

Pancitopenia: Enfoque diagnóstico. Revisión de la literatura.

Pancytopenia: Diagnostic approach. Literature review.

Natalia Morales-Quintero^{1,a}, Lina María Martínez-Sánchez^{2,a}

1. Estudiante de Medicina.
 2. Bacterióloga, Especialista en Hematología, Magister en Educación, Profesora Escuela de Ciencias de la Salud, Facultad de Medicina.
- a. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Natalia Morales Quintero
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1658-3437>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia)
E-mail: natymq3096@hotmail.com

CONFLICTO DE INTERESES

Las autoras del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 06 de diciembre de 2023.

ACEPTADO: 02 de febrero de 2024 de 2023.

RESUMEN

La pancitopenia es una alteración hematológica que puede poner en peligro la vida del paciente en muchas ocasiones. Su diagnóstico supone un desafío para el médico tratante dada su amplia posibilidad de etiologías. El objetivo es hacer un acercamiento en el abordaje diagnóstico de un paciente con pancitopenia. La búsqueda de información se realizó en las bases de datos: PubMed, Google académico, Clinical Key y Medline, utilizando descriptores en español e inglés. En la práctica clínica se ha visto la importancia de saber abordar correctamente a los pacientes con pancitopenia e identificar la causa subyacente, ya que un gran número de pacientes cursan con una etiología reversible y el diagnóstico oportuno puede salvar su vida.

Palabras clave: Pancitopenia, anemia aplásica, exámen de la médula ósea.

ABSTRACT

Pancytopenia is a hematological disorder that can endanger the life of the patient on many occasions. Its diagnosis represents a challenge for the treating physician given its wide possibility of etiologies. The objective is to make an approach in the diagnostic methodology of a patient with pancytopenia. The information search was carried out in the databases: PubMed, Academic Google, Clinical Key and Medline, using descriptors in Spanish and English. In clinical practice, the importance of knowing how to correctly approach patients with pancytopenia and identify the underlying cause has been seen, since a large number of patients present with a reversible etiology and timely diagnosis can save their lives.

Key words: Pancytopenia, anemia, aplastic, bone marrow examination.

Morales-Quintero N, Martínez-Sánchez LM. Pancitopenia: Enfoque diagnóstico. Revisión de la literatura. *Salutem Scientia Spiritus* 2024; 10(1):50-56.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

La disminución de las tres líneas celulares de la sangre se conoce como pancitopenia, esta conduce a la presentación de anemia, trombocitopenia y leucopenia, las cuales son responsables de las diversas manifestaciones que puede tener un paciente con esta condición, aunque también, puede cursar de forma asintomática, por lo que su diagnóstico puede ser incidental.¹⁻⁷

Los principales síntomas de una pancitopenia están relacionados con la anemia y la trombocitopenia, estos son fatiga, edema, sangrado mucocutáneo, hemorragias petequiales, epistaxis, hematuria, entre otros. Por otro lado, los síntomas generados por la leucopenia son poco comunes, sin embargo, son una afección potencialmente mortal durante el curso de la enfermedad, entre estos se encuentran, la predisposición a infecciones por microorganismos comensales del tracto gastrointestinal, de la piel e infecciones de tejidos blandos que muestran respuesta incompleta a los antibióticos.⁸

La pancitopenia es un signo de una enfermedad que precisa ser diagnosticada y no debe ser considerada una enfermedad en sí, entre sus diversas causas se encuentran la toxicidad medular por tratamientos, procesos tumorales o autoinmunes, las infecciones virales entre las que destacan el virus de la inmunodeficiencia humana, parvovirus B19, citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr. Es importante llegar al diagnóstico definitivo tan pronto como sea posible ya que el pronóstico y el tratamiento de la pancitopenia dependen de la causa.^{9,10}

Por otro lado, la pancitopenia se clasifica en central o periférica, el primer caso se refiere a la disminución de células hematopoyéticas en médula ósea, y el segundo si existe una destrucción o secuestro celular.⁹ El método diagnóstico más utilizado para determinar la causa de la pancitopenia en los pacientes es el aspirado de médula ósea (MO), este permite detectar lesiones focales, determinar patrones de distribución de infiltrados anormales y evaluar la arquitectura de la MO.^{8,11}

El tratamiento y pronóstico del paciente estará determinado por la patología subyacente, es crucial encontrar cuál es la causa de la pancitopenia para poder implementar a tiempo el tratamiento para el paciente. Cabe resaltar que debido a los múltiples diagnósticos diferenciales es necesario tener en cuenta los factores ambientales que puede sugerir o limitar las posibles etiologías para acelerar el diagnóstico, por esta razón la correlación clínica al estudiar un paciente con pancitopenia es de suma importancia.^{10,11}

