

Alteraciones hematológicas según la etiología de la cirrosis hepática

Autores Alberto José García-González¹, María Isabel Ramos^{2,3}, Eusely Quero³; Saturnino Fernández³ 

Afiliación 1 Catedra de Fisiología. Escuela de Medicina "Luis Razetti". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas, Distrito Capital, Venezuela.
2 Laboratorio de Inmunquímica, Instituto Anatómico "José Izquierdo". Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Distrito Capital. Venezuela.
3 Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de Caracas. Escuela de Medicina "Luis Razetti", Facultad de Medicina. Universidad Central de Venezuela. Caracas. Distrito Capital. Venezuela.

Autor de Correspondencia: Dr. Saturnino Fernández. Correo: saturninofernandezb@gmail.com ORCID: [0000-0002-6001-2797](https://orcid.org/0000-0002-6001-2797)

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2022; 76(3): 88-96.
© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.
Fecha de recepción: 24/09/2021 **Fecha de revisión:** 20/04/2022

Fecha de Aprobación: 24/05/2022

Resumen

La cirrosis se presenta con anomalías hematológicas, de origen multifactorial. Las características diferenciales según la etiología de cirrosis han sido poco referenciadas. **Objetivo:** Determinar las alteraciones hematológicas en pacientes con cirrosis hepática compensada según la etiología. **Métodos:** Estudio epidemiológico de tipo corte transversal. Se evaluaron 29 pacientes cirróticos compensados. Se determinaron los parámetros hematológicos. **Resultados:** el análisis de la serie eritroide, no mostró diferencias estadísticamente significativas según la etiología de cirrosis ($p > 0,05$, Prueba ANOVA, alfa 0,05). En la serie leucoide, la subpoblación linfoide el análisis de varianza resulto en diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,011$, prueba ANOVA, alfa = 0,05), dado por una concentración de linfocitos que fue significativamente mayor en el grupo de etiología por hepatitis autoinmune al compararlo con los grupos de etiología por Alcohol y virus de hepatitis B ($p < 0,05$, Prueba de comparación Múltiple de Tukey, alfa = 0,05). Respecto a los parámetros relacionados con la coagulación, se evidenció que la concentración promedio de la plaqueta, fue menor en los grupos de NASH y ND ($108,00 \pm 21,00$ y $70,00 \pm 37,24$ cel x $10^3/uL$) y el valor promedio del PT ($16,82 \pm 5,32$ seg) fue mayor en la etiología alcohólica al igual que el dPTT ($6,95 \pm 4,97$ seg). **Conclusión:** Se muestra evidenció que la etiología de la cirrosis hepática, puede ejercer un efecto supresor, sobre algunas de las subpoblaciones de la serie blanca y modificaciones en la concentración de las plaquetas, a si también como, alteración en los parámetros PT, dPTT. Estos resultados podrían ser de gran utilidad al evaluar el pronóstico de pacientes cirróticos en la población venezolana.

Palabras clave: cirrosis hepática, etiología, parámetros hematológicos, coagulación, linfopenia.

HAEMATOLOGICAL ALTERATIONS ACCORDING TO THE ETIOLOGY OF LIVER CIRRHOSIS

Summary

Cirrhosis presents with hematological abnormalities, of multifactorial origin. Differential characteristics according to the etiology of cirrhosis have been little referenced. **Objective:** To determine the hematological alterations in patients with compensated liver cirrhosis according to the etiology. **Methods:** Cross-sectional epidemiological study. 29 compensated cirrhotic patients were evaluated. Hematological parameters were determined. **Results:** the analysis of the erythroid series did not show statistically significant differences according to the etiology of cirrhosis ($p > 0.05$, ANOVA test, alpha 0.05). In the leukoid series, the lymphoid subpopulation analysis of variance resulted in a statistically significant difference ($p = 0.011$, ANOVA test, alpha = 0.05), given by a lymphocyte concentration that was significantly higher in the autoimmune hepatitis etiology group. when compared with the etiology groups for Alcohol and hepatitis B virus ($p < 0.05$, Tukey's Multiple comparison test, alpha = 0.05). Regarding the parameters related to coagulation, it was evidenced that the mean platelet concentration was lower in the NASH and ND groups (108.00 ± 21.00 and 70.00 ± 37.24 cells x $10^3 / uL$) and the mean value of PT (16.82 ± 5.32 sec) was higher in alcoholic etiology as was the dPTT (6.95 ± 4.97

sec). **Conclusion:** Evidence is shown that the etiology of liver cirrhosis can exert a suppressive effect on some of the subpopulations of the white series and modifications in the concentration of platelets, as well as, alteration in the parameters PT, dPTT. These results could be very useful when evaluating the prognosis of cirrhotic patients in the Venezuelan population.

Keywords: Liver cirrhosis, etiology, hematological parameters, coagulation, lymphopenia.

Introducción

La cirrosis hepática, principal causa de morbilidad y mortalidad atribuible a enfermedad hepática a nivel mundial; representa un problema de salud mundial no solo por su creciente tasa morbilidad y mortalidad, desde 1990 hasta 2017 sobre todo en países con ingresos precipita medio-bajo y bajo; sino también por el nivel de discapacidad que esta determina en la población.¹⁻⁴

En Latinoamérica es una de la primera 10 causa de hospitalización y la principal de consulta externa registradas en los Servicios de Gastroenterología de diferentes hospitales y la representa en algunos países la principal indicación para el trasplante hepático.⁵

En Venezuela, la mortalidad atribuible a enfermedad hepática para 2018 fue del 1,79% (2,952 muertes) de la mortalidad total registrada, representando la décima cuarta causa de muerte.⁶

Para 2017 la prevalencia de cirrosis hepática compensada en Venezuela fue de 1726,8/100000 hab.³ Para el 2018, la cirrosis hepática representó el 41,2% de morbilidad de la consulta de hígado adscrita al servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas. (datos no publicados).

La cirrosis si bien es caracterizada por daño celular, fibrosis y nódulos de regeneración, de evolución crónica e irreversible, el tratamiento de la causa subyacente puede conducir a la reversión de la misma⁷⁻¹⁰. Las causas más comunes de cirrosis son hepatitis B y C crónica, enfermedad hepática relacionada con el alcohol y esteatohepatitis no alcohólica (EHNA ó NASH, por sus siglas en inglés)⁹.

