J, McMullin MF, et al. Polycythemia vera. *Nat Rev Dis Primers*. 2025;11(1):26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40246933>
<https://www.nature.com/articles/s41572-025-00608-3>.
71. Tremblay D, Kremyanskaya M, Mascarenhas J, Hoffman R. Diagnosis and Treatment of Polycythemia Vera: A Review. *JAMA*. 2025;333(2):153–60. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39556352>
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2826341>.
72. Babakanlou R, Verstovsek S, Pemmaraju N, Rojas-Hernandez CM. Secondary erythrocytosis. Expert review of hematology. 2023;16(4):245–51. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36927204>.
73. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *The American review of respiratory disease*. 1982;125(5):507–10. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7081807>.
74. Lee Y, Cheng SM, Hwang DY, Chiu YL, Chou YH. Polycythemia secondary to renal hemangioblastoma: A case report and literature review. *Int J Surg Pathol*. 2024;32(1):140–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37150964>.
75. White J, Petrella F, Ory J. Testosterone therapy and secondary erythrocytosis. *International journal of impotence research*. 2022;34(7):693–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34987178>
<https://www.nature.com/articles/s41443-021-00509-5>.
76. Liu J, Chin-Yee B, Ho J, Lazo-Langner A, Chin-Yee IH, Iansavitchene A, et al. Diagnosis, management, and outcomes of drug-induced erythrocytosis: A systematic review. *Blood Adv*. 2025;9(9):2108–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39913688>.
77. Chin-Yee B, Solh Z, Hsia C. Erythrocytosis induced by sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *CMAJ*. 2020;192(42):E1271. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33077524>
<https://www.cmaj.ca/content/cmaj/192/42/E1271.full.pdf>.
78. Chennapragada SS, Sharma S, Dadi N, Shi R, Mansour RP. Real-world Data of Leukopenia Evaluation as Seen in a Community Academic Center. *Journal of community hospital internal medicine perspectives*. 2023;13(6):126–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38596546>
<https://scholarlycommons.gbmc.org/jchimp/vol13/iss6/27/>.

79. Kaczorowska-Hac B, Maciejka-Kapuscinska L, Reszczynska I, Wisniewski J, Buchowiecki L, Kozłowska M, et al. [Prolonged leucopenia in asymptomatic children]. *Dev Period Med.* 2014;18(4):489–94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25874789>.
80. Chen Y, Miller H, Benlagha K, Byazrova MG, Filatov AV, Zhang Z, et al. A focus on the mechanisms of alteration in host lymphocyte level following severe fever with thrombocytopenia syndrome virus (SFTSV) infection. *J Inflamm Res.* 2025;18:13265–77. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41031180>
<https://www.dovepress.com/article/download/107266>.
81. Pattanaik S, Jain A, Ahluwalia J. Evolving role of pharmacogenetic biomarkers to predict drug-induced hematological disorders. *Therapeutic drug monitoring.* 2021;43(2):201–20. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33235023>.
82. Khalil MAM, Khalil MAU, Khan TFT, Tan J. Drug-induced hematological cytopenia in kidney transplantation and the challenges it poses for kidney transplant physicians. *J Transplant.* 2018;2018:9429265. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30155279>.
83. González-Granado LI, Dominguez-Pinilla N. Citopenias autoinmunes: tratamiento según el diagnóstico. *An Pediatr (Barc).* 2014;80(3):e79–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24094363>.
84. Mart G, Malkan UY, Buyukasik Y. Determination of etiology in patients admitted due to isolated leukopenia. *Medicine (Baltimore).* 2022;101(33):e30116. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35984149>.
85. Takami A, Uchino K. Discovering the hidden link: Hematological disorders caused by copper deficiency. *International journal of hematology.* 2025;122(3):358–67. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40653562>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12185-025-04036-7>.
