

Utilidad de la biometría hemática en la práctica clínica. Eritrocitos (Primera parte)

Cap.1/o. Pas. de Med. Flora María **García-González**,*

Cap.1/o. Pas. de Med. Ámbar **Heredia-Gutiérrez**,* Cap.1/o. Pas. de Med. Damaris Yamel **Neri-Torres**,*

Tte. Cor. M.C. Ret. José María **Rivera-Cruz**,** Mayor M.C. Filiberto **Dávila-Serapio*****

Escuela Médico Militar. Ciudad de México.

RESUMEN

La biometría hemática (o hemograma) es uno de los auxiliares diagnósticos de laboratorio más usados actualmente. De la biometría hemática se obtienen algunos datos de los tres elementos formes de la sangre: eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Existen muchas patologías que pueden afectar a esas líneas celulares. En la primera parte de este trabajo se analizará los eritrocitos.

Palabras clave: Hemograma, eritrocito, anemia, policitemia.

Complete blood count clinical applications. Red blood cell count

SUMMARY

The complete blood count is one of the most commonly ordered blood tests. Also known as full blood exam or hemogram, it is actually a panel of tests that examines different parts of the blood and includes white blood cell count, red blood cell count and platelet count. Many conditions will result in increases or decreases in the cell populations. The following article explains what increases or decreases in each of the components of the red blood cell count may mean.

Key words: Blood cell count, erythrocytes, anemia, polycythemia.

Introducción

Este trabajo es sólo una guía sobre el significado y la utilidad de los datos que se obtienen de una biometría hemática en el ejercicio de la medicina. No pretende ser un estudio detallado sobre esa herramienta. Existe mucha literatura especializada disponible para consultar los pormenores de este tema.

No hay que olvidar que este estudio es un auxiliar diagnóstico y que los datos que revele deben de integrarse con la historia clínica del paciente, con la exploración física y con el resultado de otros estudios de laboratorio y de gabinete: muchas veces es necesario realizar estudios complementarios a la biometría hemática, lo que depende de los hallazgos en ésta y de la patología que se investiga.

La biometría hemática (citometría hemática, citología hemática, hemograma, conteo sanguíneo completo) es un estudio de laboratorio que mide las cantidades y características de los tres tipos de cuerpos que normalmente se encuentran en la sangre, que en orden decreciente de tamaño son:

1. Leucocitos (glóbulos blancos, serie blanca, fórmula blanca).
2. Eritrocitos (glóbulos rojos, serie roja, fórmula roja).
3. Plaquetas (trombocitos).^{1,2}

A estos cuerpos se les llama *elementos figurados* porque tienen una forma definida comparados con la parte líquida de la sangre, el plasma.² Los valores normales de los elementos formes de la sangre pueden tener cambios fisiológicos debidos a la edad, al sexo y a la ubicación geográfica,¹ aunque

* Cap.1/o. Pasante de Medicina, Escuela Médico Militar, México, D.F. ** Profesor adjunto de Cirugía, Escuela Médico Militar, México, D.F. *** Profesor titular de Cirugía, Escuela Médico Militar, México, D.F.

Correspondencia:

Cap. 1/o. Pas. de Med. Flora María García-González

Boulevard Manuel Ávila Camacho y Cerrada de Palomas, sin número, Lomas de Sotelo, Deleg. Miguel Hidalgo, 11650, México, D.F.; Tel.: 01-55-55407728, Ext.: 173.

Correo electrónico: florrash@yahoo.com.mx

No habrá reimpresiones disponibles. No hay renunciaciones.

Recibido: Enero 7, 2011.

Aceptado: Febrero 27, 2011.

estrictamente no puede hablarse de “normalidad”, sino de valores que reflejan a la mayoría de una población, por lo que el término “valores normales” ha sido sustituido por el de “valores de referencia”.

En la primera parte de este trabajo se analizarán los eritrocitos.

Eritrocitos

Los datos que habitualmente se reportan en una biometría hemática sobre los eritrocitos se pueden dividir en:³

1. Índices eritrocitarios primarios:
 - Cuenta de eritrocitos.
 - Hematocrito.
 - Hemoglobina.
2. Índices eritrocitarios secundarios:
 - Volumen celular (globular) medio.
 - Concentración media de hemoglobina globular (corpúscular).
 - Hemoglobina globular (corpúscular) media.
 - Amplitud de la distribución eritrocitaria.
 - Desviación estándar de la distribución de concentración globular de hemoglobina.
3. Reticulocitos
4. Eritrocitos anormales (alarmas morfológicas, cambios individuales).