Las anomalías en los parámetros hematológicos son comunes en pacientes con cirrosis, siendo la monocitopenia tipo trombocitopenia la más frecuente en fases tempranas de la enfermedad seguida de leucopenia y anemia. La presencia de bicitopenia o pancitopenia se asocia a cronicidad avanzada y se tienen utilidad como factor pronóstico^{11,12}. La patogenia de las anomalías hematológicas en la cirrosis es multifactorial e incluye: secuestro inducido por hipertensión portal, alteraciones en factores estimulantes de la médula ósea, inducidos por virus y toxinas, supresión de la médula ósea y aumento en el consumo o pérdida, deficiencia de cofactores¹³⁻¹⁶; y disfunción inmune caracterizada por inflamación sistémica e inmunodeficiencias multinivel que afectan a la vigilancia inmunológica local realizada por el hígado. Estos mecanismos permiten explicar manifestaciones extrahepáticas de la

cirrosis,¹⁷⁻²⁰, así como las complicaciones desde el punto de vista hemostático, consecuencia de un estado procoagulable relativo con precaria compensación.²⁰⁻²⁶ Los pacientes con cirrosis descompensada son susceptibles a complicaciones y reducción de la esperanza de vida¹⁰. El riesgo de muerte cuando se realiza el diagnóstico en su estado compensado es de 4,7 veces con respecto a la población general y 9,7 veces para el paciente descompensado. La expectativa de vida en el paciente cirrótico compensado es de 10-13 años, disminuyendo esta cifra a 2 años si este se encuentra descompensado.⁵

El carácter multifactorial de la patogénesis de la cirrosis permite explicar en parte la variabilidad demográfica de los valores de los parámetros hematológicos de la enfermedad, los cuales son indicadores pronóstico de morbilidad y mortalidad atribuible a cirrosis hepática;^{12,14,18,22,23,27-30} en consecuencia la caracterización de las alteraciones hematológicas, las cuales son pocas referenciadas, representan un aspecto fundamental para el diseño políticas de prevención, diagnóstico, tratamiento y manejo de la enfermedad. En este sentido, se realizó el presente estudio con el objeto de determinar las características generales de los parámetros hematológicas según la etiología de la cirrosis en pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática compensada, que acudieron a la consulta de hepatología del servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario de Caracas durante el periodo julio-septiembre 2020, a los fines de mostrar evidencias que permitan orientar medidas de promoción y prevención e inclusive la revisión de protocolos de manejo de esta enfermedad.

Pacientes y Métodos

El presente trabajo se desarrolló durante el periodo de junio a septiembre de 2020, es un estudio epidemiológico de tipo corte transversal, descriptivo y comparativo³¹. El área de estudio fue la población del área de influencia del Ambulatorio Docente del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas. La población estuvo conformada por todos los pacientes, de ambos sexos, con edad comprendida entre 18 y 80 años, que acudieron a la consulta de Hepatología, del servicio de Gastroenterología, del Ambulatorio Docente del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas. La muestra poblacional se estimó tomando como base los siguientes criterios:

- El promedio de pacientes que asisten mensualmente al Ambulatorio Docente del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas (n=200).
- Tasas de prevalencia de cirrosis compensada de 1726,8/100000 habitantes, reportada para la población venezolana³.
- Nivel de confianza del 95 %, precisión 5%, proporción esperada de pérdida muestral de 10%

Criterios de inclusión: Fueron incluidos para el objeto de análisis de este estudio los pacientes:

- Que asistieron a la consulta de Hepatología, del Servicio de Gastroenterología, del Ambulatorio Docente del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, en el periodo antes señalado.
- De ambos sexos.
- Con edad comprendida entre 18 y 80 años de edad.
- Quienes manifestaron de manera voluntaria su deseo de participar en el proyecto mediante consentimiento informado.

Criterios exclusión. Fueron excluidos para el objeto de análisis de este estudio los pacientes que:

- No asistieron a la consulta de Hepatología, del Servicio de Gastroenterología, del Ambulatorio Docente del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, en el periodo antes señalado
- Tenían edad menor de 18 y mayor de 80 años
- Presentaron diagnóstico de carcinoma hepatocelular, trombosis venosa portal o esplénica, cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria; contraindicación para terapia con beta-bloqueante; síntomas y/o signos clínicos o paraclínicos de enfermedad aguda y/o criterios de gravedad
- Refirieron consumo de alcohol durante la fase de recolección de la muestra, uso de drogas o procedimientos que puedan afectar la hemodinámica esplénica o la presión portal
- No manifestaron de manera voluntaria su deseo de participar en el proyecto mediante consentimiento informado.

Requerimiento Bioético: La ejecución del proyecto fue realizada posterior a la evaluación y aprobación del mismo por el Comité de Bioética del Hospital Universitario de Caracas. A cada paciente se les explicó los objetivos y alcances del proyecto, mediante una breve, clara y sencilla información. Aquellos que aceptaron participar se les entregó un formulario de consentimiento válido informado, donde manifestaron de manera voluntaria su deseo de ser partícipe del protocolo establecido en el trabajo, atendiendo lo establecido por la asociación médica mundial, sobre los principios éticos de investigación en humanos.³²

A todos los pacientes participantes se les llenó un formulario de historia clínica, en la cual se registraron datos referentes a identificación, antecedentes médicos familiares, antecedentes médicos y quirúrgicos personales, hábitos psicobiológicos, medidas antropométricas, parámetros de función cardiovascular, frecuencia respiratoria y evaluación ultrasonográfica abdominal con un ecógrafo Aloka SSD 4000 con sonda sectorial de 3,5 MHz dotado de un módulo Doppler pulsado y color. La valoración ultrasonográfica abdominal se realizó en posición de decúbito dorsal. Se precisó las medidas de vena porta, la presencia de ascitis, y varices periesplénicas. La presencia de esplenomegalia fue establecida tomando como base el diámetro longitudinal del bazo con valor límite de 10 mm³³.