86. Mank V, Azhar W, Brown K. Leukocytosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2026*.
87. Chabot-Richards DS, George TI. Leukocytosis. *International journal of laboratory hematology.* 2014;36(3):279–88. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24750674>
<http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1111/ijlh.12212/asset/ijlh12212.pdf?v=1&t=i9br04h4&s=edba974c-341cee56bd2135bea31f3612f143f57c>.
88. Riley LK, Rupert J. Evaluation of patients with leukocytosis. *Am Fam Physician.* 2015;92(11):1004–11. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26760415>
<https://www.aafp.org/afp/2015/1201/p1004.pdf>.
89. Hamad H, Mangla A. Lymphocytosis. *StatPearls. Treasure Island (FL)2026*.
90. Jagels MA, Hugli TE. Mechanisms and mediators of neutrophilic leukocytosis. *Immunopharmacology.* 1994;28(1):1–18. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7928299>.
91. Mintzer DM, Billet SN, Chmielewski L. Drug-induced hematologic syndromes. *Advances in hematology.* 2009;2009:495863. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19960059>.
92. George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program.* 2012;2012:475–84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233622>.
93. Benschop RJ, Rodriguez-Feuerhahn M, Schedlowski M. Catecholamine-induced leukocytosis: Early observations, current research, and future directions. *Brain, behavior, and immunity.* 1996;10(2):77–91. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8811932>.
94. González N, Nahmias J, Lee LX, Dolich M, Lekawa M, Kong A, et al. Leukocytosis and thrombocytosis after splenectomy: Expected finding, infection, or something else: a case report. *Journal of medical case reports.* 2024;18(1):499. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39415287>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s13256-024-04744-4.pdf>.
95. Schwabacher H. The laboratory diagnosis of pregnancy. *Postgrad Med J.* 1956;32(370):392–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13388997>.
96. Herishanu Y, Rogowski O, Polliack A, Marilus R. Leukocytosis in obese individuals: possible link in patients with unexplained persistent neutrophilia. *European journal of haematology.* 2006;76(6):516–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16696775>
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0609.2006.00658.x/abstract>.
97. Bain BJ. Diagnosis from the blood smear. *The New England journal of medicine.* 2005;353(5):498–507. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16079373.
98. Panakkal V, Matsumoto NP. Concurrent Howell-Jolly body-like inclusions, Barr bodies and Döhle bodies in an immunosuppressed patient with sepsis. *British journal of haematology.* 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42231039>.
99. Schofield KP, Stone PC, Beddall AC, Stuart J. Quantitative cytochemistry of the toxic granulation blood neutrophil. *British journal of haematology.* 1983;53(1):15–22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=6848117.
100. Lesesve JF, Thomas B, Broseus J, Bain BJ. Macropolyocytes: Severe stress time for neutrophils. *Morphologie.* 2020;104(346):214–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32409276>.
101. Stabler SP, Allen RH, Savage DG, Lindenbaum J. Clinical spectrum and diagnosis of cobalamin deficiency. *Blood.* 1990;76(5):871–81. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=2393714.

102. Colella R, Hollensead SC. Understanding and recognizing the Pelger-Huët anomaly. *Am J Clin Pathol*. 2012;137(3):358–66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22338047>.
103. Runkle JR, Penney SW. May-Hegglin anomaly. StatPearls. Treasure Island (FL) 2026.
104. Ng YJ, Lee JY, Foo C, Lee WK. Elective caesarean delivery in a patient with May-Hegglin anomaly: Its concerns and review of the literature. *Cureus*. 2025;17(6):e85549. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40630371>
https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/371082/20250708-277842-2rk18a.pdf.
105. Ronin VS. [Morphological changes in leukocytes]. *Lab Delo*. 1990(5):30–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1695968>.
106. Shimony S, Stahl M, Stone RM. Acute myeloid leukemia: 2023 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2023;98(3):502–26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36594187>.
