



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN

“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL C-SCORE, UN SCORE
PARA DIAGNÓSTICO DE CITOPENIAS GRAVES POR
ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA”

TESIS:
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
HEMATOLOGÍA

PRESENTA:
DR. FÉLIX GIBRANT MÁRQUEZ VILLEGAS

TUTOR DE TESIS:
DRA. ELIA IXEL APODACA CHÁVEZ

CIUDAD DE MÉXICO, 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

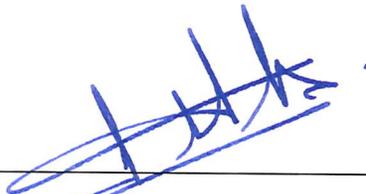
**“DESARROLLO Y VALIDACIÓN DEL C-SCORE, UN SCORE PARA
DIAGNÓSTICO DE CITOPENIAS GRAVES POR ENFERMEDAD
HEPÁTICA CRÓNICA”**



Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza INCMNSZ



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA



Dr. Alvaro Aguayo González
Jefe del departamento de Hematología y Oncología INCMNSZ



Dra. Déborah María Martínez Baños
Profesor titular del curso de Hematología INCMNSZ



Dra. Elia Ixel Apodaca Chávez
Médico Adscrito al departamento de Hematología
Tutor de tesis

Agradecimientos

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán” en el departamento de Hematología bajo la dirección de Dra. Elia Apodaca con el apoyo de Dra. Roberta Demichelis y de Nancy R. Mejía-Domínguez quienes orientaron y aportaron a la conclusión de este trabajo.

ÍNDICE

1. Resumen.....	4
2. Marco teórico	6
3. Justificación	10
4. Pregunta de investigación.....	10
5. Hipótesis	11
6. Objetivo.....	11
7. Material y métodos	
8. Diseño.....	12
9. Población de estudio.....	12
10. Criterios de inclusión	12
11. Criterios de exclusión.....	12
12. Cohorte de validación	13
13. Tamaño de la muestra.....	13
14. Definición de variables.....	13
15. Procedimientos.....	15
16. Análisis estadístico	16
17. Resultados	17
18. Discusión.....	24
19. Conclusión	28
20. Referencias bibliográficas.....	29

1. Resumen

Titulo. Desarrollo y validación del C-score, un score para diagnóstico de citopenias graves por enfermedad hepática crónica

Introducción. Pacientes con cirrosis desarrollan trombocitopenia y otras citopenias por múltiples factores, incluyendo hiperesplenismo, no existe ningún marcador clínico o de laboratorio que distinga si las citopenias son causadas por la cirrosis o por otras enfermedades (hematológicas, medidas inmunológicamente, por fármacos).

Objetivo. Este estudio se realizó para describir las características clínicas y de laboratorio que predicen la presencia de citopenias graves causadas por enfermedad hepática crónica y desarrollar un “score” diagnóstico para el diagnóstico de citopenias graves en pacientes con cirrosis de cualquier etiología.

Materiales y Métodos. Se realizó un estudio retrospectivo en una corte de 95 pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología con citopenias graves (se excluyó enfermedad hematológica con aspirado y biopsia de médula ósea), para desarrollar un score diagnóstico de citopenias graves por cirrosis llamado “C-Score”. Dividimos 2 grupos de acuerdo a la gravedad de las citopenias: Grave (cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 1000 cel/ μ L o cuenta de plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ / μ L) y no grave. Seis variables se evaluaron en su asociación con el diagnóstico de citopenias en cirrosis hepática y se realizó un análisis de regresión logística para calcular el peso de cada variable incluida en el score.

