

## Anormalidades hematológicas en enfermedad hepática, fisiopatología y consideraciones terapéuticas

Yossadara Hernández Ángeles <sup>1</sup>; Adán Germán Gallardo Rodríguez <sup>2</sup>; Emmanuel Martínez Moreno <sup>3</sup>; Christian Ramos Peñafiel\* <sup>3</sup>

### RESUMEN

Las alteraciones en los recuentos celulares sanguíneos representan los hallazgos clínicos más notorios y recurrentes en pacientes que padecen enfermedad hepática, tanto aguda como crónica. Estos cambios constituyen un marcador importante de la disfunción hepática y, a menudo, desempeñan un papel crucial en la evaluación y manejo de estos pacientes. En conjunto con el alargamiento de las pruebas de coagulación, la trombocitopenia es la irregularidad más prevalente en estos individuos. Esta condición, así como las leucopenias, se le atribuye en gran medida al hiperesplenismo, una alteración en la que el bazo retiene y destruye las células sanguíneas, incluidas las plaquetas. Sin embargo, cuando el conteo plaquetario desciende por debajo de  $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , es fundamental considerar otras causas, como factores autoinmunitarios que pueden estar contribuyendo con la trombocitopenia. La anemia, definida como una disminución en el número de glóbulos rojos o en los niveles de hemoglobina, es otra característica constante que acompaña a la enfermedad hepática. Aunque en la mayoría de los casos la anemia es macrocítica, en algunas situaciones puede ser secundaria a eventos hemolíticos, como lo observado en el síndrome de Zieve. Esta diversidad en las manifestaciones de la anemia en pacientes hepáticos subraya la complejidad de las interacciones entre el hígado y los componentes sanguíneos. A pesar de los avances en la comprensión de las causas subyacentes de estas citopenias, las opciones del tratamiento siguen siendo limitadas. Generalmente, las opciones terapéuticas se enfocan en la administración de transfusiones de hemocomponentes para compensar las deficiencias en los recuentos celulares o en el uso de análogos de trombopoyetina (TPO) para estimular temporalmente la producción de las plaquetas en la médula ósea. No obstante, estos tratamientos tienden a abordar los síntomas más que las causas fundamentales de las alteraciones hematológicas en la enfermedad hepática. La persistencia y el empeoramiento de estas alteraciones pueden servir como indicadores tempranos de la progresión de la disfunción hepática. La relación intrincada entre el hígado y la homeostasis hematológica continúa siendo objeto de investigación, la comprensión más profunda de estos mecanismos podría abrir potencialmente la puerta hacia enfoques terapéuticos más específicos y efectivos para abordar las citopenias en el contexto de la enfermedad hepática.

**Palabras clave:** Cirrosis Hepática; Trombocitopenia; Leucopenia; Anemia; Médula Ósea; Hiperesplenismo (Fuente: DeCS BIREME).

## Hematologic disorders in liver failure: pathophysiology and therapeutic considerations

### ABSTRACT

Alterations in blood cell counts are the most prominent and recurrent clinical findings among patients suffering from both acute and chronic liver disease. These changes are an important marker of liver failure and often play a key role in the evaluation and management of these patients. Together with the prolongation of coagulation tests, thrombocytopenia is the most common disorder among these individuals. This condition, as well as leukopenia, is largely attributable to hypersplenism, a disorder in which the spleen retains and destroys blood cells, including platelets. However, when the platelet count drops below  $10 \times 10^3/\mu\text{l}$ , it is essential to consider other causes, such as autoimmune factors that may be contributing to the development of thrombocytopenia. Anemia, defined as a decrease in red blood cell count or hemoglobin levels, is another common characteristic of liver disease. Although in most cases macrocytic anemia occurs, in some situations it can be secondary to hemolytic events, as observed in Zieve's syndrome. This wide range of manifestations of anemia among liver patients highlights the complex interaction between liver and blood components. Despite advances in understanding the underlying causes of these cytopenias, treatment options remain limited. Therapeutic options generally

1 Instituto de Salud del Estado de México, Departamento de Medicina Interna. Ciudad de México, México.

2 Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Departamento de Investigación en Hematología. Ciudad de México, México.

3 Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Departamento de Hematología. Ciudad de México, México.

\*Autor corresponsal.

focus on the transfusion of blood products to compensate for deficiencies in cell counts or on the use of thrombopoietin (TPO) analogues to temporarily stimulate platelet production in the bone marrow. However, these treatments tend to address the symptoms rather than the root causes of hematologic disorders in liver disease. The persistence and worsening of these disorders may serve as early indicators of the progression of liver failure. The complicated relationship between liver and hematological homeostasis remains the subject of research. A deeper understanding of these mechanisms could potentially open the door toward more targeted and effective therapeutic approaches to address cytopenias in the context of liver disease.

**Keywords:** Liver Cirrhosis; Thrombocytopenia; Leukopenia; Anemia; Bone Marrow; Hypersplenism (Source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

Si bien las alteraciones hemostáticas son los trastornos sanguíneos más frecuentes en pacientes con enfermedad hepática, no son las únicas ya que, dependiendo de la gravedad, existen tantas anomalías en la estructura y función de los hematíes, que originan alteraciones en el conteo de leucocitos debido al hiperesplenismo, al igual que anomalías en el conteo y función de las plaquetas. Los cambios en el tamaño de los hematíes son la alteración más frecuente, pero, en pocas ocasiones, el volumen corpuscular es superior a 120 fl, mientras que la trombocitopenia es considerada multifactorial.