107. Khoury JD, Solary E, Abla O, Akkari Y, Alaggio R, Apperley JF, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Myeloid and Histiocytic/Dendritic Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1703–19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732831>
<https://www.nature.com/articles/s41375-022-01613-1.pdf>.
108. Yoon JH, Lee S. Diagnostic and therapeutic advances in adults with acute lymphoblastic leukemia in the era of gene analysis and targeted immunotherapy. *Korean J Intern Med*. 2024;39(1):34–56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38225824>
<https://www.kjim.org/upload/kjim-2023-407.pdf>.
109. Jabbour E, Kantarjian H. Chronic myeloid leukemia: 2025 update on diagnosis, therapy, and monitoring. *Am J Hematol*. 2024;99(11):2191–212. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39093014>.
110. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2025 Uupdate on the epidemiology, Ppathogenesis, diagnosis, and therapy. *Am J Hematol*. 2025;100(3):450–80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39871707>.
111. Parikh SA, Hampel PJ, Roeker LE, Wang Y, Tsang M, Par-rondo R, et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: Mayo clinic systematic management and risk-adapted therapy for lymphoid malignancies (ly-SMART) Consensus Guidelines 2026. *Mayo Clin Proc*. 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42246910>.
112. Patel BA, Calvo KR, Reichard KK, Patnaik MM. Myelodysplastic syndromes in VEXAS. *Blood Adv*. 2026. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42284697>.
113. Tefferi A, Vannucchi AM, Barbui T. Essential thrombocythemia: 2024 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(4):697–718. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38269572>.
114. Stasi R. How to approach thrombocytopenia. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program*. 2012;2012:191–7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23233580>.
115. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*. 2011;117(16):4190–207. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21325604>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120452310?via%3Dihub>.
116. Campuzano-Maya G. Proof of an association between *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura in Latin America. *Helicobacter*. 2007;12(3):265–73. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17493008
117. Cheng YS, Kuang LP, Zhuang CL, Jiang JD, Shi M. Effects of cytotoxin-associated gene A (CagA) positive *Helicobacter pylori* infection on anti-platelet glycoprotein antibody producing B cells in patients with primary idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Pakistan journal of medical sciences*. 2015;31(1):121–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25878627>
<https://pjms.org.pk/index.php/pjms/article/download/18195/6310>.
118. Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia. *Blood*. 2017;129(21):2864–72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28416511>.
119. Reese JA, Li X, Hauben M, Aster RH, Bougie DW, Curtis BR, et al. Identifying drugs that cause acute thrombocytopenia: An analysis using 3 distinct methods. *Blood*. 2010;116(12):2127–33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530792>.
120. Alqeeq BF, Ayyad M, Albandak M, Almadhoun WJ, Kullab M, Ghabayen AW, et al. The clinical significance of thrombocytopenia in sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *BMC anesthesiology*. 2025;25(1):327. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40597659>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12871-025-03188-7.pdf>.
121. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2020;46(1):89–95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31443111>
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0039-1694995.pdf>.
122. Marchionatti A, Parisi MM. Anemia and thrombocytopenia in people living with HIV/AIDS: A narrative literature review. *Int Health*. 2021;13(2):98–109. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32623456>.
123. Liebman HA. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of He-*

- matology Education Program. 2008;212-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19074085>.
124. **Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al.** Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18433919>.
 125. **Rasizadeh R, Ebrahimi F, Zamani Kermanshahi A, Daei Sorkhabi A, Sarkesh A, Sadri Nahand J, et al.** Viruses and thrombocytopenia. *Heliyon.* 2024;10(6):e27844. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38524607>.
 126. **Ono R, Kitagawa I.** SARS-CoV-2 infection-induced immune thrombocytopenia: A systematic review of current reports. *Annals of hematology.* 2024;103(10):3921-39. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38652242>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s00277-024-05765-1>.