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de las patologías que causan pancitopenia varían de acuerdo con diferencias genéticas y distribución geográfica.^{11,12}

El pico de incidencia de esta patología en adultos se presenta en la tercera y cuarta década de la vida, mientras que en niños se presenta una incidencia máxima entre los 11 y 20 años de edad.^{13,14}

Las causas más comunes de pancitopenia en el examen de la médula ósea son aplasia medular 29,05%, anemia megaloblástica 23,64%, neoplasias hematológicas 21,62% e hiperplasia eritroide 19,6%⁸. Siendo más común encontrar en personas adultas síndromes mielodisplásicos y mieloma múltiple, a diferencia de los niños donde se encuentra con mayor frecuencia pancitopenia asociada a leucemia aguda e infecciones por parvovirus B19.¹⁵

La incidencia de citopenia grave que requiere apoyo transfusional en patologías de la médula ósea es alta, encontrándose una diferencia significativa entre los pacientes que tienen una enfermedad hematológica primaria y los que tienen causas secundarias de citopenias.³

CAUSAS DE PANCITOPENIA

Las múltiples causas de pancitopenia van desde la supresión transitoria hasta neoplasias, deficiencias nutricionales y enfermedades inflamatorias. Fisiopatológicamente puede deberse a hematopoyesis ineficaz, disminución en la maduración, infiltración de la médula ósea, secuestro periférico y destrucción (Tabla 1).^{3,16}

La gravedad de los signos y síntomas clínicos puede variar según la gravedad de la citopenia. La neutropenia está definida como neutropenia leve (1000-1500/mm³), neutropenia moderada (500-1000/mm³) y neutropenia grave (<500/mm³) según recuento absoluto de neutrófilos. Trombocitopenia se clasifica como trombocitopenia leve (100.000-150.000/mm³), trombocitopenia moderada (50.000-100.000/mm³) y severa (<50.000/mm³) según recuento de plaquetas.³

DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN

Mielofibrosis

La mielofibrosis es una neoplasia mieloproliferativa, la cual se clasifica en primaria o secundaria, dependiendo si esta se desarrolla por sí sola o como resultado de otra enfermedad de la médula ósea (policitemia vera o trombocitemia especial) respectivamente.¹⁷

El sello distintivo de la mielofibrosis está dado por la alteración del tallo hematopoyético con proliferación clonal de megacariocitos y granulocitos anormales. Los megacariocitos, histiocitos y monocitos clonales liberan citoquinas inflamatorias generando un depósito reactivo de tejido fibroblástico policlonal en MO y hematopoyesis extramedular.^{1,17-19} Se presenta generalmente con pancitopenia, fatiga extrema y agrandamiento del bazo e hígado por hematopoyesis extramedular.^{1,20} A nivel bioquímico se da

principalmente un incremento de lactato deshidrogenasa, ácido úrico y vitamina B12. Adicionalmente, en el frotis sanguíneo se encuentran los hallazgos característicos de una hematopoyesis extramedular (dacriocitos, mielocitos, promielocitos y eritrocitos nucleados) y anemia normocítica normocromica.^{1,21,22} Estos pacientes mueren principalmente por falla de MO, progreso de mielofibrosis a leucemia mieloide aguda o eventos trombohemorrágicos e infecciones y el promedio de vida posterior al diagnóstico es de tres a cinco años.^{19,23}

Anemia aplásica

La anemia aplásica es un síndrome caracterizado por presentar aplasia o hipoplasia de la médula ósea, como resultado del reemplazo del tejido hematopoyético por tejido adiposo, en ausencia de infiltrado anormal y sin aumento de la reticulina en la médula ósea, y una disminución de al menos dos de las tres líneas celulares.²⁴⁻²⁶

Existen tres mecanismos por los cuales se puede desarrollar dicha patología. Primero, la lesión directa sobre la médula ósea dada por el uso de medicamentos o de forma iatrogénica como en la radioterapia o quimioterapia. Segundo, destrucción de las células madre hematopoyéticas por una desregulación en el sistema inmune, donde las células T citotóxicas activan la apoptosis e incrementan la producción de factor de necrosis tumoral alfa e interferón gama. Y tercero, falla de la médula ósea que puede ser de carácter hereditario o adquirido.^{24,27}