Resultados. El grupo de citopenias graves incluyó 45 pacientes, no se observaron diferencias en las características de los pacientes, incluido edad, sexo, etiología de la cirrosis, puntaje Child-Pugh, presencia de varices esofágicas, cifra de hemoglobina, lactato deshidrogenasa, INR, creatinina. 6 variables: 2 clínicas (ascitis y estado de cirrosis), 2 de laboratorios (linfocitos y hemoglobina) y 1 radiológica (tamaño del bazo, medida por el mismo radiólogo) y 1 pronóstica (MELD-Na), fueron usadas para el desarrollo del score. Los puntos posibles asignados a cada variable con un rango de 0 a -3 para hemoglobina y 0-12 para el tamaño del bazo y ascitis. El área bajo la curva de las curvas ROC para el C-Score fue 0.74 (CI 95%, 0.65-0.84, P 0.05), indica una adecuada discriminación. La

pseudo R^2 para el modelo fue 0.15. El mejor valor de corte para el C-score fue ≥ 15 , lo que corresponde a una sensibilidad de 71.11%, una especificidad de 67.35%, valor predictivo positivo de 66.67%, valor predictivo negativo de 71.74% y con una adecuada clasificación 69.15% de los pacientes. La probabilidad de tener citopenias graves por cirrosis hepática varia de 30.22 % con un puntaje de 5 a 89% puntaje de 40. Realizamos una validación interna con un área bajo la curva de 0.752 (min: 0.673, max 0.840).

Conclusión. El C-Score se puede usar para estimar la probabilidad diagnóstica que las citopenias graves sean causadas por la cirrosis y puede ayudar al clínico tomar adecuadas decisiones en el diagnóstico y el tratamiento en la practica clínica.

Palabras clave: Cirrosis; Citopenias; Trombocitopenia; Hiperesplenismo

2. Marco Teórico

El hígado realiza múltiples funciones, es clave en la síntesis de proteínas, produce factores de coagulación, fibrinógeno, eritropoyetina en un 10 % y es el sitio primario de la síntesis de trombopoyetina, factor de crecimiento indispensable para mantener la masa plaquetaria (1). Controla el metabolismo del hierro por la síntesis de hepcidina que influye en la eritropoyesis(2), además de sus funciones en el metabolismo de los lípidos y colesterol necesarios para la adecuada deformidad de los eritrocitos. Anatómicamente su relación con el bazo, facilita el entendimiento de las anormalidades hematológicas relacionadas con la enfermedad hepática, aproximadamente 25% de las células sanguíneas de las tres líneas hematopoyéticas son secuestradas en el bazo, explicado por el volumen sanguíneo que pasa por el sistema porta que incluye la vena esplénica, cifra que se ve incrementada en hipertensión portal (3,4).

La prevalencia reportada de alteraciones hematológicas varía ampliamente de 6 al 77%, siendo trombocitopenia es la citopenia más común, presente en 46% de los pacientes al diagnóstico y en 36% en combinación con anemia, leucopenia o ambas anormalidades, la presencia de trombocitopenia y leucopenia se correlaciona con mayor mortalidad (3). Los estudios que existen incluyen pacientes de diversas gravedades y etiologías, lo que probablemente explique la gran variabilidad en la frecuencia de las citopenias (5). La trombocitopenia es la anormalidad hematológica más común en pacientes con hepatopatía crónica, Qamar et al, reportaron en pacientes con CHILD A/B una prevalencia del 84% de trombocitopenia de manera basal y 16 % la desarrollaron durante el seguimiento, anemia 37% de manera basal y 63% la desarrollaron durante el seguimiento y leucopenia en 42 % basal y 58% en el seguimiento. Encontraron que la presencia de citopenias es mayor en pacientes con un gradiente de presión venosa hepática ≥ 10 mmHg (6). En otro estudio la prevalencia de trombocitopenia fue del 64% en 191 pacientes con cirrosis diagnosticados con biopsia hepática, de manera importante, en 28 pacientes, el único indicador de cirrosis fue la trombocitopenia

(7). En un estudio realizado por Panasiuk et al. reportaron pacientes con cirrosis avanzada por virus de hepatitis B, con 70% de alteraciones hematológicas, 44% anemia, 17% leucopenia y 33% linfopenia (8). En pacientes sometidos a biopsia de médula ósea en el estudio de trombocitopenia, se ha reportado que la causa es enfermedad hepática hasta en un 35%, por lo que trombocitopenia es una alteración inicial en enfermedad hepática y muchas veces los pacientes se someten a procedimientos diagnósticos innecesarios (9).