Al momento, solo la trombocitopenia cuenta con un tratamiento específico pero transitorio, mientras que tanto para la leucopenia como la anemia el uso de los estimulantes es aún controversial. En la siguiente revisión se presentan las principales alteraciones sanguíneas identificadas en adultos con enfermedad hepática crónica asociada a alcohol o virus de hepatitis.

En la Figura 1 se resumen los principales cambios sanguíneos asociados a la enfermedad hepática crónica.

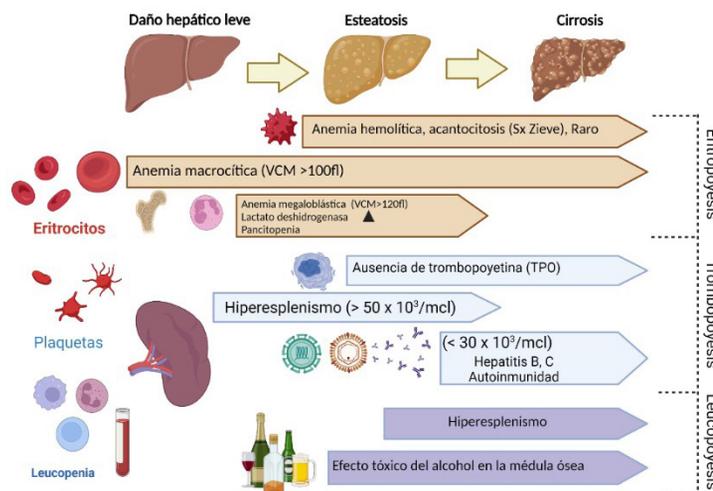


Figura 1. Cambios sanguíneos asociados a la enfermedad hepática

## ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura de estudios retrospectivos y prospectivos usando la base de datos de PubMed, y se incluyeron artículos representativos, así como artículos publicados en los últimos cinco años. Se investigó sobre las alteraciones hematológicas en la enfermedad hepática. Se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: “anemia AND liver disease”, “anemia AND cirrhosis”, “thrombocytopenia AND liver disease”, “thrombocytopenia AND cirrhosis”, “leucopenia AND liver

disease”, “leucopenia AND cirrhosis”, “portal hypertension AND thrombocytopenia”. Se analizaron 66 estudios en los que se incluyeron alteraciones hematológicas asociadas a enfermedad hepática con o sin hipertensión portal, también se incluyeron artículos de valores de referencia normales para establecer una comparación con los pacientes con enfermedad hepática.

## Criterios de elegibilidad

En esta revisión se decidió incluir estudios que cumplieran con los siguientes criterios: 1. resultados de ensayos

clínicos, cohortes prospectivas o retrospectivas, series de casos y estudios observacionales; 2. estudios en inglés y español; 3. estudios que hablan sobre enfermedad hepática crónica alcohólica y no alcohólica de origen no inmune e hipertensión portal secundaria a enfermedad hepática crónica.

Los criterios de exclusión fueron estudios que incluyeron pacientes con enfermedades autoinmunes con afectación

hepática, falla hepática aguda, sepsis, infecciones y alteraciones de la coagulación en enfermedad hepática crónica; y estudios de enfermedad hepática crónica sin reporte de alteraciones hematológicas o con enfermedades hematológicas previas. Todos los resúmenes y textos completos fueron analizados para su elegibilidad por dos de los autores de este estudio. La búsqueda y la selección de los artículos para esta revisión se describen en la Figura 2.

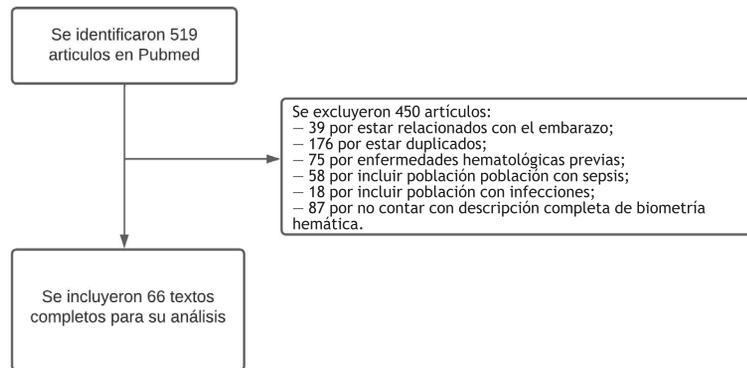


Figura 2. Diagrama de flujo de la búsqueda en la literatura y el proceso de selección de estudios para su inclusión en la revisión