 127. **Khazali AS, Hadrawi WH, Ibrahim F, Othman S, Nor Rashid N.** Thrombocytopenia in dengue infection: Mechanisms and a potential application. *Expert reviews in molecular medicine.* 2024;26:e26. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39397710>
<https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/E7CF2A05E263413F71587B8BCA881844/S1462399424000188a.pdf/div-class-title-thrombocytopenia-in-dengue-infection-mechanisms-and-a-potential-application-div.pdf>.
 128. **Achame MS, Gedefie A, Debash H, Tesfaye A, Tiruneh KT, Kassaw AB.** Prevalence of thrombocytopenia among patients with malaria in Ethiopia: A systematic review and metanalysis. *Malaria journal.* 2025;24(1):61. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39994667>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s12936-025-05296-8.pdf>.
 129. **Garg P, Gupta N.** Thrombocytopenia in pregnancy: A narrative review. *Indian journal of hematology & blood transfusion : an official journal of Indian Society of Hematology and Blood Transfusion.* 2026;42(4):1121-34. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/42333167>
<https://link.springer.com/article/10.1007/s12288-025-02246-x>.
 130. **Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgaris M.** Lupus thrombocytopenia: Clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(9):1366-9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16100344>.
 131. **Silczuk A, Habrat B.** Alcohol-induced thrombocytopenia: Current review. *Alcohol.* 2020;86:9-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32330589>.
 132. **Tefferi A, Gangat N, Loscocco GG, Guglielmelli P, Szuber N, Pardanani A, et al.** Essential Thrombocythemia: A Review. *JAMA.* 2025;333(8):701-14. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39869325>
<https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2829595>.
 133. **Syed NN, Usman M, Khurshid M.** Thrombocytosis: Age dependent aetiology and analysis of platelet indices for differential diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol.* 2007;50(3):628-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17883167>.
 134. **Schafer AI.** Thrombocytosis and thrombocythemia. *Blood Rev.* 2001;15(4):159-66. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11792116>.
 135. **Harrison CN, Bareford D, Butt N, Campbell P, Conneally E, Drummond M, et al.** Guideline for investigation and management of adults and children presenting with a thrombocytosis. *British journal of haematology.* 2010;149(3):352-75. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331456>.
 136. **Kuipers RS, Kok L, Virmani R, Tefferi A.** Essential thrombocytosis: Diagnosis, differential diagnosis, complications and treatment considerations of relevance for a cardiologist. *Neth Heart J.* 2023;31(10):371-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36757576>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12471-023-01757-4.pdf>.
 137. **Campuzano-Maya G.** Resistencia a la aspirina: un problema latente de alto riesgo. *Medicina & Laboratorio.* 2016;22(1-2):13-54. https://www.researchgate.net/publication/338001605_Resistencia_a_la_aspirina_un_problema_latente_de_alto_riesgo/link/63a4aa6f03aad5368e30e21e/download?tp=eyJjb250ZXh0Ljp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGF-nZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19.
 138. **Scharf RE.** Drugs that affect platelet function. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* 2012;38(8):865-83. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23111864>
<https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0032-1328881>.
 139. **Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 1 de 2: escenario de acción, farmacología, aplicación clínica y limitaciones. *Medicina & Laboratorio.* 2017;22(1-2):13-44. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2017/myl171-2b.pdf>.
 140. **Campuzano-Maya G.** Inhibidores del receptor plaquetario P2Y₁₂. Parte 2 de 2: etiología, diagnóstico y manejo de la resistencia *Medicina & Laboratorio.* 2017;23(3-4):113-48. <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2017/myl173-4b.pdf>.
 141. **Deana R, Turetta L, Donella-Deana A, Dona M, Brunati AM, De Michiel L, et al.** Green tea epigallocatechin-3-gallate inhibits platelet signalling pathways triggered by both proteolytic and non-proteolytic agonists. *Thromb Haemost.* 2003;89(5):866-74. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719785>.