Cuenta de eritrocitos

Es la cantidad de eritrocitos en la sangre. Se expresa como número de eritrocitos por milímetro cúbico.⁴

“Eritrocito” quiere decir “célula roja” en latín. En ocasiones se le llama “discocito”, por su forma bicóncava. Debido a que carece de núcleo, a veces se le niega el nombre de “célula” y se le llama “corpúsculo rojo”. Individualmente no es en realidad rojo, sino de un color pajizo, pero al amontonarse con otros, su color parece rojo oscuro. Los eritrocitos constituyen aproximadamente 45% del volumen sanguíneo. Un varón normal de 70 kg posee alrededor de 25,000,000,000,000 de eritrocitos. Una mujer normal de 50 kg, aproximadamente 17,000,000,000,000. Cada segundo mueren aproximadamente 2,300,000 eritrocitos, o 200,000,000,000 en un día y se sustituyen a la misma velocidad a la que son destruidos.²

El recuento directo o manual de los eritrocitos ya no se utiliza debido a su inexactitud. Actualmente se usan contadores electrónicos, que reportan cifras exactas. Uno de los más conocidos es el Coulter Counter, basado en el principio de impedancia eléctrica.

Hematocrito

Es el volumen de los eritrocitos con respecto al volumen sanguíneo total. O la relación existente entre los glóbulos rojos de la sangre y el volumen total de ésta. También se define como la proporción de eritrocitos en 100 mL de sangre. Es un estimado de la masa de los glóbulos rojos. Se puede expresar en litros/litros o en porcentaje. En este último caso el valor numérico es aproximadamente tres veces la concentración de hemoglobina, pero en estados patológicos no siempre es así, y el hematocrito no guarda entonces relación con la hemoglobina. El hematocrito es un término relativo, un porcentaje, no es una medición de la masa real total de los eritrocitos.^{1,4} Originalmente, hematocrito (la palabra nació como esdrújula, pero perdió su acento) era el nombre del aparato centrifugador con el que se separaba los elementos formes del plasma. De ahí su significado etimológico, “separación de la sangre”. El nombre pasó del aparato, al trabajo que realiza, que se denomina propiamente índice o valor hematocrito.

Hemoglobina

Es el contenido proteico del glóbulo rojo, encargado de transportar el O₂ y el CO₂. Esta molécula se encuentra formada por la globina (95%) y el núcleo hem (4.5%). Para medirla, se lisan los eritrocitos y se libera su contenido. Proporciona una medida indirecta de la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. Se expresa en gramos por cada 100 mL (g/dL).^{1,4}

Un solo eritrocito contiene unos 270,000,000 de moléculas de hemoglobina. Puesto que cada molécula de hemoglobina puede llevar cuatro moléculas de oxígeno, un glóbulo rojo puede transportar un poco más de 1,000,000,000 de moléculas de oxígeno.²

Índices eritrocitarios secundarios

Sirven para clasificar a los eritrocitos.

Volumen celular (globular, corpúscular) medio

Es el volumen promedio del eritrocito. Se expresa en femtolitros (fl). Se emplea para clasificar a la población eritrocítica general como:⁴

- Normocítica.
- Microcítica.
- Macrocítica.

Concentración media de hemoglobina globular (corpúscular)

Es el promedio de la concentración de hemoglobina. Se expresa en gramos por cada 100 mL de eritrocitos (g/dL). Compara la concentración promedio de hemoglobina dentro de cada célula con el volumen promedio de la célula. Se emplea para clasificar a la población eritrocítica general como:⁴

- Normocrómica.
- Hipocrómica.
- Hipercrómica.

El término hiperocrómico se usa rara vez: el único eritrocito hiperocrómico es el esferocito (ver más adelante).