A cada sujeto participante del protocolo, en condiciones de ayuno de 12 horas, se le extrajo de la región antebraquial anterior bajo condiciones de asepsia y antisepsia, una muestra de sangre de 12 ml, mediante una punción venosa realizada con una jeringa de 12 ml acoplada a una aguja 21G x 1,5 (CHINA MEHECO, LTD, Beijing, China). Una vez obtenida la muestra, una alícuota de 4 ml fue vertida en un tubo que contenía como anticoagulante EDTA (0,109 M) (BD Vacutainer TM Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ), una alícuota de 3 ml fue colocada en un tubo que contenía citrato de sodio al 3% (BD Vacutainer TM Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) y una de 5 ml fue colocada en un tubo sin anticoagulante (BD Vacutainer TM Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ). El suero y plasma obtenido posterior a centrifugación, fueron preservados bajo refrigeración a 4 °C o bajo congelación a -40 °C hasta su análisis. Todos los parámetros evaluados fueron sujetos a procedimientos de calibración (Bekman Coulter DRO070-1 y Bekman Coulter DRO070-2; Beckman Coulter Inc, CA, USA) y control de calidad, empleando controles comerciales de dos niveles (Moni-trol ® level 1 y level 2; Thermo Fisher Scientific Inc, MA, USA). Las muestras fueron procesadas en el Laboratorio del Hospital Universitario de Caracas. La determinación de la concentración sérica de urea, glucosa, creatinina, Bilirrubina total y fraccionada, proteína totales y fraccionadas; y la actividad enzimática de aspartato aminotransferasas y alanino aminotransferasas; se realizó por métodos enzimáticos, en un analizador automatizado Olympus Au640 Chemistry Analyzer (Beckman Coulter Inc, CA, USA), mediante el uso de Kits Comerciales (Wiener. Lab, Argentina). La medida del tiempo parcial de tromboplastina activada y de protrombina fueron realizados mediante el uso de un coagulómetro semiautomatizado (Coatron, TECO Medical Instruments Production, Neufahrn, Germany).

A cada participante se le calculó: el puntaje para la Escala de Child Pugh³⁴ y el Modelo de Enfermedad Hepática Terminal (MELD, por siglas en inglés),³⁵ el índice aspartato aminotransferasa: plaquetas (APRI),³⁶ la tasa de filtración glomerular mediante el uso de la ecuación Dieta Modificada en Enfermedad Renal (MDRD siglas en inglés de Modified Diet in Renal Disease).³⁷ Cada paciente fue clasificado según el valor obtenido acorde a lo establecido para estos parámetros. Para la definición de presencia de anormalidades de los parámetros bioquímicos evaluados, se consideró como valores límites aquellos establecidos como de referencia por el Laboratorio del Hospital Universitario de Caracas.

Análisis estadísticos. Toda la información fue registrada en una base de datos computarizada utilizando el programa Microsoft Excel 2018 (Microsoft Office 2018). Las variables categóricas se reportan en porcentaje (%). Las variables continuas son reportadas como media aritmética ± desviación estándar (D a C), donde: C = límite inferior del intervalo de confianza al 95% para media aritmética y D = límite superior del intervalo de confianza al 95% para media aritmética. Para establecer la significancia estadística de las diferencias entre dos medias muestrales se utilizó la prueba t de Student a dos

colas, si y solo si la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk y la prueba de igual varianza fueron positivas. En caso de que al menos una o ambas de las dos pruebas (igual normalidad o igual varianza), resultaron negativas, la comparación entre los grupos se realizará mediante la prueba de rangos de Mann-Whitney. El valor de probabilidad (p) usado para establecer el nivel de significancia fue $\alpha = 0,05$. La comparación de las medias entre tres o más grupos se realizó mediante la prueba de ANOVA. Se consideró $p \leq 0,05$ como significativa con un poder $\geq 0,8$ y $\alpha = 0,05$. La asociación entre variables dicotómicas (cualitativas) fue realizada mediante la prueba exacta de Fisher. Se consideró significancia estadística si $p \leq 0,05$ con un poder $\geq 0,8$ y α de 0,05. Se reportan el riesgo relativo y el Intervalo de confianza 95%. Para los cálculos estadísticos fueron realizados mediante el uso de Sigma Stat for Windows versión 2.0. Copyright 1992 – 1995. Jandel Corporations. Germany; GraphPad PRISM 5 for Windows, version 5.01, GraphPad Software Inc., San Diego, California, USA. www.graphpad.com. OriginPro 8.5.0. (OriginLab Corporation. Northampton, MA, USA). Para la edición de las figuras y tablas se usó Power Point 2018 (Microsoft office 2018).

Resultados

De un total de 720 pacientes que acudieron a la consulta de hepatología del servicio de gastroenterología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Caracas, durante el periodo julio-septiembre 2019, 30 presentaron diagnóstico de cirrosis hepática, de los cuales 29 cumplieron con los criterios de inclusión previstos para el presente estudio.

El promedio de edad en la muestra total objeto de análisis fue de $60,17 \pm 10,49$ años con intervalo de confianza al 95% (IC95%) de 56,35 a 63,99 años. El 52% de la muestra (n = 15) fueron de sexo masculino (datos no mostrados). No hubo diferencias significativas entre el promedio de edad de las mujeres con respecto al de los hombres ($59,40 \pm 10,04$ años, IC95% de 54,32 a 64,48 años contra $61,00 \pm 11,27$ años; IC95% de 55,10 a 66,91 años, $p = 0,345$, prueba t Student, $\alpha = 0,05$). El 62% de la muestra total, presentó edad ≥ 60 años (figura 1).

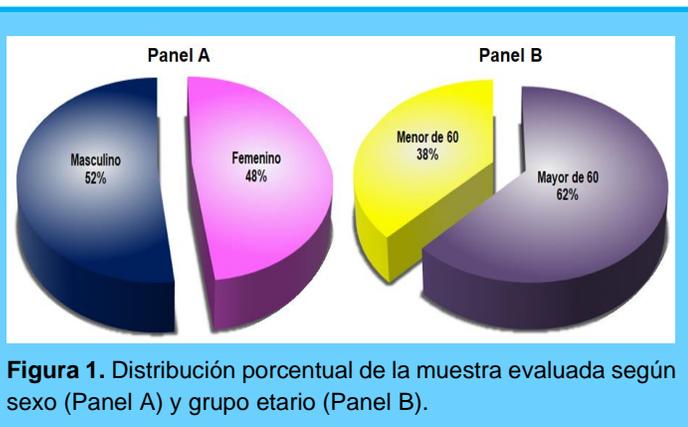


Figura 1. Distribución porcentual de la muestra evaluada según sexo (Panel A) y grupo etario (Panel B).

La etiología más frecuente fue la de origen viral (31%): cirrosis por virus de hepatitis C (17%) y cirrosis por virus de hepatitis B (14%). La segunda causa por hepatitis autoinmune (24%), seguida por las causadas por alcohol (21%). La frecuencia etiológica clasificada por sexo muestra que todos los pacientes con cirrosis por hepatitis autoinmune fueron mujeres ($p = 0,002$; Prueba Exacta de Fisher, $\alpha = 0,05$, figura 2) y todos los de causa por alcohol fueron hombres ($p = 0,017$; Prueba Exacta de Fisher, $\alpha = 0,05$, figura 2). La distribución por sexo de la frecuencia de cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (NASH, siglas en ingles), virus de hepatitis c (VHC), Virus de hepatitis B (VHB) y causas no determinadas no mostró proporción estadísticamente significativa entre hombres con respecto a las mujeres ($p > 0,05$; Prueba Exacta de Fisher, $\alpha = 0,05$, figura 2).