## PRINCIPALES CAMBIOS SANGUÍNEOS ASOCIADOS A LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

### Alteraciones en la serie eritrocitaria

**Macroцитosis.** El aumento en el volumen corpuscular acompaña a la mayoría de los trastornos hepáticos, en especial a los asociados con la ingesta de alcohol (100-110 fl); si el volumen es superior a 120 fl, se debe sospechar de una deficiencia de cobalamina o de folatos, pero si se acompaña de un conteo de reticulocitos elevado ( $>100,000/\mu\text{l}$ ), puede sugerir un evento hemolítico <sup>(1)</sup>. De acuerdo con la etiología, Unnikrishnan et al. identificaron que la principal etiología de la macrocitosis es la anemia megaloblástica (38,4 %), seguida de los trastornos hepáticos (15 %) y los eventos hemolíticos (8,3 %) <sup>(2)</sup>. El volumen promedio en los pacientes alcohólicos es de 114 fl, valor semejante a los individuos con síndromes de falla medular <sup>(3)</sup>. Gupta et al. sugieren que para distinguir entre los síndromes de falla medular con la anemia megaloblástica puede utilizarse el ancho de distribución eritrocitaria, ya que se encuentra aumentado en el caso de las deficiencias nutricionales <sup>(4,5)</sup>. En conjunto con el volumen corpuscular medio, otro índice de utilidad es el ancho de distribución eritrocitaria (RDW), ya que se encuentra ligeramente aumentado en patologías asociadas al alcoholismo, pero no permite distinguir el tipo de daño como su severidad <sup>(6,7)</sup>. El principal motivo de estos cambios son alteraciones en la absorción del ácido fólico, pero en caso de persistir se debe sospechar de otras etiologías como los síndromes de falla medular o el uso de medicamentos <sup>(8,9)</sup>.

### Trastornos hemolíticos

La hemólisis en individuos con daño hepático es rara y puede asociarse a una alteración en las lipoproteínas de la membrana del hematíe <sup>(10,11)</sup>. La combinación de estas raras manifestaciones (prevalencia del 0,17 %) se denomina síndrome de Zieve <sup>(12)</sup>. Este síndrome, descrito por Leslie Zieve en 1958, combina la presencia de ictericia, hiperlipidemia y anemia hemolítica, asociada a la falla hepática por alcohol. Aunque su frecuencia es rara, el principal tratamiento se basa en la suspensión de la ingesta de alcohol <sup>(13,14)</sup>. Otros cambios sugerentes de este síndrome son la deficiencia de vitamina E y la disminución de ácidos grasos polinsaturados, que resultan en la oxidación del glutatión en los eritrocitos, causando el evento hemolítico <sup>(15)</sup>. Otros cambios pueden apreciarse en el frotis de sangre periférica, donde se observa la aparición de microesferocitosis, macroovalocitos o células policromáticas, sugerentes de reticulocitosis. Estos cambios pueden apreciarse en estados hemolíticos tanto intra- como extravasculares, que pueden estar presentes en enfermedades por depósito, procesos infecciosos o trastornos hereditarios <sup>(16-18)</sup>.

### Volumen corpuscular normal o disminuido

En los casos de un volumen corpuscular disminuido se debe sospechar de pérdidas hemáticas que causen una anemia por deficiencia de hierro (ADH) <sup>(19)</sup>. La frecuencia de anemia es variable (80 %), en su mayoría debido a hemorragia digestiva (ruptura variceal, gastropatía, úlcera gástrica, úlcera péptica, sangrado hemorroidal) <sup>(20)</sup>. Sin

embargo, debido a que el principal almacén de hierro es el hígado, la sospecha puede ser difícil en algunos casos. Algunas modificaciones del metabolismo del hierro en hepatopatías incluyen el aumento en los niveles de ferritina debido a que es un reactante de inflamación, lo que obliga a usar otros parámetros de la cinética para hacer el diagnóstico <sup>(21)</sup>, mientras que, para el tratamiento, se debe tener precaución con las formulaciones orales debido al riesgo de estreñimiento, así como con las formulaciones endovenosas, pues pueden acumularse a nivel hepático <sup>(22,23)</sup>. El déficit debe calcularse cuidadosamente, ya que el exceso de moléculas de hierro libre aumenta ligeramente el riesgo de procesos infecciosos (RR 1,17; 95 % IC) <sup>(24)</sup>.

Otros cambios incluyen la disminución de la expresión de hepcidina, en especial en el hígado graso no alcohólico, que se denomina síndrome de sobrecarga de hierro dismetabólica (DIOS [*dysmetabolic iron overload syndrome*, por sus siglas en inglés]) <sup>(25,26)</sup>.

### CITOPENIAS ASOCIADAS A LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

**Trombocitopenia:** En conjunto con la anemia, la trombocitopenia se encuentra dentro de los cambios más constantes en la enfermedad hepática, especialmente en pacientes con cirrosis (78 %). Se considera como leve cuando los conteos están entre 100 a 150 x 10<sup>3</sup>/μcl, moderada entre 50-100 x 10<sup>3</sup>/μcl y severa cuando el conteo es menor de 50 x 10<sup>3</sup>/μcl <sup>(27,28)</sup>.

La causa más frecuente de trombocitopenia es el hiperesplenismo. Esta situación fue establecida por Aster en 1966 e involucra, en su mayoría, casos por trombocitopenia leve o moderada. Sin embargo, en casos severos (<50 x 10<sup>3</sup>/μcl), se debe considerar la posibilidad de una trombocitopenia inmune mediada por autoanticuerpos anti Gp IIb-IIIa, relacionada con infecciones como hepatitis C <sup>(29)</sup>.