Hemoglobina globular (corpuscular) media

Es el peso promedio de la hemoglobina en cada eritrocito, o la cantidad promedio de hemoglobina que contiene un glóbulo rojo. Se expresa en picogramos (pg). No es una medición muy útil, debido a que no toma en cuenta el tamaño del eritrocito.⁴

Amplitud de la distribución eritrocitaria (coeficiente de variación del tamaño de los eritrocitos, RDW)

Es el coeficiente de variación de la distribución del volumen eritrocitario; o más sencillo, el grado de anisocitosis (anisocitosis, ver más adelante). Se expresa en porcentaje. Sólo los valores altos son anormales, ya que significan aumento en la heterogeneidad del tamaño del eritrocito. Sería difícil encontrar y explicar valores bajos, pues significarían “más normalidad”.^{1,5}

Desviación estándar de la distribución de concentración globular de hemoglobina (HDW)

En la biometría que se realiza con un aparato con rayo láser, en el reporte está dibujada, entre otras, una gráfica (histograma) de la concentración de hemoglobina para cada eritrocito, cuya curva forma una “campana”. La base de ésta puede desviarse a la derecha o a la izquierda (sobre el eje de las “x”), según el tamaño de los eritrocitos, lo que traduce gráficamente la presencia de eritrocitos hipocrómicos o hiperocrómicos, según la desviación. Se expresa en gramos por decilitro.^{1,5}

Reticulocitos

Son eritrocitos jóvenes o inmaduros. Se llaman así porque aún contienen retículo endoplásmico. Luego de ser liberados de la médula ósea, tardan un día en madurar. Sus valores reducen la actividad de reposición de la médula ósea. Se expresan en valor relativo o porcentual (número de reticulocitos por cada 1,000 eritrocitos) cuando se efectúa un recuento manual; o en valor absoluto (número de reticulocitos por mm³ de sangre) cuando se utiliza algún método automático.^{1,4}

La forma normal del eritrocito se puede alterar por diversos estados patológicos. Hay dos tipos de aberraciones morfológicas:^{1,4}

Eritrocitos anormales (alarmas morfológicas, cambios individuales)

La forma normal del eritrocito se puede alterar por diversos estados patológicos. Hay dos tipos de aberraciones morfológicas:^{1,4}

- Poiquilocitosis: variación en la forma del eritrocito.
- Anisocitosis: variación en el tamaño del eritrocito.

La descripción y la causa de los diferentes poiquilocitos se pueden consultar en la literatura especializada. En este trabajo sólo se anotan algunos ejemplos y los valores normales (*Cuadro 1*).

Los anisocitos sólo pueden ser dos: macrocitos y microcitos.

Utilidad clínica

Los datos obtenidos del análisis de la biometría hemática pueden revelar:

- Normalidad.
- Disminución de los eritrocitos.
- Aumento de los eritrocitos.

En términos generales la disminución de los eritrocitos significa anemia y el aumento policitemia, aunque esto no es absoluto.

Estudio de las anemias

Hay varias definiciones de anemia:

Cuadro 1. Anormalidades de la forma del eritrocito (poiquilocitosis).

Término	Sinónimos	Valor promedio normal
Acantocito (asta)	Célula espuela	0
Drepanocito (hoz)	Célula falciforme	0
Esferocito	-	0
Formas “rouleaux”	-	0
Knizocito	-	0
Leptocito (delgada)	Célula delgada	0
Queratocito (asta)	Célula yelmo, célula como asta	0
Células vesiculares	-	0-1
Codocito (campana)	Célula en diana, sombrero mexicano	0-1
Dacrocito (lágrima)	Célula en gota, célula raqueta	0-1
Eliptocito (oval)	Ovalocito, célula lápiz, célula cigarro	0-1
Equinocito (erizo de mar)	Célula erizo, célula crenada	0-1
Esquistocito (corte)	Esquizocito, célula fragmentada	0-1
Estomatocito (boca)	Célula boca, caliciforme, cabeza de hongo	0-1
Forma de sobre	-	0-1
Formas caudadas	-	0-1
Formas excéntricas	-	0-1

- Disminución de la masa eritrocitaria.¹
- Funcionalmente, disminución de la capacidad de la sangre para transportar oxígeno a otros tejidos, lo que ocasiona hipoxia tisular.⁴
- Según la Organización Mundial de la Salud, los valores de hemoglobina menores de 12.0 g/dL para mujeres y de 13.0 g/dL para varones.⁶
- Disminución de la masa de glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina por debajo de la segunda desviación estándar respecto de la media para edad y sexo.⁷

figura 1 se muestra un resumen del método descrito en este trabajo.