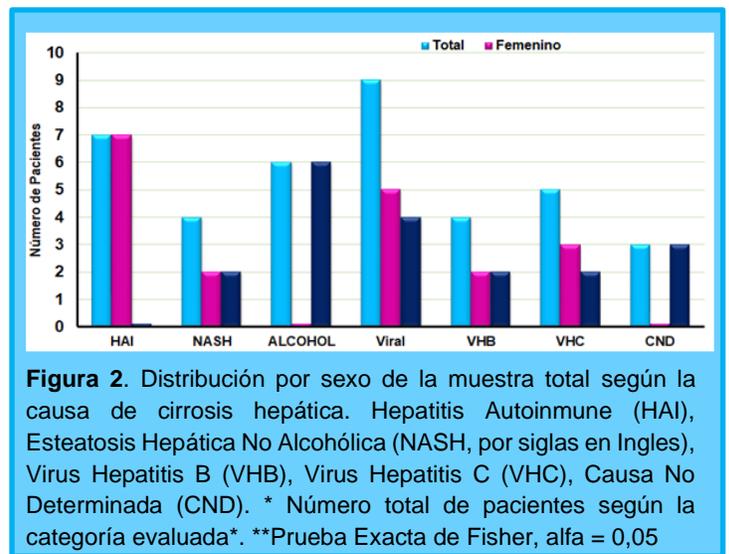


Figura 2. Distribución por sexo de la muestra total según la causa de cirrosis hepática. Hepatitis Autoinmune (HAI), Esteatosis Hepática No Alcohólica (NASH, por siglas en Ingles), Virus Hepatitis B (VHB), Virus Hepatitis C (VHC), Causa No Determinada (CND). * Número total de pacientes según la categoría evaluada*. **Prueba Exacta de Fisher, $\alpha = 0,05$

En la muestra total, la concentración promedio glóbulos rojos fue de $3,7 \pm 0,8 \times 10^6/\mu\text{L}$, hemoglobina $10,2 \pm 2,0$ g/L, HCT= $31,9 \pm 5,8$ %, VCM = $88,1 \pm 9,8$ fL, CHCM = $31,8 \pm 2,1$ g/dL y HCM= $28,3 \pm 4,4$ pg, cabe destacar, que los parámetros glóbulos rojos, hemoglobina, hematocrito, CHCM, se encontraban por debajo de los valores de referencia. Al clasificarlos según sexo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (Tabla 1).

La comparación de medias de estos parámetros al clasificar la muestra por etiología no mostró diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$, prueba ANOVA, $\alpha 0,05$, figura 3).

La figura 4, muestra la concentración promedio, de los parámetros hematimétricos de la serie blanca, glóbulos blancos y sus subpoblaciones (neutrófilos, monocitos, eosinófilos, basófilos y linfocitos), según causa. El análisis entre los grupos solo mostró un valor promedio de eosinófilos de $0,52 \pm 0,36$ cel x $10^2/\mu\text{l}$ (IC 95% de 0,16 a 0,87 cel x $10^2/\text{ul}$) en los pacientes con cirrosis por VHB que tiende a ser menor que los de los grupos por otras a causas. Solo se evidencio diferencias significativas entre los grupos en la concentración de linfocitos ($p = 0,011$, prueba ANOVA, $\alpha = 0,05$), la cual fue significativamente menor en los grupos de etiología por Alcohol

y virus de hepatitis B comparados con el grupo de etiología por hepatitis autoinmune ($p < 0,05$, Prueba de comparación Múltiple de Tukey, $\alpha = 0,05$).

Tabla 1. Media aritmética \pm desviación estándar (IC 95%) de los parámetros correspondientes a la serie eritroide en la muestra total evaluada clasificada según sexo.

	Total n=29	Masculino n=15	Femenino n=14	p
Glóbulos rojos ($10^6/\mu\text{L}$)	3,7 \pm 0,8 (3,4 a 3,9)	3,6 \pm 1,0 (3,1 a 4,1)	3,7 \pm 0,5 (3,5 a 4,0)	0,342
Hb (g/L)	10,2 \pm 2,0 (9,5 a 10,9)	10,2 \pm 2,4 (9,0 a 11,4)	10,2 \pm 1,4 (9,5 a 11,0)	0,479
HCTO (%)	31,9 \pm 5,8 (29,8 a 34,1)	31,5 \pm 7,2 (27,9 a 35,2)	32,4 \pm 4,0 (30,3 a 34,5)	0,349
Relación HCTO/Hb	3,1 \pm 0,2 (3,1 a 3,2)	3,1 \pm 0,2 (3,0 a 3,2)	3,2 \pm 0,2 (3,1 a 3,3)	0,130
VCM (fL)	88,1 \pm 9,8 (84,5 a 91,7)	88,7 \pm 10,2 (83,6 a 93,1)	87,4 \pm 9,7 (82,3 a 92,5)	0,362
CHCM (g/dL)	31,8 \pm 2,1 (31,0 a 32,6)	32,1 \pm 2,3 (30,9 a 33,3)	31,5 \pm 1,8 (30,6 a 32,5)	0,230
HCM (pg)	28,3 \pm 4,4 (26,7 a 29,9)	28,8 \pm 4,7 (26,4 a 31,2)	27,7 \pm 4,2 (25,6 a 29,9)	0,257

Hb= Hemoglobina, HCTO = Hematocrito, VCM = Volumen Corpuscular Medio, CHCM = Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media, HCM = Hemoglobina Corpuscular Media. *Prueba t de Student, $\alpha = 0,05$.

El promedio aritmético \pm desviación estándar (IC 95%) de los valores de parámetros relacionados con coagulación evaluados en la muestra total según causa de cirrosis se muestra en la figura 5. Solo se evidenció diferencia significativa entre los grupos en el valor del MELD ($p = 0,049$, prueba ANOVA, $\alpha = 0,05$), la cual fue significativamente menor en el grupo de etiología por NASH comparados con el grupo de etiología no determinada ($p < 0,05$, Prueba de comparación Múltiple de Tukey, $\alpha = 0,05$, figura 5).