El hiperesplenismo provoca un secuestro sanguíneo a través de la circulación esplénica, el cual es independiente al tamaño del bazo <sup>(30)</sup>. De acuerdo con el consenso de Baveno VII, en aquellos casos con trombocitopenia se debe de realizar una endoscopia para descartar hipertensión portal <sup>(31)</sup>. Para su manejo, algunos autores sugieren la embolización parcial, en especial en los casos con enfermedad hepática leve (Child-Pugh A), que reduce el flujo portal y la gastropatía hipertensiva <sup>(32,33)</sup>.

Seguido del secuestro esplénico, la falta de producción de plaquetas a través de la trombopoyetina (TPO) es uno de los mecanismos principales de la trombocitopenia, la cual se ha transformado actualmente en la principal estrategia terapéutica para el aumento de plaquetas <sup>(34,35)</sup>.

El primer análogo de TPO autorizado fue eltrombopag. Kamaguchi et al. reportaron el efecto de dos dosis (25 mg o 37,5 mg), e identificaron un ascenso desde la primera semana, que se mantuvo hasta dos semanas después del tratamiento <sup>(36-38)</sup>. En el estudio ELEVATE, la dosis fue mayor (75 mg) y, de acuerdo con otras observaciones, el uso del análogo redujo los requerimientos transfusionales, pero aumentó el riesgo de trombosis de la vena porta (seis casos en 145 pacientes) <sup>(39)</sup>. Otros análogos, como avatrombopag, mejoraron los conteos previos al procedimiento tanto a dosis de 40 mg como de 60 mg (ADAPT-1 y ADAPT-2), sin mostrar un incremento en los eventos adversos <sup>(40)</sup>. Recientemente, Eguchi et al. reportaron el efecto de avatrombopag a dosis de 20 mg, 40 mg y 60 mg durante cinco días, y definieron las respuestas como el ascenso a los 10-13 días del tratamiento. Tanto la dosis de 40 mg (63,6 %) como la de 60 mg (40 %) mostraron una respuesta favorable sin identificarse eventos adversos significativos <sup>(41)</sup>. Lusutrombopag es otro análogo de TPO utilizado recientemente en pacientes con falla hepática crónica. Al igual que los dos análogos previos, lusutrombopag ha sido probado en población asiática, y ha reducido la hemorragia (3,7 % vs. 8,2 % del placebo) y las necesidades transfusionales <sup>(42)</sup>. En el estudio L-PLUS-2, el tiempo promedio de duración del ascenso de plaquetas con el uso de lusutrombopag fue de 19,2 días, y no se presentaron eventos adversos significativos <sup>(43)</sup>.

El uso de estos análogos debe considerarse cuando el conteo de plaquetas sea muy bajo (<10 x 10<sup>3</sup>/μcl), especialmente cuando se sospeche de la asociación con una trombocitopenia inmune <sup>(44)</sup>. Debido a su metabolismo hepático, la dosis inicial de eltrombopag es de 25 mg, por lo que se requiere un monitoreo hepático estricto, mientras que otros análogos como avatrombopag pueden utilizarse con seguridad independientemente de la falla hepática <sup>(45,46)</sup>.

Finalmente, como parte del estudio de la trombocitopenia severa, se debe descartar la asociación con virus, como hepatitis B o C, así como la toxicidad asociada a medicamentos <sup>(47,48)</sup>.

**Leucopenia:** La leucopenia se presenta en general de manera tardía y se asocia tanto al hiperesplenismo como a procesos infecciosos virales <sup>(49)</sup>. El papel de las citocinas, así como el factor de crecimiento de granulocitos (G-CSF), es aún desconocido, pero su uso ha sido de utilidad para elevar de manera transitoria el conteo de leucocitos <sup>(50)</sup>. Lv et al. describieron en su serie de pacientes posesplenectomizados y con cirrosis hepática, que el conteo de leucocitos mostró una mejoría en 79,2 % de los casos (309 de 390 individuos) <sup>(51)</sup>. Semejante a la trombocitopenia, la leucopenia asociada al hiperesplenismo puede mejorar con estrategias como la embolización, los *shunts* portosistémicos o, finalmente, la esplenectomía <sup>(52)</sup>.

## Anormalidades hematológicas en enfermedad hepática, fisiopatología y consideraciones terapéuticas

Otras anormalidades curiosas descritas en los granulocitos de individuos con deterioro hepático son inclusiones verde-azul en el citoplasma de los granulocitos. Estos cuerpos pueden acompañarse de vacuolas y se encuentran principalmente

en individuos con falla hepática fulminante <sup>(53)</sup>. El resumen de las diferentes opciones terapéuticas para los diferentes trastornos sanguíneos se muestra en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Recomendaciones para el tratamiento de los trastornos hematológicos y sus modificaciones en la enfermedad hepática