 142. **Liatsos GD, Moulakakis A, Ketikoglou I, Klonari S.** Possible green tea-induced thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Health Syst Pharm.* 2010;67(7):531-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20237380>.
 143. **Moroi MK, Loloi J, Songdej N.** Cranberry supplementation as a cause of major intraoperative bleeding during vascular surgery due to aspirin-like platelet inhibition. *Blood Coagul*

- Fibrinolysis. 2020;31(6):402-4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32398461>.
144. **Morales-Betancur L, Campuzano-Maya G.** Sangrado intraoperatorio por consumo de arandanos rojos (*Vaccinium macrocarpon*). 2021;35(6):1103-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34391604>
 145. **Rubin R.** Effect of ethanol on platelet function. Alcohol Clin Exp Res. 1999;23(6):1114-8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10397300>.
 146. **Iba T, Levy JH, Maier CL, Helms J, Umemura Y, Moore H, et al.** Updated definition and scoring of disseminated intravascular coagulation in 2025: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation. J Thromb Haemost. 2025;23(7):2356-62. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40216223>.
 147. **Tripodi A, Mannucci PM.** The coagulopathy of chronic liver disease. The New England journal of medicine. 2011;365(2):147-56. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21751907>.
 148. **Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al.** International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost. 2006;4(2):295-306. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16420554>.
 149. **Kotalczyk A, Lip GY, Calkins H.** The 2020 ESC Guidelines on the diagnosis and management of atrial fibrillation. Arrhythm Electrophysiol Rev. 2021;10(2):65-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34401177>
https://assets.radcliffecardiology.com/s3fs-public/article-pdf/2021-07/AER-10_2_065-7.pdf.
 150. **Tiede A, Collins P, Knoebl P, Teitel J, Kessler C, Shima M, et al.** International recommendations on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. Haematologica. 2020;105(7):1791-801. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32381574>
<https://haematologica.org/article/download/9931/71602>.
 151. **Langer AL, Connell NT.** Acquired von Willebrand syndrome. Hematology/oncology clinics of North America. 2021;35(6):1103-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34391604>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0889858821000848?via%3Dihub>.
 152. **Khan I, Chow M, Chandra S, Hiatt M.** A Case Report of Congenital Afibrinogenemia and Literature Review of Management of Post-circumcision Bleeding. Cureus. 2023;15(3):e36459. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36950719>
https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/145065/20230321-21774-1q9omzu.pdf.
 153. **Andersen LS, Maeng CV, Rognvaldsson S, Long TE, Brieghel C, Hermansen E, et al.** Revised criteria for light chain MGUS enhance diagnostic accuracy and risk stratification. Blood Cancer J. 2026;16(1). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41912495>
<https://www.nature.com/articles/s41408-026-01478-y.pdf>.
 154. **Gertz MA.** Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2024 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol. 2024;99(2):309-24. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38095141>.
 155. **Adams D, Ando Y, Beirao JM, Coelho T, Gertz MA, Gillmore JD, et al.** Expert consensus recommendations to improve diagnosis of ATTR amyloidosis with polyneuropathy. J Neurol. 2021;268(6):2109-22. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31907599>
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00415-019-09688-0.pdf>.
 156. **Perez Rogers A, Estes M.** Hyperviscosity syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL)2026.
 157. **Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Gangat N, Ketterling RP, Pardanani A, et al.** MIPSS70+ Version 2.0: Mutation and karyotype-enhanced International Prognostic Scoring System for primary myelofibrosis. J Clin Oncol. 2018;36(17):1769-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29708808>.
 158. **Mesa RA, Verstovsek S, Cervantes F, Barosi G, Reilly JT, Dupriez B, et al.** Primary myelofibrosis (PMF), post polycythemia vera myelofibrosis (post-PV MF), post essential thrombocythemia myelofibrosis (post-ET MF), blast phase PMF (PMF-BP): Consensus on terminology by the international working group for myelofibrosis research and treatment (IWG-MRT). Leuk Res. 2007;31(6):737-40. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210175>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0145212606004693?via%3Dihub>.