La mayoría de los casos de anemia aplásica se consideran idiopáticos dado que no existe una causa clara. Sin embargo, existen diversos agentes etiológicos como lo son los fármacos, tóxicos, virus y algunas enfermedades hematológicas malignas y no malignas.^{24,28} La evaluación comienza con un recuento de reticulocitos que está disminuido y a veces totalmente ausente, en el extendido de sangre periférica se pueden observar glóbulos rojos macrocíticos.¹ El diagnóstico se establece mediante un aspirado o biopsia de médula ósea que muestren una celularidad reducida con ausencia de fibrosis y células malignas. Para confirmar el diagnóstico, se debe evaluar, además de fármacos e infecciones, el síndrome mielodisplásico y excluir la ausencia o coexistencia de hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), ya que el tratamiento de estos últimos trastornos puede ser diferente.¹

Síndrome mielodisplásico

Es un conjunto de alteraciones clonales de la célula madre hematopoyética, que lleva a una hematopoyesis ineficaz, con displasia en la médula ósea, pancitopenia en sangre periférica y posibilidad de evolucionar a leucemia mieloide aguda.^{4,29-31} El comportamiento clínico es heterogéneo, dado que la supervivencia en algunos pacientes puede compararse a la esperada para su edad, mientras que en otras ocasiones los pacientes fallecen a los pocos meses

Tabla 1. Causas de pancitopenia.¹

Causas	Patologías
Disminución en la producción	<ul style="list-style-type: none"> Anemia aplásica. Infiltración de la médula ósea. Deficiencias nutricionales. Síndrome mielodisplásico.
Destrucción periférica	<ul style="list-style-type: none"> Secuestro esplénico. Hemólisis autoinmune.
Disminución en la producción y destrucción periférica	<ul style="list-style-type: none"> Hemoglobinuria paroxística nocturna. Drogas. Leucemia. Linfohistiocitosis. Infecciones. Transfusión asociada a enfermedad injerto contra huésped.

del diagnóstico, generalmente asociado a una falla medular.^{32,33}

Deficiencias nutricionales

La anemia megaloblástica, por déficit de vitamina B12, es una de las causas más importantes de pancitopenia en los países en vías de desarrollo. Es una de las deficiencias nutricionales más comunes, y su etiología se relaciona con nutrición inadecuada y enfermedades crónicas del intestino.^{3,7}

DESTRUCCIÓN PERIFÉRICA

Hemólisis autoinmune

El lupus eritematoso sistémico (LES) puede presentarse con pancitopenia cuando las tres líneas celulares están afectadas. La pancitopenia en el LES podría deberse a medicamentos, infecciones, esplenomegalia o mielofibrosis autoinmune. La mayoría de los pacientes con LES y pancitopenia necesitan una biopsia de médula ósea para descartar otras causas. Los pacientes con enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, psoriasis, LES, tienen mayor riesgo de trastornos linfoproliferativos y es importante excluir neoplasias malignas subyacentes como el linfoma al evaluar los pacientes.¹

DISMINUCIÓN EN LA PRODUCCIÓN Y DESTRUCCIÓN PERIFÉRICA

Drogas

Una gran variedad de medicamentos pueden causar anemia aplásica. Como, fármacos quimioterápicos, AINES, antiépilépticos,

esteroides y antibióticos como el cloranfenicol. El mecanismo de la aplasia se genera por el efecto tóxico sobre las células tronco hematopoyéticas o por mecanismos autoinmunes.^{1,34} La pancitopenia causada por fármacos es casi siempre reversible una vez retirado el fármaco causante.⁴

El abuso de alcohol puede afectar las tres líneas celulares sanguíneas, causando toxicidad directa en la médula ósea. El consumo excesivo de alcohol también puede aumentar la absorción de hierro del tracto gastrointestinal que conduce a una sobrecarga y a su vez contribuir con la hepatitis y la cirrosis.¹

El metotrexato es un medicamento utilizado para el tratamiento de diferentes patologías como la artritis reumatoide, psoriasis y algunos tipos de tumores. Este cursa en un 2% a 4% con alteraciones hematológicas, incluyendo la pancitopenia.³⁴

El uso prolongado de vancomicina se ha asociado con algunos casos de neutropenia y trombocitopenia, con una frecuencia que puede oscilar entre 2% a 12%.^{35,36}

Virus

La pancitopenia causada por virus suele ser reversible al resolver la infección y transitoria. Aunque cuando el agente causal es la hepatitis es menos probable que resuelva de forma espontánea. Por otro lado, la leishmaniasis y la tuberculosis es raro que produzcan una supresión crónica de la médula ósea.¹ Los principales agentes infecciosos que deben ser evaluados cuando se sospecha una infección viral en un paciente con pancitopenia son la hepatitis A, B y C, citomegalovirus, virus del Epstein-Barr, virus de la inmunodeficiencia humana, virus herpes 6 y parvovirus B18.¹