Las anormalidades en la biometría hemática se han asociado con mal pronóstico en pacientes con cirrosis. La trombocitopenia y leucopenia incrementan el riesgo de morbilidad y mortalidad independientemente del puntaje CHILD y de la hipertensión portal. La presencia de anemia, leucopenia o trombocitopenia en pacientes con cirrosis puede tener implicaciones clínicas significativas, por ejemplo, pueden ser un factor limitante cuando se consideren procesos invasivos como realizar una biopsia hepática o procedimientos quirúrgicos. Neutropenia puede incrementar el riesgo de infecciones. Anemia crónica puede contribuir a los pobres desenlaces por cualquier episodio hemorrágico (5). La presencia de hiperesplenismo grave (citopenias graves con esplenomegalia) predicen sangrado variceal y muerte (10)

La patogénesis de las alteraciones hematológicas en cirrosis es multifactorial e incluyen: hipertensión portal que induce secuestro esplénico, alteraciones en factores de crecimiento de médula ósea, virus o tóxicas que inducen supresión a médula ósea y consumo o pérdida (sangrado gastrointestinal, coagulación intravascular diseminada). Infección por virus de hepatitis C puede inducir trombocitopenia mediada por mecanismos inmunes (5). Además, se ha descrito la presencia de autoanticuerpos antiplaquetas (anti-GPIIb) en pacientes con cirrosis, lo que sugiere que en parte puede contribuir a la trombocitopenia(11,12).

El secuestro esplénico provoca la destrucción de leucocitos, plaquetas y eritrocitos. Más del 90% de las plaquetas circulantes se localizan en el bazo; de forma similar el secuestro de eritrocitos y

neutrófilos contribuye con la anemia y neutropenia respectivamente. Se ha encontrado una correlación de leve a moderada entre el gradiente de hipertensión portal y la anemia, leucopenia y trombocitopenia (5), y los tratamientos usados para revertir la hipertensión portal no siempre corrigen las citopenias y cuentas reducidas de plaquetas se han encontrado en pacientes sin hiperesplenismo lo que sugiere que otros factores también contribuyen a las alteraciones hematológicas (13,14)

La TPO es producida por el hepatocito y por el endotelio sinusoidal. Contrario a sujetos sanos, no hay asociación entre los niveles de TPO y trombocitopenia en pacientes con cirrosis, pero si se ha reportado con esplenomegalia, al realizar una embolización parcial de la vena esplénica, la relación fisiológica entre los niveles de TPO y la cuenta de plaquetas es restaurada (15). Los niveles de TPO tienen una relación inversa con la masa plaquetaria (1) y su concentración disminuye conforme progresa la enfermedad hepática, se ha reportado una prevalencia de trombocitopenia es mayor en fibrosis grado 3-4 comparado con fibrosis 0-2 (64% vs 6%)(7), y esto revierte con el trasplante hepático, se ha reportado que los niveles de TPO son muy bajos antes del trasplante, posterior al trasplante se normalizan al igual que la cuenta plaquetaria en un promedio de 14 días (16).

Como se comento previamente la trombocitopenia es la anormalidad hematológica mas común y puede ser la primera anormalidad de laboratorio que indique disfunción hepática (17), muchos factores pueden contribuir al desarrollo de trombocitopenia en un paciente con cirrosis. Los mecanismos se pueden dividir en los que disminuyen su producción, el secuestro esplénico y incremento de destrucción. De los mecanismos que disminuyen su producción se encuentra la disminución o ausencia de trombopoyetina, el secuestro esplénico por hiperesplenismo puede producir una reducción adicional de la cifra de plaquetas y la supresión médula ósea causado por efecto directo de infecciones virales o efecto adverso del tratamiento de éstas y también por efecto del alcohol. En pacientes con infección por virus C sin esplenomegalia, hay disminución de la producción de plaquetas por supresión directa a nivel de médula ósea. Los mecanismos de destrucción inmune por anticuerpos antiplaquetarios son comunes en pacientes con cirrosis(4). En enfermedad

hepática la trombocitopenia moderada (50,000-100 000/ μ L) es generalmente bien tolerada, pero se puede asociar a sangrado grave, más de lo esperado por disfibrinogenemia u otras anormalidades de la coagulación presentes en estos pacientes (3).