Discusión

Las anomalías en los índices hematológicos se encuentran con frecuencia en cirrosis. Múltiples causas contribuyen a la aparición de anomalías hematológicas. Estudios recientes sugieren que la presencia de citopenias hematológicas se asocia a un mal pronóstico en la cirrosis.

La etiología más frecuente en la población evaluada fue por causas virales representando un 31%, de las cuales el VHC representó un 17% y el VHB un 14%. La cirrosis por HAI representó el 24%, la cual estaban constituido en su mayoría por pacientes de sexo femenino ($p = 0,002$) y presentaban anemia hipocrómica. Bustios et al.³⁸, reportaron como causas de cirrosis el consumo de alcohol (28%), hepatitis B crónica (15,2%) y hepatitis C crónica (11,8%). Escorcía y Marrugo⁵, encontraron como causa más frecuente virus de hepatitis C (28,5 %), seguido de esteatosis hepática no alcohólica (24,6%).

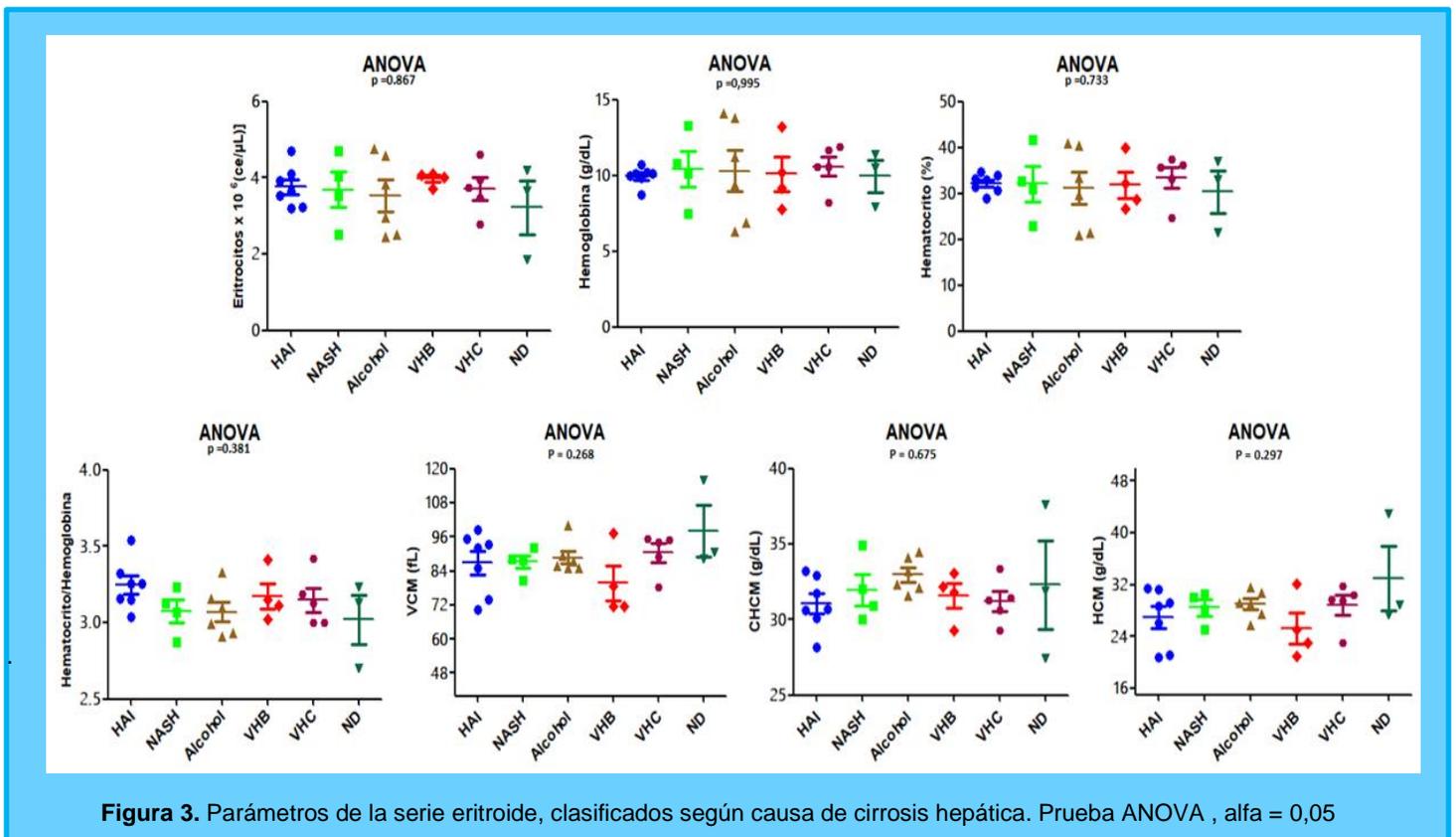


Figura 3. Parámetros de la serie eritroide, clasificados según causa de cirrosis hepática. Prueba ANOVA, $\alpha = 0,05$