Se han descrito cuatro mecanismos por los cuales un virus puede dar origen a una pancitopenia como resultado de la aplasia de MO que produce. El primer mecanismo se debe a cambios en la expresión de factores intracelulares que afectan las células del huésped al interrumpir su traducción. El segundo de ellos está dado por el reconocimiento del patógeno a través de la activación de diferentes receptores de reconocimiento de patrones (PRR) y cambios en la expresión del receptor de quimiocinas que tiene como fin último inducir la apoptosis. El tercero de ellos es dado por insuficiencia de las células hematopoyéticas como resultado a una sobreproducción de citocinas inflamatorias. Por último, el cuarto mecanismo, las células estromales juegan un papel determinante en las señales de inducción de la hematopoyesis.³⁷

DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico de pancitopenia es esencial tener un buen examen físico, una historia clínica detallada, hemogramas completos con recuento de reticulocitos y el frotis de sangre periférica. Sin

embargo, a pesar de que estos datos pueden guiar al profesional en cuanto a la etiología de la pancitopenia, el examen de la médula ósea será la clave para determinar con certeza su etiología, dado que permite una excelente visualización de la morfología y enumeración de las células (Figura 1).³⁸⁻⁴⁰

En relación con la historia clínica y examen físico, es importante cuestionar la edad del paciente, dado que cuando se presenta a edades tempranas puede sugerir como etiología causal una falla de médula ósea y síndrome de Evans. Adicionalmente, conocer la duración de los síntomas nos guía en relación con la severidad e indagar sobre su historia nutricional puede ser clave ya que se puede ver relacionado con la anemia megaloblástica o anorexia nerviosa.^{41,42}

En el examen físico, ciertos hallazgos pueden orientar más hacia ciertas patologías como la sudoración nocturna que hace pensar en un desorden linfoproliferativo, el dolor en el hueso que puede indicar una leucemia aguda o mieloma, la ictericia que guía más hacia un proceso infeccioso causado por el virus de la hepatitis, la estomatitis o queilosis que puede indicar una deficiencia de vitamina B12, la esplenomegalia y hepatomegalia que se observa principalmente en los pacientes con anemia megaloblástica, seguido por leucemia y malaria.^{41,43}

Otros hallazgos clínicos que se presentan generalmente en los pacientes con aplasia medular o leucemia son la sepsis asociado a neutropenia profunda con trombocitopenia y sangrado. A diferencia de los pacientes que presentan diarrea, glositis y parestesias, cuyo diagnóstico más probable es una anemia megaloblástica.³⁸

En relación con los estudios de laboratorio, es importante saber que el aspirado de médula es un método diagnóstico muy importante en el estudio de un paciente con pancitopenia, ya que es rápido y confiable y cumple un papel muy importante en el estudio de anomalías hematológicas observadas en el frotis de sangre periférica, la evaluación de procesos de enfermedades infecciosas como la fiebre de origen desconocido, el estudio de enfermedades de almacenamiento metabólico y la evaluación de tumores primarios o metastásicos a médula ósea.⁴⁴⁻⁴⁶

En casos de pancitopenia, el diagnóstico se realiza por medio del aspirado de médula ósea, biopsia de médula ósea e inmunofenotipado en el 83,4% de los casos.¹⁰ Cabe resaltar, que la recomendación es realizar aspirado de médula ósea y biopsia trefina, ya que la biopsia proporciona un índice de celularidad más confiable y puede mostrar infiltración de la médula ósea, fibrosis y granulomas, por tanto, es muy valioso en el diagnóstico de anemia aplásica y mielofibrosis. Mientras que el frotis de la aspiración es muy bueno para ver los detalles morfológicos de las células y es esencial para el diagnóstico de anemia aplásica, leucemia subleucémica y neoplasia linfóide.^{47,48}