Clasificación morfológica

El primer paso para el estudio de las anemias es realizar una clasificación morfológica, lo que se logra analizando el volumen globular medio. Las categorías generales de esta clasificación son:⁷

- Macrocítica.
- Normocítica.
- Microcítica.

Clasificación funcional

Debido a que la respuesta normal de la médula ósea a la disminución del contenido de hemoglobina en la sangre periférica es el aumento de la producción de eritrocitos, puede haber anemia (falta de esa respuesta) como consecuencia de tres mecanismos fisiopatológicos:⁴

- Defectos de la proliferación: No se producen los eritrocitos suficientes.
- Defectos de la maduración: Se producen eritrocitos anormales.
- Defectos de la supervivencia: Hay pérdida prematura de los eritrocitos circulantes.

Para poder averiguar a qué categoría funcional pertenece la anemia del paciente que estamos estudiando, luego de hacer la clasificación morfológica debemos de utilizar el es-

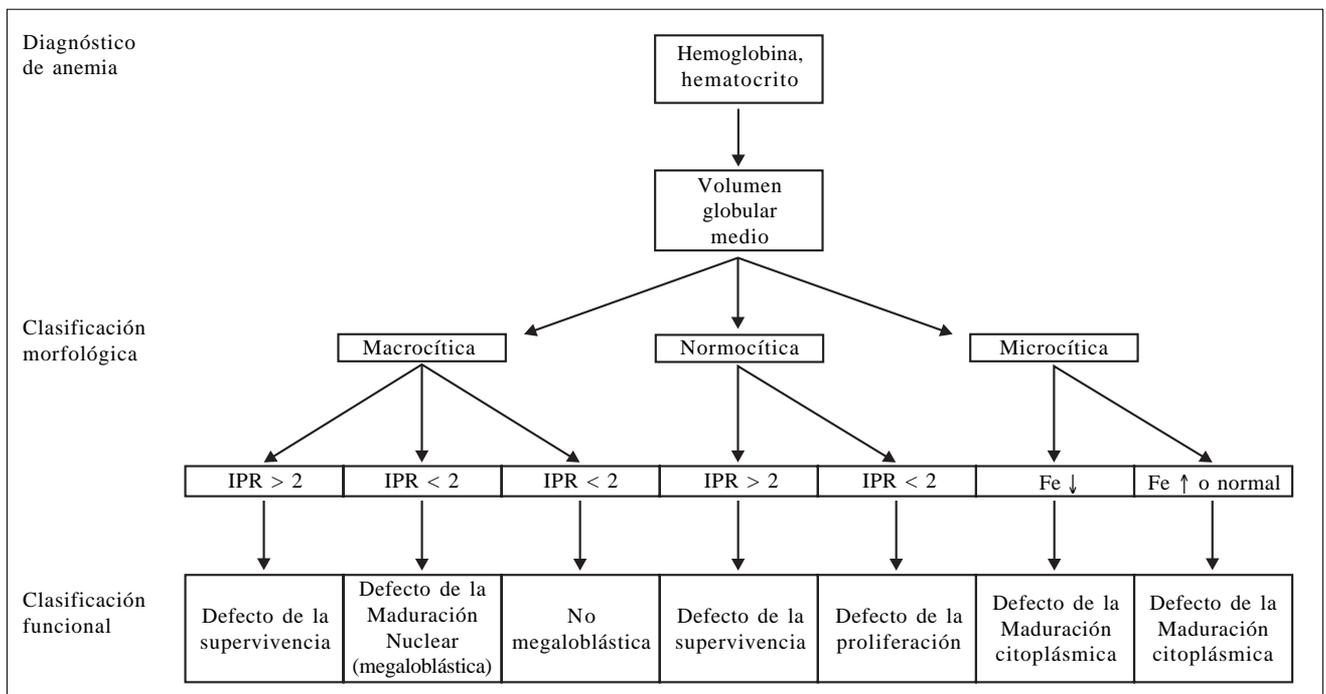


Figura 1. Flujograma para el diagnóstico etiológico de la anemia. IPR > 2: Índice de producción de reticulocitos mayor que 2. IPR < 2: Índice de producción de reticulocitos menor que 2. Fe ↓: Hierro sérico disminuido. Fe ↑: Hierro sérico aumentado.

tudio de hierro sérico y el índice de producción de reticulocitos (IPR) para poder hacer la clasificación funcional.