 159. **Marsh JC, Kulasekararaj AG.** Management of the refractory aplastic anemia patient: What are the options? Hematology / the Education Program of the American Society of Hematology American Society of Hematology Education Program. 2013;2013:87-94. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24319168>.
 160. **Jafri MA, Cohen JV, Much MA, Petrylak DP, Podoltsev NA.** A patient with pancytopenia, intractable epistaxis, and metastatic prostate cancer: How correct diagnosis of primary hyperfibrinolysis helps to stop the bleeding. Clinical genitourinary cancer. 2016;14(5):e545-e8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27320762>.
 161. **D'Angelo G, Hotz AM.** Myelophthisis in breast cancer. Am J Hematol. 2011;86(1):70-1. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21181955>.
 162. **Mathew P, Fleming D, Adegboyega PA.** Myelophthisis as a solitary manifestation of failure from rectal carcinoma. A Batson phenomenon? Archives of pathology & laboratory medicine. 2000;124(8):1228-30. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10923090>
<https://aplm.kglmeridian.com/view/journals/arpa/124/8/article-p1228.xml>.
 163. **Mert A, Bilir M, Tabak F, Ozaras R, Ozturk R, Senturk H, et**

- al. Miliary tuberculosis: Clinical manifestations, diagnosis and outcome in 38 adults. *Respirology*. 2001;6(3):217-24. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11555380>.
164. **Gangat N, Tefferi A.** Myelofibrosis biology and contemporary management. *British journal of haematology*. 2020;191(2):152-70. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32196650>.
 165. **Franco V, Florena AM, Iannitto E.** Splenic marginal zone lymphoma. *Blood*. 2003;101(7):2464-72. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12446449>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120511269?via%3Dihub>.
 166. **Killeen RB, Fernandez R.** Asplenia. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2026.
 167. **Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR.** Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011;378(9785):86-97. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21474172>.
 168. **Ram S, Lewis LA, Rice PA.** Infections of people with complement deficiencies and patients who have undergone splenectomy. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(4):740-80. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930072>.
 169. **William BM, Corazza GR.** Hyposplenism: A comprehensive review. Part I: Basic concepts and causes. *Hematology*. 2007;12(1):1-13. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17364987>.
 170. **William BM, Thawani N, Sae-Tia S, Corazza GR.** Hyposplenism: A comprehensive review. Part II: clinical manifestations, diagnosis, and management. *Hematology*. 2007;12(2):89-98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17454188>.
 171. **Raval N, Shah N, Vani SN.** Tropical splenomegaly syndrome. *Indian J Pediatr*. 1991;58(5):679-81. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1813414>
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF02820190>.
 172. **Attygalle AD, Chan JKC, Coupland SE, Du MQ, Ferry JA, Jong D, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of mature lymphoid and stromal tumors - an overview and update. *Leukemia & lymphoma*. 2024;65(4):413-29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38189838>.
 173. **Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IBO, Berti E, et al.** The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. *Leukemia*. 2022;36(7):1720-48. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35732829>
<https://www.nature.com/articles/s41375-022-01620-2.pdf>.
 174. **Campo E, Jaffe ES, Cook JR, Quintanilla-Martinez L, Swerdlow SH, Anderson KC, et al.** The International Consensus Classification of Mature Lymphoid Neoplasms: A report from the Clinical Advisory Committee. *Blood*. 2022;140(11):1229-53. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35653592>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497122007339?via%3Dihub>.
 175. **Ansell SM.** Hodgkin lymphoma: 2025 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2024;99(12):2367-78. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39239794>.