Pancitopenia: Enfoque diagnóstico

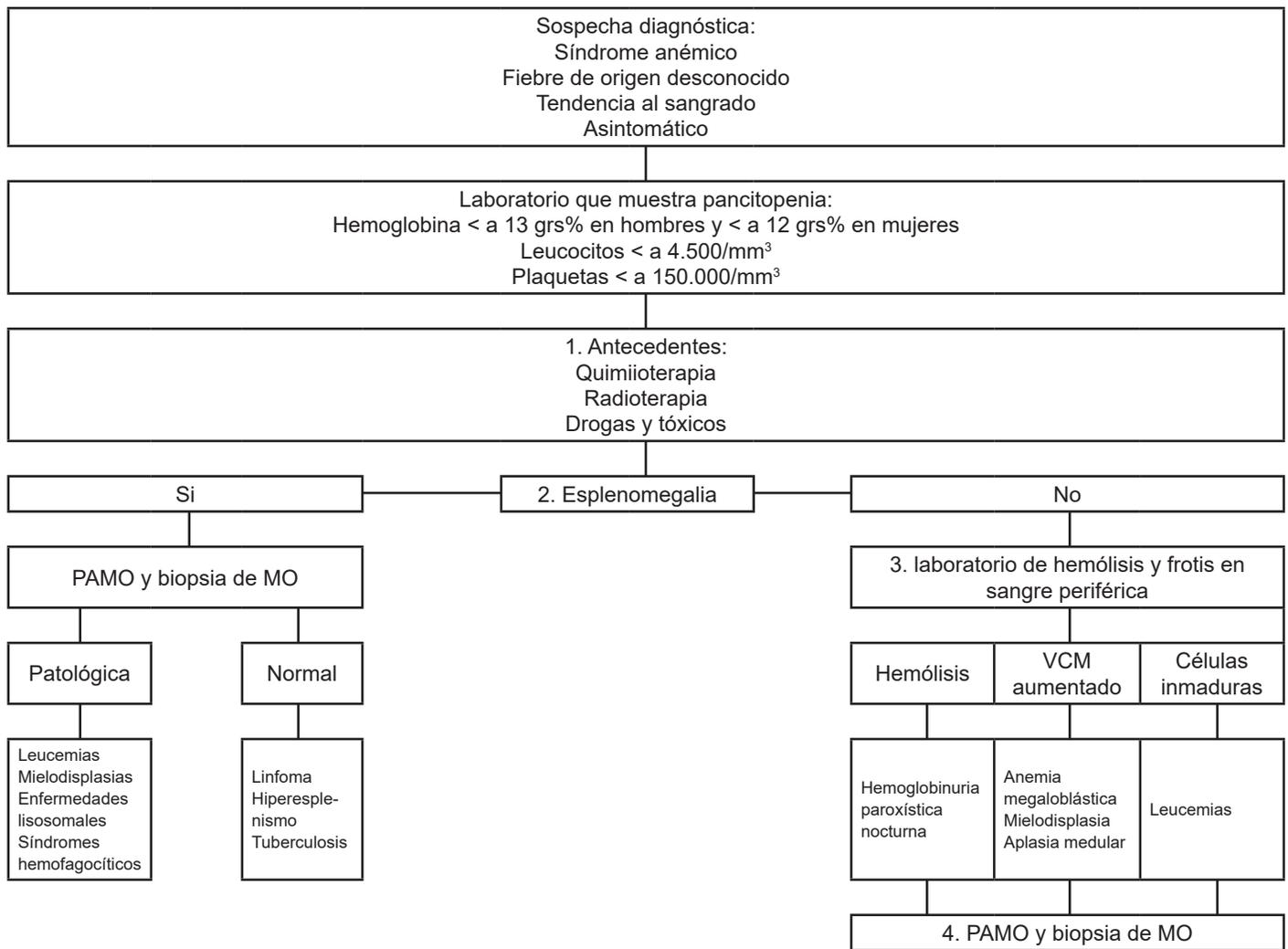


Figura 1. Algoritmo diagnóstico. Tomado y adaptado de: Drelichman G, Elena G, Fernández N, Milovic V, Ramos A, Rossi BM. Fallo medular. En: Sociedad argentina de hematología. Guía de práctica clínica de síndrome de fallo medular. 2012. Disponible en: http://sah.org.ar/docs/363-394.8.SAH_GUIA2012_FalloMedular.pdf

El recuento absoluto de reticulocitos puede ser muy útil en la evaluación inicial de la pancitopenia. Dado que al ser un marcador de la producción de eritrocitos permite diferenciar las anemias hipoproliferativas de las hiperproliferativas. Los valores normales del recuento de reticulocitos es 0,5% a 2,5% y del recuento absoluto es de $50-100 \times 10^9/L$.⁴⁹ A los pacientes que presentan valores muy bajos $<25 \times 10^9/L$ o valores muy altos $>100 \times 10^9/L$ se les debe realizar aspirado de medula ósea excepto si se sospecha que se debe a sepsis o malaria.^{39,41}

En la anemia aplásica es típico observar una hipocelularidad marcada con la reducción de las tres líneas celulares y una linfocitosis relativa.⁵⁰ Sin embargo, el recuento de células sanguíneas periféricas no son una buena herramienta para discriminar entre patologías benignas o malignas causantes de pancitopenia.² En el frotis sanguíneo de pacientes con leucemias agudas se evidencian en su mayoría células blásticas, mientras que los neutrófilos hipogranulados a menudo indican síndrome mielodisplásico. Adicionalmente, los glóbulos rojos con núcleo en el frotis de sangre periférica sugieren proceso infiltrante de la medula, mientras que las anomalías morfológicas de estos con niveles bajos de vitamina B y folato o pacientes pancitopenicos con hipersegmentación de los neutrófilos confirman el diagnóstico de anemia megaloblástica.^{38,41}