Trastorno sanguíneo	Recomendación	Cambios enfermedad hepática
Anemia macrocítica VCM 100-120 fl	Suplementación con folatos vía oral.	Trastorno sanguíneo más frecuente. Evitar inhibidores de bomba de protones, suspender la ingesta de alcohol.
VCM > 120 fl	Suplementación de folatos con cobalamina parenteral.	Alta sospecha de anemia megaloblástica. Las pruebas útiles incluyen homocisteína, ácido metilmalónico (AMM), niveles séricos de folato y cobalamina.
Anemia microcítica MCV < 80 fl	Suplementación con hierro oral o parenteral. Calcular el déficit de acuerdo con la fórmula de Ganzoni.	En caso de hemorragia activa, iniciar la suplementación parenteral de acuerdo con el déficit de hierro.
Trombocitopenia <50 x 10 <sup>3</sup> /μcl	Estrategias profilácticas preprocedimiento. Transfundir una unidad de plaquetas/10 kg.	Transfundir previo al procedimiento quirúrgico invasivo o hemorragia activa.
Análogos de receptores de trombopoyetina (TPO).	El trombopag de 25 mg vía oral cada 24 h antes del procedimiento.	Monitorear las pruebas de funcionamiento hepático.
Usar con conteos menores a 50 x 10 <sup>3</sup> /μcl	Avatrombopag de 40 mg o 60 mg por cinco días.	Monitorear eventos adversos (cefalea, náusea, fatiga).
Leucopenia	Lusutrombopag de 3 mg por siete días.	Monitorear eventos adversos (cefalea).
Agranulocitopenia	Administración de factor de colonias de granulocitos (filgrastim).	Indicación basada solo en reportes de caso, se necesita más información para brindar una recomendación.

### **Médula ósea y enfermedad hepática**

La mayor parte de las anormalidades sanguíneas descritas en pacientes con enfermedad hepática corresponden a la sangre periférica. Los hallazgos en la médula ósea fueron descritos hace más de 60 años e incluyen aumento de la celularidad (asociado al hiperesplenismo), aumento en los eritroblastos y megacariocitos <sup>(54)</sup>. Una de las series más grandes (608 casos) identificó que en un 13,5 % existían cambios dispoyéuticos, en su mayoría en la serie eritroide (75,6 %) y en megacariocitos (15,8 %); la hiperplasia eritroide es un dato constante en individuos con anemia refractaria <sup>(55)</sup>.

Entre las estrategias planteadas para el tratamiento de la enfermedad hepática se encuentra el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Esta hipótesis se basa en la capacidad de la célula madre de diferenciarse en diferentes tejidos <sup>(56)</sup>, semejante a esto, otra hipótesis sugiere que las células mesenquimales pueden ser otro mecanismo para la regeneración hepática <sup>(57)</sup>. Mohamadnejad et al., en un ensayo randomizado, evaluaron la eficacia de la

infusión de células mesenquimales (120-295 millones) a 15 pacientes con enfermedad hepática, sin demostrar algún beneficio <sup>(58)</sup>. Zekri et al. realizaron un procedimiento semejante con células madre autólogas en nueve pacientes con falla hepática, y se identificó una reducción en el grado de ascitis al igual que en el nivel de albúmina (ascenso de 0,8 g/dL), reducción en el INR (0,4) y los valores de bilirrubina <sup>(59)</sup>. Finalmente, la médula ósea también contribuye con el deterioro hepático a través de células derivadas de esta (células estelares, miofibroblastos), que aumentan la producción de colágeno tipo 1 y 2 <sup>(60)</sup>.

### **Uso de los conteos sanguíneos en las escalas pronósticas**

Las diferentes células sanguíneas se utilizan en diferentes escalas pronósticas, no solo en la enfermedad hepática. Uno de los índices más utilizado es el índice neutrófilo-linfocito (NLR, por sus siglas en inglés), en especial en procesos infecciosos o inflamatorios. Magalhães et al. evaluaron la utilidad del NLR en pacientes con cirrosis hepática, e identificaron que aquellos casos con un NLR superior a 14

(rango de 3,6 a 14) son los que se asociaron a un mayor riesgo de proceso infeccioso <sup>(61)</sup>. La obtención de este índice es sencilla; los rangos normales oscilan entre 0,78 a 3,53 y se considera como un factor pronóstico tanto en enfermedades cardiovasculares, procesos infecciosos, inflamatorios e inclusive cáncer <sup>(62)</sup>. En cirrosis, al igual que el NLR, otros biomarcadores inflamatorios, como la proteína C reactiva, pueden ayudar a predecir procesos infecciosos, en especial en individuos con daño hepático avanzado <sup>(63,64)</sup>. El índice aminotransferasa aspartato/plaquetas (APRI, por sus siglas en inglés) es una fórmula basada en dos variables (aminotransferasa aspartato [AST] y el conteo plaquetario) que ayuda a predecir el daño hepático; en el estudio original, el valor predictivo positivo de un puntaje APRI superior a dos predice cirrosis en un 65 % <sup>(65)</sup>. Otros índices que consideran el uso de plaquetas son el FIB-4 “(edad [años] × AST [IU/L]) / (plaquetas [10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>] × ALT [alanino aminotransferasa] [IU/L])” y el FIB-5 “albumina (g/L) × 0,3 + conteo de plaquetas (10<sup>9</sup>/L) × 0,05 – fosfatasa alcalina (IU/L) × 0,014 + AST/ALT ratio × 6 + 14”, que adiciona al modelo predictivo la albumina <sup>(66)</sup>.