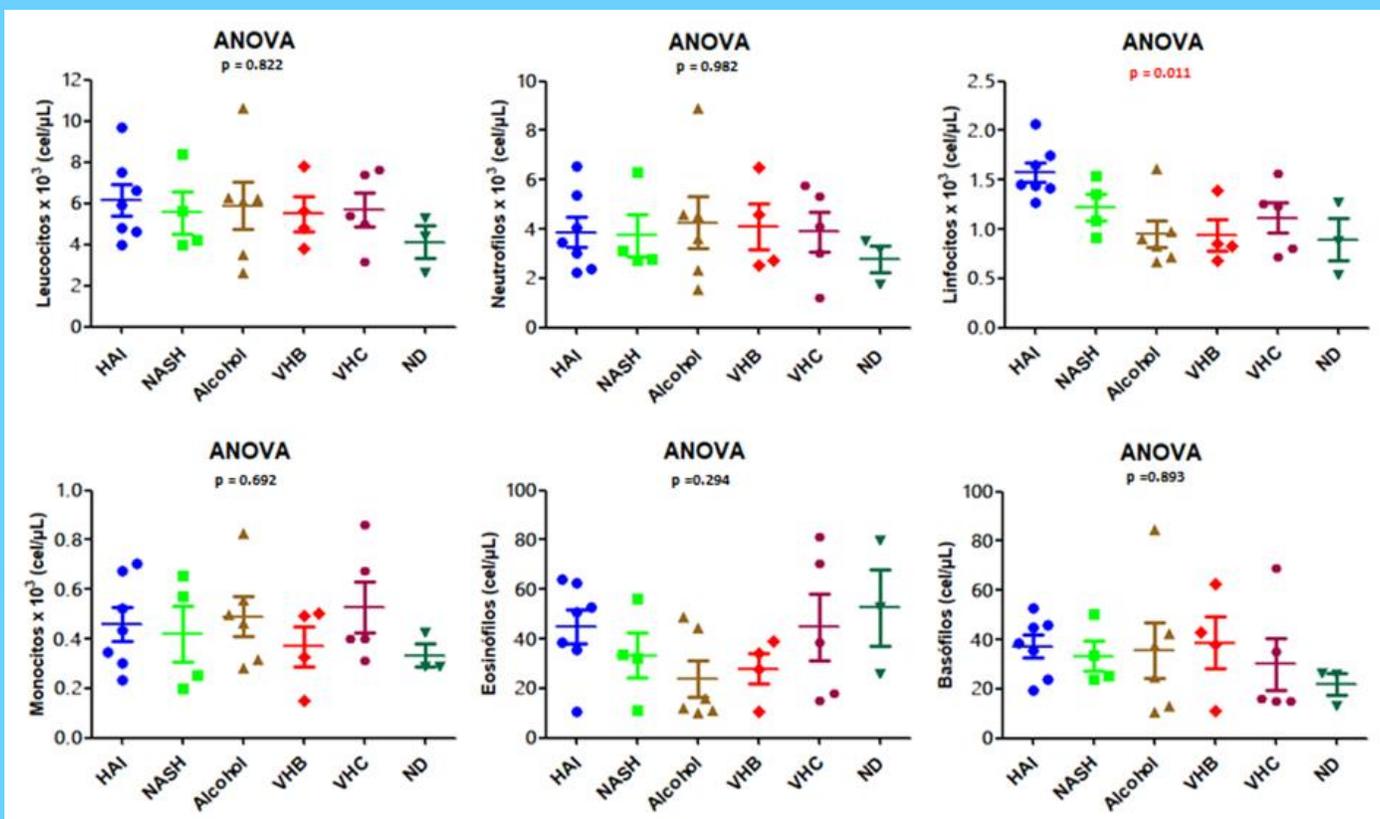


Figura 4. Contaje celular absoluto de la serie leucoide según causas de cirrosis hepática. Prueba ANOVA, alfa 0,05.

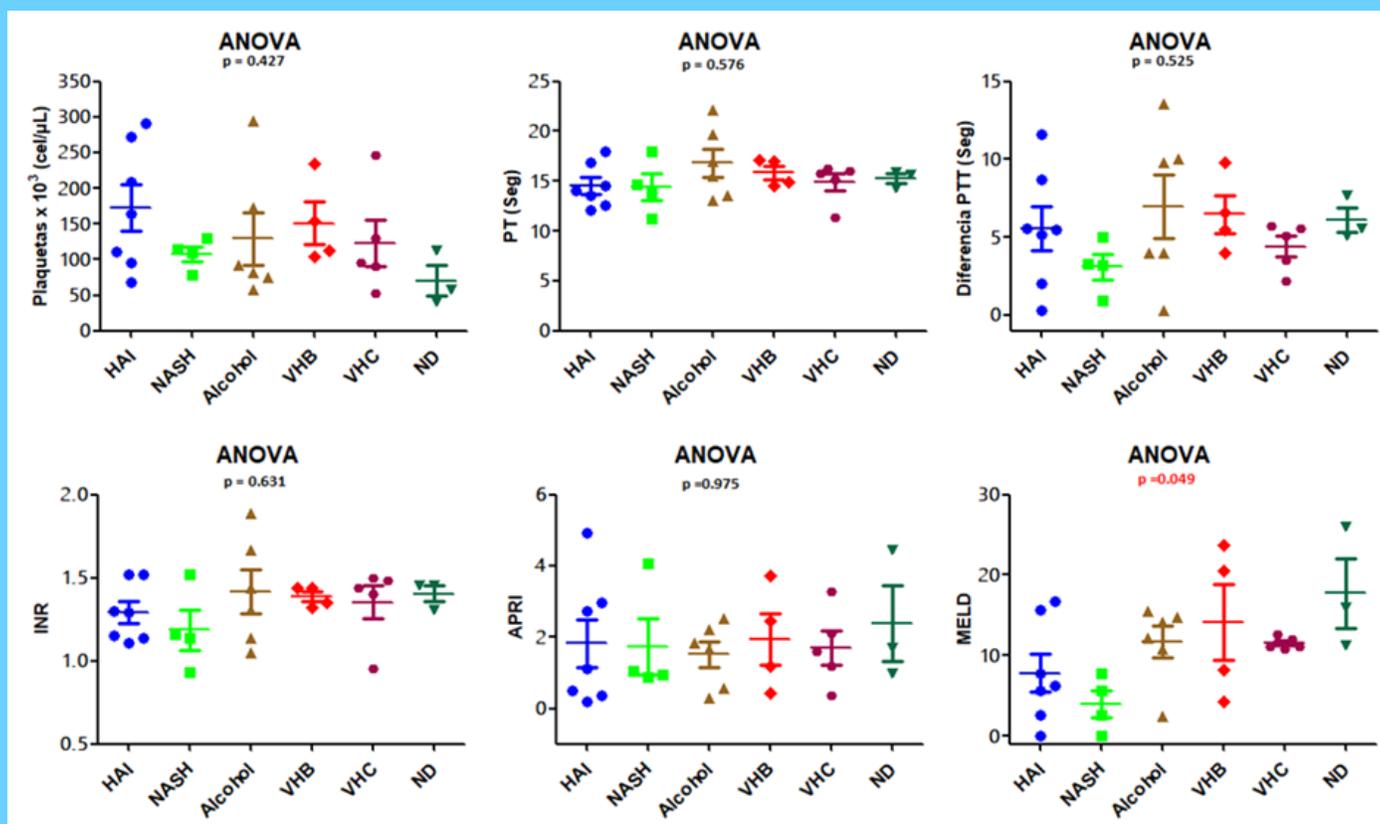


Figura 5. Parámetros asociados a coagulación según causas de cirrosis hepática. Prueba ANOVA, alfa 0,05

Los pacientes con infección por VHC pueden desarrollar anomalías en el recuento de células sanguíneas periféricas que comúnmente se atribuyen a hiperesplenismo, terapia antiviral, disminución de los niveles de trombopoyetina y / o mecanismo autoinmune.³⁹⁻⁴² A nivel de médula ósea, el efecto más común por la infección por VHC es la diseritropoyesis, seguida de dismielopoyesis.⁴³ En este estudio se encontró que los pacientes con etiología VHC, presentaron los valores más bajos de HCM y CHCM, lo cual podría explicarse como consecuencia de la diseritropoyesis atribuibles al VHC.