En los trastornos adquiridos por insuficiencia de la médula ósea como la hemoglobinuria paroxística nocturna, anemia aplásica, deficiencia de vitamina B12 o folato y síndrome mielodisplásico (SMD) se evidencia macrocitosis, donde la deficiencia vitamínica se caracteriza por ser macrocitos ovalados a diferencia de los encontrados en el SMD donde son redondos. Otros hallazgos morfológicos que se pueden encontrar son dacriocitos que se presentan en infiltración medular metastásica, mielofibrosis y SMD. Dianocitos presentes en enfermedad hepática, punteado basófilo en anemia megaloblástica y los SMD.⁴¹ Por último, posterior al examen de la médula ósea, hay otros exámenes que se pueden realizar dependiendo de la sospecha diagnóstica que se tenga. Entre estos exámenes está la serología hepática, tiempos de coagulación, fibrinógeno, niveles de vitamina B12 y folato, prueba para el virus de la inmunodeficiencia humana, entre otros.⁴¹

CONCLUSIONES

La pancitopenia es una alteración hematológica poco común, que debe sospecharse en todo paciente que se presente con fiebre prolongada, anemia sin causa aparente y tendencia al sangrado.

El abordaje diagnóstico sugiere un gran reto para el médico tratante, dado que su presentación puede deberse a una amplia cantidad de posibles etiologías. Los hallazgos clínicos y el extendido de sangre periférica puede proporcionar información importante para el diagnóstico. Sin embargo, el examen de médula ósea sigue siendo esencial para el diagnóstico de la etiología. Cabe resaltar, la importancia de hacer un buen abordaje, dado que hacer un diagnóstico y tratamiento oportuno, será crucial dado que algunos pacientes presentan condiciones de malignidad y requieren un tratamiento rápido para su patología.

REFERENCIAS

- Gnanaraj J, Parnes A, Francis C, Go R, Takemoto C, Hashmi S. Approach to pancytopenia: Diagnostic algorithm for clinical hematologists. *Blood Rev.* 2018; 32(5):361-367. DOI: 10.1016/j.blre.2018.03.001
- Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Padilla-Ortega JA, Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology.* 2019; 24(1):399-404. DOI: 10.1080/16078454.2019.1590961.
- Sarbay H. Comparison of the severity of cytopenias with etiologic factors in patients with pancytopenia and bicytopenia. *Pan Afr Med J.* 2019; 34:149. DOI: 10.11604/pamj.2019.34.149.18749.
- Rubio P, Riesco S. Pancitopenia: valoración clínica y diagnóstica. *An Pediatr Contin.* 2012;10(4):217-21
- Geissler K. Pancytopenia. A diagnostic challenge?. *memo-Magazine of European Medical Oncology.* 2021; 14(x): 355-359. DOI: 10.1007/s12254-021-00757-7
- Pendkur G, Singhal P, Somasundaram V, Raghavendra SK, Sharma S. Clinicopathological study of new onset pancytopenia: An experience of largest study from a tertiary care center of Western India. *Medical Journal of Dr. DY Patil Vidyapeeth.* 2021; 14(3):283-91.
- Nafil H, Tazi I, Sifsalam M, Bouchtia M, Mahmal L. Profil etiologique des pancytopenies chez l'adulte a Marrakech (Maroc) [Etiological profile of pancytopenia in adults in Marrakesh, Morocco]. *East Mediterr Health J.* 2012; 18(5):532-6.
- Ahmad N, Akhter N, Ahmad T. Pancytopenia - A Study on Clinical and Etiological Profile at a Tertiary Care Institute. *Int J Sci Stud* 2018; 6(1):33-36. DOI: 10.17354/ijss/2018/108
- Pozuelo R, López P, López-Dóriga P. Pancitopenia en el curso de infección por SARS-CoV-2. *Med Clin (Barc).* 2020; 155(8):364-365. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.016.
- Vargas-Carretero CJ, Fernandez-Vargas OE, Ron-Magaña AL, Padilla-Ortega JA, Ron-Guerrero CS, Barrera-Chairez E. Etiology and clinico-hematological profile of pancytopenia: experience of a Mexican Tertiary Care Center and review of the literature. *Hematology.* 2019; 24(1):399-404. DOI: 10.1080/16078454.2019.1590961.
- Gupta M, Chandna A, Kumar S, Kataria SP, Hasija S, Singh G, Sen R. Clinicohematological Profile of Pancytopenia: A Study from a Tertiary Care Hospital. *Dicle Med J.* 2016; 43(1):5-11. DOI: 10.5798/diclemedj.0921.2016.01.0629
- Muneer K, Baig M, Sheikh BA, Abid MA, Farooq H, Kamal A. To Determine the Common Causes Leading to Pancytopenia in Patients Presenting to Tertiary Care Hospital, Lahore. *Pak J Med Sci.* 2022; 16(03):283-285.
- Jain A, Naniwadekar M. An etiological reappraisal of pancytopenia - largest series reported to date from a single tertiary care teaching hospital. *BMC hematology.* 2013; 13(1): 1-9. DOI: 10.1186/2052-1839-13-10
- Das Makheja K, Kumar Maheshwari B, Arain S, Kumar S, Kumari S, Vikash. The common causes leading to pancytopenia in patients presenting to tertiary care hospital. *Pak J Med Sci.* 2013; 29(5):1108-1111. DOI: 10.12669/pjms.295.3458
- Chiravuri S, De Jesus O. Pancytopenia [Internet]. *Treasure Island (FL): StatPearls;* 2022. [revised 2022; cited 2024 Enero 3]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563146/>.
- Groarke EM, Young NS, Calvo KR. Distinguishing constitutional from acquired bone marrow failure in the hematology clinic. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2021; 34(2):101275. DOI: 10.1016/j.beha.2021.101275.
- Passamonti F, Mora B. Myelofibrosis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2023; 141(16):1954-70.
- Sastow D, Mascarenhas J, Tremblay D. Thrombocytopenia in Patients With Myelofibrosis: Pathogenesis, Prevalence, Prognostic Impact, and Treatment. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2022; 22(7):e507-e520. DOI: 10.1016/j.clml.2022.01.016.
- Dores GM, Curtis RE, Linet MS, Morton LM. Cause-specific