## CONCLUSIÓN

Las alteraciones en la cantidad como en la calidad de las células sanguíneas son muy frecuentes en las enfermedades hepáticas, tanto de manera temprana como cuando el paciente ya se encuentra afectado por la cirrosis. La anemia macrocítica y la trombocitopenia son las principales anormalidades, pero tanto la trombocitopenia como la leucopenia son, en su mayoría, secundarias al secuestro esplénico. Nuevas estrategias como el uso de análogos de TPO son una alternativa eficaz para el ascenso transitorio de las plaquetas, debido al riesgo que implica la embolización esplénica o los *shunts* portosistémicos.

Las anormalidades en los conteos sanguíneos también permiten identificar estadios más severos, hacer modelos pronósticos e inclusive sospechar de infecciones agregadas. En conclusión, las anormalidades sanguíneas están en más de la mitad de los individuos con fracaso hepático y su presencia se asocia con un mayor deterioro del funcionamiento hepático.

**Contribución de los autores:** YHA y CRP trabajaron en la conceptualización y la metodología, el análisis formal, la investigación y la administración del proyecto. AGGR se responsabilizó del *software*; CRP, AGGR y EMM se encargaron de la validación; CRP y EMM, de los recursos; YHA y AGGR, de la recopilación de datos. YHA y EMM prepararon el borrador original; CRP y AGGR revisaron y aprobaron el artículo. CRP participó en la visualización, supervisión y financiamiento. Todos los autores leyeron y autorizaron la publicación de la versión del manuscrito.

**Fuentes de financiamiento:** Este artículo ha sido financiado por los autores.

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nagao T, Hirokawa M. Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. J Gen Fam Med [Internet]. 2017;18(5):200-4.
2. Unnikrishnan V, Dutta TK, Badhe BA, Bobby Z, Panigrahi AK. Clinico-aetiological profile of macrocytic anemias with special reference to megaloblastic anemia. Indian J Hematol Blood Transfus [Internet]. 2008;24(4):155-65.
3. Takahashi N, Kameoka J, Takahashi N, Tamai Y, Murai K, Honma R, et al. Causes of macrocytic anemia among 628 patients: mean corpuscular volumes of 114 and 130 fL as critical markers for categorization. Int J Hematol [Internet]. 2016;104(3):344-57.
4. Gupta PK, Saxena R, Karan AS, Choudhry VP. Red cell indices for distinguishing macrocytosis of aplastic anaemia and megaloblastic anaemia. Indian J Pathol Microbiol [Internet]. 2003;46(3):375-7.
5. Chandra H, Chandra S, Rawat A, Verma SK. Megaloblastic pancytopenia vis-à-vis non-megaloblastic pancytopenia: is mean platelet volume useful discriminating indicator. Int J Lab Hematol [Internet]. 2011;33(4):409-13.
6. Thompson WG. Red cell distribution width in alcohol abuse and iron deficiency anemia. JAMA [Internet]. 1992;267(8):1070-1.
7. Milić S, Mikolasević I, Radić M, Hauser G, Stimac D. Clinical utility of red cell distribution width in alcoholic and non-alcoholic liver cirrhosis. Coll Antropol [Internet]. 2011;35(2):335-8.
8. Maruyama S, Hirayama C, Yamamoto S, Koda M, Udagawa A, Kadowaki Y, et al. Red blood cell status in alcoholic and non-alcoholic liver disease. J Lab Clin Med [Internet]. 2001;138(5):332-7.
9. Veda P. Evaluation of macrocytosis in routine hemograms. Indian J Hematol Blood Transfus [Internet]. 2013;29(1):26-30.
10. Silber R, Amorosi E, Lhowe J, Kayden HJ. Spur-shaped erythrocytes in Laennec's cirrhosis. N Engl J Med [Internet]. 1966;275(12):639-43.
11. Martínez-Maldonado M. Role of lipoproteins in the formation of spur cell anaemia. J Clin Pathol [Internet]. 1968;21(5):620-5.
12. Cooper RA, Diloy Puray M, Lando P, Greenverg MS. An analysis of lipoproteins, bile acids, and red cell membranes associated with target cells and spur cells in patients with liver disease. J Clin Invest [Internet]. 1972;51(12):3182-92.
13. Tariq T, Karabon P, Irfan FB, Sieloff EM, Patterson R, Desai AP. National trends and outcomes of nonautoimmune hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Analysis of the Nationwide Inpatient Sample. J Clin Gastroenterol [Internet]. 2021;55(3):258-62.
14. Liu MX, Wen XY, Leung YK, Zheng YJ, Jin MS, Jin QL, et al. Hemolytic anemia in alcoholic liver disease: Zieve syndrome: A case report and literature review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2017;96(47):e8742.
15. Reyes JVM, Ahmad S, Majeed H, Kandath E, Lieber JJ. Zieve syndrome: A clinical triad, or perchance a quartet? J Investig Med High Impact Case Rep [Internet]. 2022;10:1-3.
16. Gaur K, Puri V, Agarwal K, Suman S, Dharmija RK. Chronic liver disease presenting as immune hemolytic anemia: The challenges of diagnosis in the critically ill in a resource-limited health care setting. Cureus [Internet]. 2021;13(5):e14880.
17. Rajeev A, Padmakumar NN. Autoimmune Hemolytic Anemia in Chronic Liver Disease following COVID-19 episode. J Assoc Physicians India [Internet]. 2022;70(5):11-2.
18. Pop TL, Grama A, Stefanescu AC, Wilhelm C, Ferenci P. Acute liver