El estudio de hierro sérico no está incluido en la biometría hemática, se debe de solicitar por separado. Su interpretación es muy sencilla. Su descripción no se aborda en este trabajo.

¿En qué consiste el IPR? Cuando hay anemia, en ocasiones se reportan valores normales de reticulocitos, cuando sería esperable que la médula ósea respondiera incrementándolos. Esto es porque se reporta un porcentaje, que es un valor relativo. Debido a eso, cuando hay anemia, se deben de obtener índices más precisos que la cuenta relativa de reticulocitos, independientemente de que ésta se encuentre normal o aumentada. Existen varios de esos índices. El que se describirá aquí es el IPR. Para poder calcularlo se debe de tener en cuenta que cuando aumenta la estimulación de la eritropoyetina, la médula ósea libera a los reticulocitos antes de sus dos o tres días de maduración normal dentro de ella. Entonces el reticulocito madurará mientras se encuentra en la sangre periférica. Entre más grave sea la anemia, más inmaduro será liberado el reticulocito y más tardará en madurar ya liberado, como se muestra en el *cuadro 2*. Ese tiempo de maduración se usa para calcular el IPR, mediante la siguiente fórmula:

$$\text{IPR}(\%) = \frac{\text{reticulocitos contados (número)} \times \text{hematocrito del paciente}(\%)}{\text{tiempo de maduración (días)} \times \text{hematocrito normal}(\%)}$$

Como el conteo de reticulocitos se realiza sobre la base de 1,000 eritrocitos, para obtener el número de reticulocitos contados se debe de multiplicar el reporte por diez (por ejemplo, si se reporta 2% de reticulocitos, el número de reticulocitos contados fue de 20). El valor normal del IPR es de 2% (aunque varía según el documento que se consulte).^{1,4,8}

Cuadro 2. Tiempo de maduración del reticulocito en periferia de acuerdo con el valor de hematocrito.

Hematocrito (%)	Tiempo de maduración en sangre periférica días
45	1
35	1.5
25	2
15	2.5

Con esos datos (clasificación morfológica, hierro sérico e IPR), se puede hacer la clasificación funcional y así lograr una aproximación diagnóstica a la patología que ocasiona la anemia. En los *cuadro 3, 4 y 5* hay algunos ejemplos de las patologías que pueden ocasionar una anemia de acuerdo con la clasificación funcional.^{9,10}

Aunque el diagnóstico específico es el último propósito de cualquier clasificación, en ocasiones la anemia se desarrolla por más de un mecanismo. Si la anemia del paciente no se ajusta a una categoría, lo más probable es que sea multifactorial. Por ejemplo, un paciente con una anemia crónica por deficiencia de hierro que además sufre una hemorragia aguda. Pero aunque la anemia se deba a una combinación de factores, por lo general domina uno. Entonces, el paso inicial es la identificación de ese mecanismo dominante.¹¹

Estudio de la policitemia

Policitemia significa incremento del número de eritrocitos. Tiene algunos sinónimos como: poliglobulia, eritremia, plétora o eritrocitosis. En cuanto a este último, algunos autores establecen diferencias entre policitemia y eritrocitosis,¹² mientras que otros los usan de manera indistinta.⁸ Eritrocitosis significa aumento de la masa eritrocitaria.⁸

La policitemia no son una enfermedad, sino la manifestación de una enfermedad.¹²

Las cifras de hemoglobina y de hematocrito sólo hacen sospechar policitemia y esas cifras varían según el texto que se consulte. Adamson y Longo la definen como:⁸ hemoglobina igual o mayor de 17g/100 mL en el varón y de 15 g/100 mL en la mujer; y hematocrito mayor de 50% en el varón y de 45% en la mujer. Se puede usar como base los valores de referencia del laboratorio en el que se realizó la biometría hemática. El diagnóstico definitivo de policitemia se realiza mediante la medición del volumen eritrocitario total.¹³