- mortality following polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the US population, 2001-2017. *Am. J. Hematol.* 2021; 96(12):E451.
20. Asher S, McLornan DP, Harrison CN. Current and future therapies for myelofibrosis. *Blood Rev.* 2020; 42:100715. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100715.
 21. Salama ME. Important Pathologic Considerations for Establishing the Diagnosis of Myelofibrosis. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2021; 35 (2): 267-278.
 22. Mendoza-Álvarez SA, Moranchel García L, Rodríguez-Corchado BG, Deras-Quiñones A. Mielofibrosis primaria manifestada como fiebre de origen desconocido. *Med Int Méx.* 2018; 34(6):1000-1006. DOI: 10.24245/mim.v34i6.2000.
 23. Masarova L, Bose P, Pemmaraju N, Chifotides H, Zhou L, Estrov Z, Kantarjian H, Verstovsek S. Overall and cause specific changes in mortality of patients with myelofibrosis over the last 3 decades. *HemaSphere.* 2021; 524-5.
 24. Furlong E, Carter T. Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *J Paediatr Child Health.* 2020; 56 (7): 1-6. DOI: 10.1111/jpc.14996.
 25. Medinger M, Drexler B, Lengerke C and Passweg J. Pathogenesis of Acquired Aplastic Anemia and the Role of the Bone Marrow Microenvironment. *Front. Oncol.* 2018; 8(587). DOI: 10.3389/fonc.2018.00587.
 26. Khalid I, Abbas F, Mustafa Z, Kamran M. Association of Various Etiological ell Res. J Factors with Idiopathic Acquired Aplastic Anemia. *IJHOSCR.* 2022; 2(1):19-25.
 27. Giudicea V, Selleri C. Aplastic anemia: Pathophysiology. *Semin. Hematol.* 2022; 59(1):13-20. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2021.12.002.
 28. Ahmed P, Chaudhry QU, Satti TM, Mahmood SK, Ghafoor T, Shahbaz N, Khan MA, Satti HS, Akram Z, Ifikhar R. Epidemiology of aplastic anemia: a study of 1324 cases. *Hematology.* 2020; 25(1):48-54.
 29. Schwinda S, Jentscha M, Kubascha AS, Metzeler KH, Platzbecker U. Myelodysplastic syndromes: Biological and therapeutic consequences of the evolving molecular aberrations landscape. *Neoplasia.* 2021; 23(11): 1101-1109. DOI: 10.1016/j.neo.2021.09.002.
 30. Sekeres MA, Taylor J. Diagnosis and treatment of myelodysplastic syndromes: a review. *Jama.* 2022; 328(9):872-80.
 31. Fenaux P, Platzbecker U, Ades L. How we manage adults with myelodysplastic syndrome. *Br. J. Haematol.* 2020; 189(6):1016-27.
 32. Saygin C, Carraway HE. Current and emerging strategies for management of myelodysplastic syndromes. *Blood Rev.* 2021; 48:100791. DOI: 10.1016/j.blre.2020.100791.
 33. Crisp R, Bestach Y, Kornblihtt L, Lazzarino C, Iastrebner M, Gonzalez J, Arbelbide J, Belli CB. Preferencias y limitaciones de los hematólogos para afrontar la complejidad de los síndromes mielodisplásicos. *Medicina (Buenos Aires).* 2019; 79:174-184.