En pacientes con insuficiencia hepática por cualquier etiología **la anemia** puede ser multifactorial: deficiencias nutricionales, hiperesplenismo, supresión medular por efectos tóxicos (alcohol), hemorragia aguda o crónica por varices esofágicas, se ha descrito asociación con anemia aplásica en hepatitis virales (18), inflamación (2) o por alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas que afectan la composición de la membrana del eritrocito, incrementando su área de superficie que de manera inicial se detecta con incremento del volumen corpuscular medio y la formación de células en blanco de tiro, pero la progresión de la enfermedad hepática puede afectar más la composición de colesterol y proteínas de la membrana, reduciendo la capacidad de deformación del eritrocito y produciendo formas espículadas (acantocitos o “spur cell”) en el frotis de sangre periférica, una complicación severa es anemia de células espículadas, que es de tipo hemolítica (síndrome de Zieve) que no responde a los tratamientos convencionales.(3,19). Pacientes con enfermedad hepática desarrollan leucopenia generalmente de manera tardía y se observa en combinación con otras citopenias, asociada a hiperesplenismo y supresión de médula ósea (3,5).

Los pacientes con cirrosis también pueden cursar con otras enfermedad que causen citopenias, no se conoce la gravedad esperada de las citopenias por la enfermedad hepática y si estos pacientes se benefician de estudios diagnósticos adicionales como aspirado y biopsia de médula ósea; procedimiento invasivo y que pone en riesgo al paciente, este estudio tiene el objetivo evaluar las características clínicas y de laboratorios que nos ayuden a predecir si la citopenias graves son por cirrosis y desarrollar un score diagnóstico.

3. Justificación

La insuficiencia hepática crónica es un problema común en la práctica clínica, las anormalidades hematológicas están presentes con frecuencia en estos pacientes y son explicadas por múltiples mecanismos, agregan morbilidad y aumentan mortalidad, las alteraciones hematológicas reportadas varían ampliamente de 6 al 77%, siendo trombocitopenia es la citopenia más común, presente en 46% de los pacientes al diagnóstico y en 36% en combinación con anemia, leucopenia o ambas anormalidades, la presencia de trombocitopenia y leucopenia se correlaciona con mayor mortalidad(3).

La presencia de anemia, leucopenia o trombocitopenia en pacientes con cirrosis puede tener implicaciones clínicas significativas, por ejemplo, pueden ser un factor limitante cuando se consideren procesos invasivos como realizar una biopsia hepática o procedimientos quirúrgicos. Neutropenia puede incrementar el riesgo de infecciones. Anemia crónica puede contribuir a los pobres desenlaces por cualquier episodio hemorrágico(5).

La biopsia de médula ósea se realiza frecuentemente en la práctica clínica para evaluar pacientes que presentan citopenias, es un proceso invasivo con riesgo de dolor, sangrado, infección, muerte por laceración de vasos sanguíneos, los pacientes con cirrosis presentan mayor riesgo de hemorragia. Por lo que se requiere herramientas que permitan un diagnóstico adecuado de citopenias graves en paciente con cirrosis, por lo que evaluar los factores clínicos, laboratorio y de gabinete para el desarrollo de score de predicción de citopenias graves puede representar un cambio significativo en el tratamiento y desenlace del paciente.

4. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos, de laboratorio y de gabinete que predicen la presencia de citopenias graves por enfermedad hepática crónica?