El incremento del número de eritrocitos se debe a que, por algún motivo, la médula ósea los produce en exceso.¹⁴

El diagnóstico exacto de la causa de la policitemia, así sea absoluta o relativa, en ocasiones implica el uso de estudios como la medición de la masa eritrocítica, niveles de eritropoyetina en suero y gases arteriales tan sólo al principio, y después de otros que dependen de la orientación que hayan proporcionado los primeros, lo cual escapa al alcance y propósito de este trabajo, por lo que sólo

Cuadro 3. Clasificación funcional de la anemia macrocítica.

IPR > 2 Defectos de la supervivencia	Macrocítica IPR < 2 Megaloblástica	IPR < 2 No megaloblástica
-Hemólisis -Hemorragia	-Deficiencia de vitamina B ₁₂ -Deficiencia de folato -Inducida por fármacos -Congénita -Mielodisplasia	-Hepatopatías -Alcoholismo -Endocrinopatías -Aplasia

IPR: Índice de producción de reticulocitos. > 2: mayor que 2. < 2: menor que 2.

Cuadro 4. Clasificación funcional de la anemia normocítica.

Normocítica	
IPR > 2 Defectos de la supervivencia	IPR < 2 Defectos de la proliferación
<ul style="list-style-type: none"> -Hemólisis -Hemorragia 	<ul style="list-style-type: none"> -Lesión o sustitución de la médula ósea -Defectos de la célula precursora -Enfermedades renales -Endocrinopatías -Enfermedades crónicas -Hepatopatías

IPR: Índice de producción de reticulocitos. > 2: mayor que 2. < 2: menor que 2.

Cuadro 5. Clasificación funcional de la anemia microcítica.

Microcítica	
Hierro sérico disminuido	Hierro sérico normal o elevado
Defectos de la maduración citoplásmica	
<ul style="list-style-type: none"> -Deficiencia de hierro -Enfermedades crónicas 	<ul style="list-style-type: none"> -Talasemias -Hemoglobinopatías -Anemia sideroblástica -Intoxicación por plomo -Porfirias

se mencionarán algunos datos sobre la clasificación de las policitemias. El diagnóstico fino habitualmente lo realiza un especialista en Medicina Interna o en Pediatría o subespecialistas de esas ramas.

Hay tres tipos de policitemia:¹⁴

- Primaria.
- Secundaria.
- Relativa.

• **Policitemia primaria:** También llamada policitemia verdadera, policitemia vera, policitemia vera rubra o eritremia. Hay un aumento absoluto de la masa eritrocitaria total debida a un aumento de su producción en la médula ósea. Este aumento es independiente de la eritropoyetina. Se desconoce la etiología de la policitemia primaria.¹⁵

La policitemia primaria también se clasifica como parte de los trastornos mieloproliferativos, en los cuales hay proliferación anormal de los tres elementos figurados de la sangre. Debido a eso, si además de los eritrocitos se encuentra también aumento de los leucocitos y de las plaquetas, probablemente la policitemia sea primaria.¹⁶

No siempre es así: la policitemia primaria también puede ocasionar únicamente elevación de los eritrocitos.¹⁵

• **Policitemia secundaria:** También en este caso hay un aumento absoluto de la masa eritrocitaria total debida a un aumento de su producción en la médula ósea. Siempre se debe a un aumento de la secreción de eritropoyetina. A diferencia de la policitemia primaria, en la secundaria sí se identifica una etiología. No hay elevación de leucocitos ni de plaquetas,

sólo se eleva los eritrocitos. El aumento de la secreción de eritropoyetina puede tener dos causas:¹⁷

1. Respuesta fisiológica normal a la hipoxia tisular (producción apropiada de eritropoyetina):
 - a) Altitud.
 - b) Enfermedad pulmonar.^{18,19}
 - c) Obesidad.
 - d) Variantes hereditarias de hemoglobina anormal.^{20,21}
2. Incremento no fisiológico de la eritropoyetina (producción inapropiada de eritropoyetina):
 - a) Neoplasias.
 - b) Patología renal.