 34. González-Martínez DF, CabreraVelasco CE, Chilitio-Zemanate PA, Verhelst-Solano JL. Pancitopenia inducida por bajas dosis de metotrexato. *Rev CES Med* 2019; 33(2):119-125.
 35. Pai MP, Mercier RC, Koster SA. Epidemiology of vancomycin-induced neutropenia in patients receiving home intravenous infusion therapy. *Ann Pharmacother.* 2006; 40(2):224-8.
 36. Brandariz D, Guarc E, García B, Picón R, Hernández V. Pancitopenia inducida por vancomicina: descripción de un caso. *Farm Hosp.* 2018; 42(1):31-2.
 37. de Pascual RMPR, Pardo PL, Bonnardeaux PL-Doriga. Pancitopenia en el curso de infección por SARS-CoV-2. *Med Clin.* 2020; 155(8):364-365. DOI: 10.1016/j.medcli.2020.06.016.
 38. Hayat AS, Khan AH, Baloch GH, Shaikh N. Pancytopenia; study for clinical features and etiological pattern of at tertiary care settings in Abbottabad. *Professional Med J.* 2014;21(1): 060-065.
 39. Reshma ST, Giti S, Chowdhury SA, Rabbani MG, Kabir MI, Rabby MA. Clinico-haematological study of pancytopenia. *Med Today.* 202; 33(1):12-8.
 40. Das J, Khonglah Y, Tiewsoh I, Chowdhury Z, Barman H. Utility of reticulocyte indices in the diagnosis of pancytopenia. *J Family Med Prim Care.* 2022; 11(4):1335-1340. DOI: 10.4103/jfmpe.jfmpe_1121_21.
 41. Chowdhury MRK, Begum A, Rashid MH, Hasan MK. Pancytopenia: A Challenging Problem for treating Physician. *Haematol J Bangladesh.* 2018; 2(1):22-28. DOI: 10.37545/haematoljbd201814.
 42. Chouhan A, Ahmad F, Jain M. A Clinico-Haematological Study of Causes of Pancytopenia. *J. Evol. Med. Dent. Sci.* 2021; 10(40):3533-8. DOI: 10.14260/jemds/2021/716.
 43. Gayathri BN, Rao KS. Pancytopenia: A Clinico Hematological Study. *J Lab Physicians.* 2011; 3(1): 15-20. DOI: 10.4103/0974-2727.78555.
 44. Nanwani P, Khatri S. Pancytopenia - Diagnosis on Bone Marrow Aspiration. *Indian J Basic Appl Med Res.* 2016; 5(2): 723-732.
 45. Shah R, Patel K. Evaluation of bone marrow in patients with pancytopenia. *Panacea J Med Sci.* 2020; 10(3):209-215.
 46. Gupta S, Goel D, Agrawal A, Agrawal M. Clinico Hematological study in cases of pancytopenia. *J. Cardiovasc. Dis.* 2022; 13(05):1620-1627.
 47. Jha A, Sayami G, Adhikari RC, Panta AD, Jha R. Bone Marrow Examination in Cases of Pancytopenia. *J Nepal Med Assoc* 2008; 47(169):12-7.
 48. Desalphine M, Bagga PK, Gupta PK, Kataria AS. To Evaluate the Role of Bone Marrow Aspiration and Bone Marrow Biopsy in Pancytopenia. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2014; 8(11): FC11-FC15. DOI: 10.7860/JCDR/2014/9042.5169.
 49. Poorana PP, Subhashree AR. Role of Absolute Reticulocyte Count in Evaluation of Pancytopenia-A Hospital Based. Study. *J. Clin. Diagnostic Res.* 2014; 8(8): FC01-FC03. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8949.4704.
 50. Weinzierl EP, Arber DA. The Differential Diagnosis and Bone Marrow Evaluation of New-Onset Pancytopenia. *Am J Clin Pathol.* 2013; 139:9-29. DOI: 10.1309/AJCP50AEEYGREWUZ.