5. Hipótesis.

Hipótesis nula

Ningún factor clínico, de laboratorio y de gabinete predice la presencia de citopenias graves por enfermedad hepática crónica.

Hipótesis alterna

Existirán factores clínicos, de laboratorio y de gabinete que predicen la presencia de citopenias graves por enfermedad hepática crónica en comparación con pacientes con enfermedad hepática crónica sin citopenias graves.

6. Objetivo.

General:

Evaluar cuales factores clínicos, de laboratorio y de gabinete predicen la presencia de citopenias graves por enfermedad hepática crónica y desarrollar un score diagnóstico de citopenia graves y cirrosis.

Específicos:

- 1) Desarrollar y validar un score diagnóstico para el diagnóstico de citopenias graves y cirrosis
- 2) Evaluar si la etiología de la cirrosis se asocia con el tipo y grado de citopenia.
- 3) Evaluar si la presencia y el tamaño de várices esofágicas se asocia con el tipo y grado de citopenia.
- 4) Evaluar si el grado de esplenomegalia predice la presencia de citopenias graves en el paciente con enfermedad hepática crónica.

Secundarios:

- 1) Describir las características de laboratorio de los pacientes con enfermedad hepática crónica y citopenias.

7. Material y métodos.

8. Diseño

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, transversal.

9 Población de estudio

Expedientes clínicos de los pacientes mayores de 18 años de cualquier genero, con insuficiencia hepática de cualquier etiología sometidos a aspirado y biopsia de médula ósea en la evaluación de citopenias en un periodo comprendido de enero de 2000 a diciembre 2019.

10 Criterios de inclusión

Se incluyeron los datos de los expedientes clínicos de pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico de insuficiencia hepática que fueron sometidos a aspirado y biopsia de médula ósea en la evaluación de citopenias en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dividimos 2 grupos de acuerdo a la gravedad de las citopenias:

Grupo 1: citopenias graves (cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 1000 cel/ μ L o cuenta de plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ / μ L) y grupo 2: citopenias no graves si no cumplían con ninguna característica.

11 Criterios de exclusión

- 1) Se excluyeron los expedientes clínicos de los pacientes con datos incompletos, no valorables y pacientes con reportes de médula ósea no valorables
- 2) Pacientes cirróticos con diagnóstico de enfermedad hematológica.
- 3) Pacientes con enfermedad hepática y datos de sangrado activo.

12. Cohorte de validación:

Cohorte de evaluación interna bootstrap y se aplicó al score a pacientes con cirrosis y enfermedad hematológica para explorar la capacidad de discriminación del score

8. Tamaño de la muestra

Se realizó una revisión de la base de datos de archivo clínico de paciente con diagnóstico de cirrosis que fueron sometidos a biopsia y aspirado de médula ósea para la evaluación de citopenias en un periodo de enero del 2000 a diciembre 2019. Se revisaron 138 expedientes de pacientes elegibles, de los cuales se excluyeron 43 con que tenían diagnóstico de enfermedad hematológica, 1 paciente con información incompleta.