 176. **Fornecker LM, Lazarovici J, Aurer I, Casasnovas RO, Gac AC, Bonnet C, et al.** Brentuximab vedotin plus AVD for first-line treatment of early-stage unfavorable Hodgkin lymphoma (BREACH): A multicenter, open-label, randomized, phase II trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):327-35. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35867960>
<https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/299780/1/Brentuximab%20Vedotin%20Plus%20AVD.pdf>.
 177. **Masnikosa R, Cvetkovic Z, Piric D.** Tumor biology hides novel therapeutic approaches to diffuse large B-cell lymphoma: A narrative review. *International journal of molecular sciences*. 2024;25(21). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39518937>.
 178. **Kridel R.** Follicular lymphoma: Contemporary clinical management with a focus on recent therapeutic advances. *Korean J Intern Med*. 2025;40(3):371-93. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39987895>
<https://www.kjim.org/upload/kjim-2024-279.pdf>.
 179. **López C, Silkenstedt E, Dreyling M, Bea S.** Biological and clinical determinants shaping heterogeneity in mantle cell lymphoma. *Blood Adv*. 2024;8(14):3652-64. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38748869>.
 180. **Shafagati N, Paul S, Rozati S, Sterling CH.** Antibody-Based Therapies for Peripheral T-Cell Lymphoma. *Cancers (Basel)*. 2024;16(20). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39456582>.
 181. **Gaddey HL, Riegel AM.** Unexplained Lymphadenopathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2016;94(11):896-903. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27929264>
<https://www.aafp.org/afp/2016/1201/p896.pdf>.
 182. **Freeman AM, Matto P.** Lymphadenopathy. *StatPearls*. Treasure Island (FL)2026.
 183. **Masuoka S, Hiyama T, Ishiguro T, Saida T, Kano S, Miyazaki O, et al.** Practical imaging approach to determining the cause of nonneoplastic lymphadenopathy. *Radiographics*. 2025;45(11):e240147. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41037459>.
 184. **Brown JR, Skarin AT.** Clinical mimics of lymphoma. *The oncologist*. 2004;9(4):406-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15266094>.
 185. **Walker CW, Hulsey B, Pompa M.** Evaluating lymphadenopathy. *JAAPA : official journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2025;38(6):20-7. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40358102>.
 186. **Heitman B, Irizarry A.** Infectious disease causes of lymphadenopathy: Localized versus diffuse. *Lippincotts Prim*

- Care Pract. 1999;3(1):19-38. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10214200>.
187. Deb A, Fernandez V, Kilinc E, Bahmad HF, Camps NS, Sriganeshan V, et al. Kikuchi-Fujimoto Disease: A Case Series and Review of the Literature. *Diseases*. 2024;12(11). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39589945>.
 188. Laczko D, Pillai V, Frank D, Brandstadter JD, Fajgenbaum DC. How I diagnose Castleman disease. *Am J Clin Pathol*. 2026;165(3). <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/41802815>.
 189. van Rhee F, Oksenhendler E, Skralovic G, Voorhees P, Lim M, Dispenzieri A, et al. International evidence-based consensus diagnostic and treatment guidelines for unicentric Castleman disease. *Blood Adv*. 2020;4(23):6039-50. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33284946>.
 190. Magableh HM, Jaber HD, Magableh AM, Alrabiah MA, Dahhan AF, Azzam AZ, et al. Rosai-Dorfman disease: Case series and literature review. *Cureus*. 2023;15(2):e35193. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36960255>
https://assets.cureus.com/uploads/case_report/pdf/137361/20230322-18212-1ntww3r.pdf.
 191. Abba O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-DeStombes disease. *Blood*. 2018;131(26):2877-90. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120321145?via%3Dihub>.



"Cazador nocturno": El *chordeiles minor* es un ave migratoria que llega a Colombia huyendo del frío del norte del continente americano. El fotógrafo Guillermo Ossa captó a esta ave cazando insectos en medio de una noche lluviosa. "Premio Guillermo Ossa/Sony World Photography", 2019.