- failure with hemolytic anemia in children with Wilson's disease: Genotype-phenotype correlations? *World J Hepatol* [Internet]. 2021;13(10):1428-38.
19. Gonzalez-Casas R, Jones EA, Moreno-Otero R. Spectrum of anemia associated with chronic liver disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2009;15(37):4653-8.
  20. Stein J, Connor S, Virgin G, Ong DEH, Pereyra L. Anemia and iron deficiency in gastrointestinal and liver conditions. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2016;22(35):7908-25.
  21. Gkamprela E, Deutsch M, Pectasides D. Iron deficiency anemia in chronic liver disease: etiopathogenesis, diagnosis and treatment. *Ann Gastroenterol* [Internet]. 2017;30(4):405-13.
  22. Manrai M, Dawra S, Kapoor R, Srivastava S, Singh A. Anemia in cirrhosis: An underestimated entity. *World J Clin Cases* [Internet]. 2022;10(3):777-89.
  23. Rostoker G, Lepeyre F, Merzoug M, Griuncelli M, Loridon C, Boulahia G, et al. Differential pharmacokinetics of liver tropism for iron sucrose, ferric carboxymaltose, and iron isomaltoside: A clue to their safety for dialysis patients. *Pharmaceutics* [Internet]. 2022;14(7):1408.
  24. Shah AA, Donovan K, Seeley C, Dickson EA, Palmer AJR, Doree C, et al. Risk of infection associated with administration of intravenous iron: A systematic review and meta-analysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2021;4(11):e2133935.
  25. Milic S, Mikolasevic I, Orlic L, Devcic E, Starcevic-Cizmarevic N, Stimac D, et al. The role of iron and iron overload in chronic liver disease. *Med Sci Monit* [Internet]. 2016;22:2144-51.
  26. Datz C, Müller E, Aigner E. Iron overload and non-alcoholic fatty liver disease. *Minerva Endocrinol* [Internet]. 2017;42(2):173-83.
  27. Scheiner B, Semmler G, Maurer F, Schwabl P, Bucsic TA, Paternostro R, et al. Prevalence of and risk factors for anaemia in patients with advanced chronic liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2020;40(1):194-204.
  28. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* [Internet]. 2017;37(6):778-93.
  29. Giannini EG, Savarino V. Thrombocytopenia in liver disease. *Curr Opin Hematol* [Internet]. 2008;15(5):473-80.
  30. Saab S, Brown RS Jr. Management of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2019;64(10):2757-68.
  31. De Franchis R, Bosch J, Garcia-Tsao G, Reiberger T, Ripoll C, Baveno VII Faculty. Baveno VII - Renewing consensus in portal hypertension. *J Hepatol* [Internet]. 2022;76(4):959-74.
  32. Pavel V, Scharf G, Mester P, Krauss LU, Gülöw K, Mehrl A, et al. Partial splenic embolization as a rescue and emergency treatment for portal hypertension and gastroesophageal variceal hemorrhage. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2023;23(1):180.
  33. Saeki M, Okubo H, Takasaki Y, Nakadera E, Fukuo Y, Fukada H, et al. The impact of partial splenic embolization on portal hypertensive gastropathy in cirrhotic patients with portal hypertension. *J Clin Med* [Internet]. 2023;12(7):2662.
  34. Kurokawa T, Ohkohchi N. Platelets in liver disease, cancer and regeneration. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2017;23(18):3228-39.
  35. Dusheiko G. Thrombopoietin agonists for the treatment of thrombocytopenia in liver disease and hepatitis C. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2009;13(3):487-501.
  36. Miller JB, Figueroa EJ, Haug RM, Shah NL. Thrombocytopenia in chronic liver disease and the role of thrombopoietin agonists. *Gastroenterol Hepatol (NY)* [Internet]. 2019;15(6):326-32.
  37. Desai S, Subramanian A. Thrombocytopenia in chronic liver disease: Challenges and treatment strategies. *Cureus* [Internet]. 2021;13(7):e16342.
  38. Kawaguchi T, Komori A, Seike M, Fujiyama S, Watanabe H, Tanaka M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol* [Internet]. 2012;47(12):1342-51.
  39. Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, Mohsin A, Lee JW, Andriulli A, et al. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;367(8):716-24.
  40. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology* [Internet]. 2018;155(3):705-18.
  41. Eguchi Y, Takahashi H, Mappa S, Santagostino E. Phase 2 study of avatrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Hepatol Res* [Internet]. 2022;52(4):371-80.
  42. Yoshida M, Tateishi R, Hiroi S, Hongo Y, Fujiwara M, Kitanishi Y, et al. Effects of lusutrombopag on post-invasive procedural bleeding in thrombocytopenic patients with chronic liver disease. *Adv Ther* [Internet]. 2022;39(1):379-90.
  43. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, et al. Lusutrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* [Internet]. 2019;70(4):1336-48.
  44. Tran TB, Downing L, Elmes JB, Arnall JR, Moore DC. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and periprocedural thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Pharm Pract* [Internet]. 2022;37(1):184-9.
  45. Bauman JW, Vincent CT, Peng B, Wire MB, Williams DD, Park JW. Effect of hepatic or renal impairment on eltrombopag pharmacokinetics. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 2011;51(5):739-50.
  46. Song AB, Al-Samkari H. An updated evaluation of avatrombopag for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2022;18(8):783-91.
  47. Ng YY, Lin CC, Wu SC, Hwang SJ, Ho CH, Yang WC, et al. Leukopenia and thrombocytopenia in hemodialysis patients with hepatitis B or C virus infection and non-hemodialysis patients with hepatitis cirrhosis. *Clin Nephrol* [Internet]. 2002;57(4):289-95.
  48. Danese E, Montagnana M, Favalaro EJ, Lippi G. Drug-induced thrombocytopenia: Mechanisms and laboratory diagnostics. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2020;46(3):264-74.
  49. Marks PW. Hematologic manifestations of liver disease. *Semin Hematol* [Internet]. 2013;50(3):216-21.
  50. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Can J Gastroenterol* [Internet]. 2009;23(6):441-5.
  51. Lv Y, Yee Lau W, Wu H, Han X, Gong X, Liu N, et al. Causes of peripheral cytopenia in hepatic cirrhosis and portal hypertensive splenomegaly. *Exp Biol Med* [Internet]. 2017;242(7):744-9.
  52. Boyer TD, Habib S. Big spleens and hypersplenism: fix it or forget it? *Liver Int* [Internet]. 2015;35(5):1492-8.
  53. Rivera AS, Valdelvira MG, Elia Martínez MA, Martí ÁF, Benito GM. Blue-green neutrophilic inclusion bodies with concurrent liver failure as a predictor of imminent death. *Adv Lab Med* [Internet]. 2022;3(3):295-302.
  54. Berman L, Axelrod AR. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *J Lab Clin Med* [Internet]. 1948;33(12):1628.
  55. Varadarajan A, Lal D, Kapil R, Bihari C. Bone marrow dyspoiesis associated with severe refractory anaemia in liver cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* [Internet]. 2021;12(1):39-43.
  56. Kwak KA, Cho HJ, Yang JY, Park YS. Current perspectives regarding stem cell-based therapy for liver cirrhosis. *Can J Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2018;2018:4197857.
  57. Kantarcioğlu M, Demirci H, Avcu F, Karşloğlu Y, Babayiğit MA,