En este estudio, los pacientes con etiología VHB presentan linfopenia de manera significativa. Esto podría explicarse por el efecto supresor de la hematopoyesis en el desarrollo y maduración de las células progenitoras atribuible a VHB el cual infecta selectivamente las células mieloides inmaduras en comparación con las células maduras en etapa terminal.⁴⁴ Evidencia creciente muestra que los parámetros relación neutrófilos: linfocitos; monocitos: linfocitos, plaquetas: linfocitos, amplitud de distribución de reticulocitos (RDW, por sus siglas en inglés) y volumen plaquetario medio juegan un rol fundamental en la enfermedad hepática asociada a VHB. Parámetros que no fueron objeto de análisis en el presente trabajo dado el bajo n muestral obtenido al categorizar la muestra por etiología no permite una significancia estadística robusta.⁴⁵⁻⁴⁷

La tercera causa de cirrosis en la muestra evaluada fue el consumo de alcohol (21%), siendo el sexo masculino el mayor consumidor (p= 0.017). Al evaluar los parámetros hematológicos en los pacientes con etiología alcohólica se observó anemia normocítica-normocrómica; trombocitopenia, linfopenia y alargamiento de los tiempos de coagulación. Lo cual guarda relación con lo reportado previamente.⁴⁸ La anemia en la hepatopatía alcohólica también se asocia con un efecto tóxico directo del alcohol en la médula ósea, causando supresión reversible de la hematopoyesis y posteriormente anemia con alteración de la producción y función de las plaquetas. Además, la mayoría de los pacientes con abuso crónico de alcohol también presentan desnutrición, lo que resulta en deficiencia de hierro, ácido fólico, vitamina B₁₂ y B₆.⁴⁹ En La población evaluada los valores de vitamina B₁₂, ácido fólico y evaluación ferrocínica no fueron evaluados.

Múltiples factores contribuyen al desarrollo de trombocitopenia en el paciente cirrótico y estos pueden dividirse en términos generales en los que conducen a una disminución de la producción, secuestro esplénico y aumento de la destrucción. Los pacientes cirróticos con trombocitopenia tienen niveles más bajos de trombopoyetina circulante que aquellos con recuentos plaquetarios normales^{50,51}. La producción inadecuada de plaquetas debido a la supresión de la médula ósea en casos seleccionados también puede desempeñar un papel crucial en el desarrollo de trombocitopenia en la cirrosis^{52,53}. Las posibles etiologías incluyen, la supresión por virus, donde se ha observado que el virus de la hepatitis A, el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis C inhiben directamente el crecimiento y la diferenciación de las células progenitoras de la médula ósea humana in vitro. Otro factor que produce trombocitopenia es el alcohol, el cual reduce la vida media de las plaquetas y conduce

a una megacariopoyesis ineficaz. Además, los pacientes cirróticos están expuestos a una gran cantidad de medicamentos, que tienen el potencial de causar trombocitopenia inducida por fármacos, a través de múltiples mecanismos que incluyen tanto la supresión directa de la médula ósea, como la destrucción inmunológica de plaquetas.⁵⁴

Conclusión

Se evidenció que la etiología de la cirrosis hepática, puede ejercer un efecto supresor, sobre algunas de las subpoblaciones de la serie blanca y modificaciones en la concentración de las plaquetas, así como, alteración en los parámetros PT, dPTT. Estos resultados podrían ser de gran utilidad al evaluar el pronóstico de pacientes cirróticos en la población venezolana.

Referencias

- Roth GA, Abate D, Abate KH, et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* 2018; 392: 1736–88.
- WHO. The top 10 causes of death. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- GBD 2017 Cirrhosis Collaborators. The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Mar;5(3):245-266. doi: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
- Jepsen P, Younossi ZM. The global burden of cirrhosis: A review of disability-adjusted life-years lost and unmet needs. *J Hepatol.* 2021 Jul;75 Suppl 1:S3-S13. doi: 10.1016/j.jhep.2020.11.042. PMID: 34039490
- Escorcia Charris E, Marrugo Balceiro W., Balceiro W. Caracterización epidemiológica y clínica de la cirrhosis hepática en un centro regional del caribe colombiano: clínica general del norte. Enero 2012 a marzo 2017. *Bioc.* 2018. 13(1):17-30.
- Venezuela: liver disease . <https://www.worldlifeexpectancy.com/venezuela-liver-disease>.
- Czaja AJ. Review article: the prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014; 39: 385–406.
- Sohrabpour AA, Mohamadnejad M, Malekzadeh R. Review article: the reversibility of cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 824–32.
- Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 767–77.

10. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. *Lancet* 2008; 371: 838–51.
11. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J gastroenterol* 2009;23(6):441-445.
12. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, et al. The incidence, prevalence and clinical significance of abnormal hematological indices in patients with compensated cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(6): 689-695
13. Gangireddy VG, Kanneganti PC, Sridhar S, Talla S, Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Nov;28(10):558-64. doi: 10.1155/2014/532191.
14. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med*. 2021 Apr 6;10(7):1530. doi: 10.3390/jcm10071530.
15. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017 Jun;37(6):778-793. doi: 10.1111/liv.13317.
16. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2595-605. doi: 10.3748/wjg.v20.i10.2595
17. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;4(3):158-164. doi: 10.5114/ceh.2018.78119.
18. Martin-Mateos R, Alvarez-Mon M, Albillos A. Dysfunctional Immune Response in Acute-on-Chronic Liver Failure: It Takes Two to Tango. *Front Immunol*. 2019 May 1;10:973. doi: 10.3389/fimmu.2019.00973
19. Tuchendler E, Tuchendler PK, Madej G. Immunodeficiency caused by cirrhosis. *Clin Exp Hepatol*. 2018 Sep;4(3):158-164. doi: 10.5114/ceh.2018.78119. Epub 2018 Sep 10. PMID: 30324140; PMCID: PMC6185932.
20. Rueschenbaum S, Ciesek S, Queck A, Widera M, Schwarzkopf K, Brüne B, Welsch C, Wedemeyer H, Zeuzem S, Weigert A, Lange CM. Dysregulated Adaptive Immunity Is an Early Event in Liver Cirrhosis Preceding Acute-on-Chronic Liver Failure. *Front Immunol*. 2021; 11:534731. doi: 10.3389/fimmu.2020.534731
21. Lisman T, Bos S, Intagliata NM. Mechanisms of enhanced thrombin-generating capacity in patients with cirrhosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun;16(6):1128-1131. doi: 10.1111/jth.14020
22. Lisman T, Porte RJ. Pathogenesis, prevention, and management of bleeding and thrombosis in patients with liver diseases. *Res Pract Thromb Haemost*. 2017 Aug 5;1(2):150-161. doi: 10.1002/rth2.12028
23. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019 Jul;157(1):34-43.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2019.03.070
24. Lisman T, Bongers TN, Adelmeijer J, Janssen HL, de Maat MP, de Groot PG, Leebeek FW. Elevated levels of von Willebrand Factor in cirrhosis support platelet adhesion despite reduced functional capacity. *Hepatology*. 2006 Jul;44(1):53-61. doi: 10.1002/hep.21231.
25. Tripodi A, Primignani M, Lemma L, Chantarangkul V, Mannucci PM. Evidence that low protein C contributes to the procoagulant imbalance in cirrhosis. *J Hepatol*. 2013 Aug;59(2):265-70. doi: 10.1016/j.jhep.2013.03.036
26. Sinigre T, Duron C, Lecompte T, Pereira B, Massoulier S, Lamblin G, Abergel A, Lebreton A. Increased factor VIII plays a significant role in plasma hypercoagulability phenotype of patients with cirrhosis. *J Thromb Haemost*. 2018 Jun;16(6):1132-1140. doi: 10.1111/jth.14011.
27. Gue CS, Yap CK, Ng HS. The correlation between cytopenia and esophageal varices in patients with liver cirrhosis. *Med J Malaysia*. 2004 Dec;59(5):604-8
28. Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, Yue J, Li Q, Li Y, Deng J. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017 Apr;242(7):744-749. doi: 10.1177/1535370217693113
29. Sahin A, Artas H, Tunc N, Yalniz M, Bahcecioglu IH. Hematological Indices in Portal Hypertension: Cirrhosis versus Noncirrhotic Portal Hypertension. *J Clin Med*. 2018 Aug 2;7(8):196. doi: 10.3390/jcm7080196.
30. Lv Y, Han X, Gong X, Ma Q, Chang S, Wu H, Li Y, Deng J. Grading of peripheral cytopenias caused by nonalcoholic cirrhotic portal hypertension and its clinical significance. *Cell Biochem Biophys*. 2015 Mar;71(2):1141-5. doi: 10.1007/s12013-014-0321-x.
31. Martínez D, Papuzinski C, Stojanova J, Arancibia M. General concepts in biostatistics and clinical epidemiology: observational studies with case-control design. *Medwave*. 2019 Nov 7;19(10): e7716.
32. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
33. de Franchis R, Baveno VF. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010; 53:762-768
34. Tsois A, Marlar CA. Use Of The Child Pugh Score In Liver Disease. 2020 May 17. In: *Stat Pearls* [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 31194448
35. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007 Mar;45(3):797-805.
36. Wai CT, Greenson JK, Fontana RJ, Kalbfleisch JD, Marrero JA, Conjeevaram HS, Lok AS. A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2003 Aug;38(2):518-26. doi: 10.1053/jhep.2003.50346.
37. Francoz C, Nadim MK, Baron A, Prié D, Antoine C, Belghiti J, Valla D, Moreau R, Durand F. Glomerular filtration rate equations for liver-kidney transplantation in patients with cirrhosis: validation of current recommendations. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1514-21.
38. Bustios C, Davalos M, Roman R, Zumaeta E. Características Epidemiológicas y Clínicas de la Cirrosis

- Hepática en la Unidad de Hígado del HNERM Es-Salud. *Rev. gastroenterol.* 2007;27(3):238-245.
39. Afdhal N, Mchutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008;48:1000–1007.
 40. Garcia-Suarez J, Burgaleta C, Hernanz N, et al. HCV-associated thrombocytopenia: clinical characteristics and platelet response after recombinant alpha2b-interferon therapy. *Br J Haematol* 2000;110:98–103.
 41. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, et al. Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *Br J Haematol* 2001;113:590–595.
 42. Zhang W, Nardi MA, Borkowsky W, Li Z, Karpatkin S. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009;113:4086–4093.
 43. Klco JM, Geng B, Brunt EM, et al. Bone marrow biopsy in patients with hepatitis C virus infection: spectrum of findings and diagnostic utility. *Am J Hematol.* 2010 Feb;85(2):106-10. doi: 10.1002/ajh.21600.
 44. Sing GK, Prior S, Fernan A, Cooksley G. Hepatitis B virus differentially suppresses myelopoiesis and displays tropism for immature hematopoietic cells. *J Virol.* 1993 ;67(6):3454-60. doi: 10.1128/JVI.67.6.3454-3460.1993
 45. Mao W, Wu J. Haematologic indices in hepatitis B virus-related liver disease. *Clin Chim Acta.* 2020 Jan;500:135-142. doi: 10.1016/j.cca.2019.10.007.
 46. Li X, Wu J, Mao W. Evaluation of the neutrophil-to-lymphocyte ratio, monocyte-to-lymphocyte ratio, and red cell distribution width for the prediction of prognosis of patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Clin Lab Anal.* 2020 Nov;34(11):e23478. doi: 10.1002/jcla.23478.
 47. Cai J, Wang K, Han T, Jiang H. Evaluation of prognostic values of inflammation-based makers in patients with HBV-related acute-on-chronic liver failure. *Medicine (Baltimore).* 2018 Nov;97(46):e13324. doi: 10.1097/MD.00000000000013324
 48. Baig W, Nagaraja M, Varma M, R Prabhu. Platelet count to spleen diameter ratio for the diagnosis of esophageal varices: Is it feasible? *Can J Gastroenterol* 2008;22(10):825- 828.
 49. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15:4653-4658.
 50. Moore AH. Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2019 Dec 20;14(5):183-186. doi: 10.1002/cld.860.
 51. Peck-Radosavljevic M, Zacherl J, Meng YG, et al. Is inadequate thrombopoietin production a major cause of thrombocytopenia in cirrhosis of the liver? *J Hepatol.* 1997;27(1):127–131
 52. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017 Jun;37(6):778-793.
 53. Koike Y, Yoneyama A, Shirai J, et al. Evaluation of thrombopoiesis in thrombocytopenic disorders by simultaneous measurement of reticulated platelets of whole blood and serum thrombopoietin concentrations. *Thromb Haemost.* 1998;79(6):1106–1110.
 54. Mitchell O, Feldman D, Diakow M, Sigal S. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research* 2016;8 39–50.