• **Policitemia relativa:** Es un falso aumento de la hemoglobina o del hematocrito o de ambos, debido a la disminución del volumen plasmático. También se le llama falsa policitemia, policitemia espuria, pseudopolicitemia o policitemia benigna.²²

Cuando se detecta una policitemia, es importante distinguir si los valores están elevados por un aumento absoluto de la masa eritrocitaria total (policitemia absoluta) o por una reducción del volumen plasmático (policitemia relativa).¹⁴ La única manera de saberlo con certeza es mediante estudios de medicina nuclear para medir la masa eritrocítica. Pero hay otros datos que orientan al respecto. Si los valores de hemoglobina y hematocrito no están notoriamente aumentados, si el paciente se encuentra deshidratado por cualquier motivo,

o si el paciente padece hipertensión arterial sistémica, probablemente se trate de una policitemia relativa.²²

Referencias

1. Angel MG. Interpretación clínica del laboratorio. 7a. Ed. Bogotá: Editorial Médica Panamericana; 2006.
2. Asimov I. El río viviente. 1a. Ed. México (DF): Editorial Limusa; 1989.
3. Almaguer GC. Interpretación clínica de la biometría hemática. *Med Univer* 2003; 5(118): 35-40.
4. McKenzie SB. Hematología clínica. 1a. Ed. México (DF): El Manual Moderno; 2009.
5. Barrera RLM, Drago SME, Pérez RJ, Zamora AC, et al. Citometría de flujo: vínculo entre la investigación básica y la aplicación clínica. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2004; 17(1): 42-55.
6. Rodríguez MH. Indicaciones para transfusión de eritrocitos: concentración de la hemoglobina y características de la anemia. *Rev Med IMSS* 2004; 42(2): 145-54.
7. Comité Nacional de Hematología. Anemia Ferropénica. Guía de diagnóstico y tratamiento. *Arch Arg Pediatr* 2009; 107(4): 353-61.
8. Adamson JW, Longo DL. Anemia y policitemia. En: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwaldd E, Hauser SL, Jameson JL, et al. (eds.). *Harrison Principios de Medicina Interna*. 17a. Ed. México (DF): McGraw-Hill Interamericana Editores; 2008.
9. Contreras CNA, Carbajal PP, Alessio-Robles LLP. Una aproximación al estudio de las anemias. Parte 1. *Med Sur* 2004; 11(4): 217-21.
10. Baptista GHA. La presencia de anemia en el adulto mayor. La sangre como fuente de la eterna juventud. *Med Sur* 2006; 13(1): 37-9.
11. Terrés SAM, Razo MD. Fórmula roja: límites de referencia bio-cronológicos y niveles de decisión clínica en población mexicana. *Rev Med IMSS* 2000; 38(4): 313-21.
12. Gil JL. Hematología sin microscopio. 1a. Ed. Cadiz: Masson S.A.; 2003.
13. Streiff MB, Smith B, Spivak JL. The diagnosis and management of polycythemia vera in the era since the Polycythemia Vera Study Group: a survey of American Society of Hematology members' practice patterns. *Blood* 2002; 99(4): 1144-9.
14. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol* 2008; 30(6): 447-59.
15. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood* 2002; 100(13): 4272-90.
16. Vannucchi AM, Guglielmelli P, Tefferi A. Advances in Understanding and Management of Myeloproliferative Neoplasms. *CA Cancer J Clin* 2009; 59(3): 171-91.
17. Balcerzak SP, Bromberg PA. Secondary polycythemia. *Semin Hematol* 1975; 12(4): 353-82.
18. Patakas DA, Christaki PI, Louridas GE, Sproule BJ. Control of breathing in patients with Chronic obstructive lung diseases and secondary polycythemia after venesection. *Respiration* 1986; 49(4): 257-62.
19. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, Flenley DC. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(5): 507-10.
20. Lee FS. Genetic causes of erythrocytosis and the oxygen-sensing pathway. *Blood Rev* 2008; 22(6): 321-32.
21. Van Maerken T, Hunnink K, Callewaert L, et al. Familial and congenital polycythemias: a diagnostic approach. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004; 26(7): 407-16.
22. Kaung DT, Peterson RE. "Relative Polycythemia" or "Pseudopolycythemia". *Arch Intern Med* 1962; 110(4): 456-60.