- Karaman B, et al. Efficacy of autologous mesenchymal stem cell transplantation in patients with liver cirrhosis. *Turk J Gastroenterol* [Internet]. 2015;26(3):244-50.
58. Mohamadnejad M, Alimoghaddam K, Bagheri M, Ashrafi M, Abdollahzadeh L, Akhlaghpour S, et al. Randomized placebo-controlled trial of mesenchymal stem cell transplantation in decompensated cirrhosis. *Liver Int* [Internet]. 2013;33(10):1490-6.
59. Zekri AR, Salama H, Medhat E, Musa S, Abdel-Haleem H, Ahmed OS, et al. The impact of repeated autologous infusion of haematopoietic stem cells in patients with liver insufficiency. *Stem Cell Res Ther* [Internet]. 2015;6(1):118.
60. Russo FP, Alison MR, Bigger BW, Amofah E, Florou A, Amin F, et al. The bone marrow functionally contributes to liver fibrosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2006;130(6):1807-21.
61. Magalhães RDS, Magalhães J, Sousa-Pinto B, Cúrdia Gonçalves T, Rosa B, Cotter J. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: an accurate method for diagnosing infection in cirrhosis. *Postgrad Med* [Internet]. 2021;133(6):613-8.
62. Forget P, Khalifa C, Defour JP, Latinne D, Van Pel MC, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Res Notes* [Internet]. 2017;10(1):12.
63. Kwon JH, Jang JW, Kim YW, Lee SW, Nam SW, Jaegal D, et al. The usefulness of C-reactive protein and neutrophil-to-lymphocyte ratio for predicting the outcome in hospitalized patients with liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2015;15(1):146.
64. Cervoni JP, Thévenot T, Weil D, Muel E, Barbot O, Sheppard F, et al. C-reactive protein predicts short-term mortality in patients with cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2012;56(6):1299-304.
65. Itakura J, Kurosaki M, Setoyama H, Simakami T, Oza N, Korenaga M, et al. Applicability of APRI and FIB-4 as a transition indicator of liver fibrosis in patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol* [Internet]. 2021;56(5):470-8.
66. Sapmaz FP, Büyükturan G, Sakin YS, Kalkan İH, Atasoy P. How effective are APRI, FIB-4, FIB-5 scores in predicting liver fibrosis in chronic hepatitis B patients? *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2022;101(36):e30488.

### Correspondencia:

Christian Omar Ramos Peñafiel

Dirección: Dr. Balmis 148, Doctores, Cuauhtémoc, 06720.  
Ciudad de México, México.

Teléfono: +52 55 2335 158

Correo electrónico: leukemiachop33@gmail.com

Recibido: 08 de agosto de 2023

Evaluado: 29 de octubre de 2023

Aprobado: 12 de diciembre de 2023

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.  
 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

### ORCID iD

Yossadara Hernández Ángele

 <https://orcid.org/0000-0001-9923-8403>

Adán Germán Gallardo Rodríguez

 <https://orcid.org/0000-0002-0279-3126>

Emmanuel Martínez Moreno

 <https://orcid.org/0000-0002-3521-7010>

Christian Ramos Peñafiel

 <https://orcid.org/0000-0003-0957-9090>