9. Definición de variables

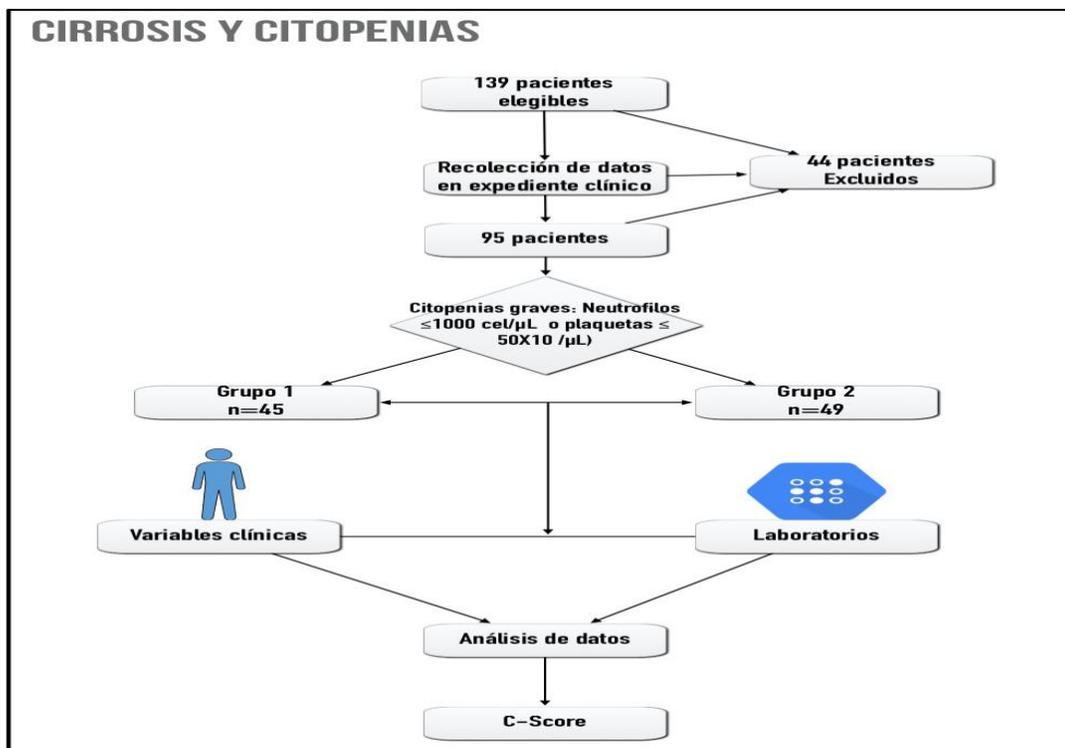
Nombre	Definición	Tipo	Escala
Edad	Tiempo transcurrido en años desde el nacimiento hasta la fecha de la toma de la biopsia de médula ósea	Cuantitativa	años
Género	Condición fenotípica concordante con masculino o femenino, reportado en el expediente clínico.	Dicotómica	Hombre=1 Mujer=2
Grupos	Grupo 1: cirrosis + citopenias graves Grupo 2: cirrosis + citopenias no graves	Dicotómica	1=1 2=2
Causa de cirrosis	Etiología de la enfermedad hepática crónica	Categorica	1=Hepatitis B crónica 2=Hepatitis C crónica 3=NASH 4=Alcohol 5=Autoinmune (CBP, CEP, HAI) 6=Criptogénica 7=Otras

Estado de la cirrosis	Compensado: ausencia de ascitis, hipertensión portal o encefalopatía hepática. Descompensado: presencia de ascitis, hipertensión portal o encefalopatía hepática.	Dicotómica	Compensada=1 Descompensada=2														
CHILD	Escala que evalúa la gravedad de la cirrosis	Categórica	A=1 B=2 C=3														
MELD-Na	Puntuación del modelo de enfermedad hepática terminal que calcula la gravedad de la enfermedad	Cuantitativa	<table border="1"> <thead> <tr> <th>MELD-Na puntaje</th> <th>Mortalidad a 90 días</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><17</td> <td><2%</td> </tr> <tr> <td>17-20</td> <td>3-4%</td> </tr> <tr> <td>21-22</td> <td>7-10%</td> </tr> <tr> <td>23-26</td> <td>14-15%</td> </tr> <tr> <td>27-31</td> <td>27-32%</td> </tr> <tr> <td>≥32</td> <td>65-66%</td> </tr> </tbody> </table>	MELD-Na puntaje	Mortalidad a 90 días	<17	<2%	17-20	3-4%	21-22	7-10%	23-26	14-15%	27-31	27-32%	≥32	65-66%
MELD-Na puntaje	Mortalidad a 90 días																
<17	<2%																
17-20	3-4%																
21-22	7-10%																
23-26	14-15%																
27-31	27-32%																
≥32	65-66%																
Varices esofágicas	Complicación por hipertensión portal, son venas anormalmente dilatadas que se encuentran en la parte final del esófago, por las que circula parte de la sangre que en condiciones normales debería pasar a través del hígado se identifican por endoscopia al momento del estudio	Categórica	Ausentes Incipientes Pequeñas Grandes														
Ascitis	Es una complicación de hipertensión portal cirrosis que se caracteriza por el acumulo de liquido en la cavidad abdominal al momento del estudio	Categórica	Grado 1 (Leve) Grado 2 (Moderada) Grado 3 (Abundante/A tensión)														
Trombosis portal	Es la presencia de trombo en la circulación esplácnica documentada por estudio de imagen al momento del estudio	Categórica	No=1 Si=2 No evaluada=3														
Encefalopatía hepática	Síndrome constituido por síntomas neurológicos como complicación de hipertensión portal	Categórica	No=1 Si=2														
Hemoglobina	Concentración de hemoglobina al momento del estudio	Cuantitativa	gr/dl														
Volumen corpuscular medio	Volumen corpuscular medio al momento del estudio	Cuantitativa	fl														
Leucocitos	Concentración de leucocitos al momento del estudio	Cuantitativa	Cel/mcl														
Neutrófilos totales	Concentración de neutrófilos totales al momento del estudio	Cuantitativa	Cel/mcl														
Linfocitos totales	Concentración de linfocitos totales al momento del estudio	Cuantitativa	Cel/mcl														
Plaquetas	Concentración de plaquetas al momento del estudio	Cuantitativa	Cel/mcl														
Volumen plaquetario medio	Volumen plaquetario medio al momento del estudio	Cuantitativa	fl														
Lactato deshidrogenasa	Lactato deshidrogenasa al momento del estudio	Cuantitativa	U/L														

Índice de saturación de transferrina	Índice de saturación de transferrina al momento del estudio	Cuantitativa	%
Ferritina	Valor de ferritina al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Bilirrubina total	Bilirrubina total al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Bilirrubina indirecta	Bilirrubina indirecta al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Bilirrubina directa	Bilirrubina directa al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Albumina	Albumina al momento del estudio	Cuantitativa	gr/dl
INR	INR al momento del estudio	Cuantitativa	Valor numérico
Creatinina	Creatinina al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Infección activa	Cualquier proceso infeccioso momento del estudio	Categórica	No=1 Si=2
Fibrinógeno	Fibrinógeno al momento del estudio	Cuantitativa	mg/dL
Esplenomegalia	Calculado por el splenocalc que considera género y talla	Categórica	No=1 Si=2
Bazo en cm	Medido por Ultrasonido o por tomografía de abdomen en cm	Cuantitativa	Cm
Bazo en cm ³	Medida por Ultrasonido o tomografía en cm ³	Cuantitativa	Cm3
Esplenomegalia masiva	Polo inferior del Bazo llega hasta nivel de la cicatriz umbilical	Categórica	No=1 Si=2
Medicamento inmunosupresor	Tratamiento por cualquier indicación que se asocia a provocar citopenias	Categórica	No=1 Si=2

10. Procedimientos

Se revisaron y recabaron datos de los expedientes clínicos, los cuales fueron utilizados para llenado de la base datos, se revisaron los estudios de imagen y la medición del bazo por ultrasonido y/o tomografía computarizada fue realizada por un único operador experto. Con los datos obtenidos se usaron para describir las características clínicas de y laboratorio que predicen citopenias graves y se usaron para desarrollar un score diagnóstico de citopenias graves por cirrosis llamado “C-Score”. Dividimos 2 grupos de acuerdo a la gravedad de las citopenias: Grave (cuenta absoluta de neutrófilos ≤ 1000 cel/ μ L o cuenta de plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ / μ L) y no graves si no cumplían con ninguna característica. Seis variables se evaluaron en su asociación con el diagnóstico de citopenia graves en cirrosis hepática.



11. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo mediante medianas y rangos intercuantiles para variables continuas y proporciones para variables categóricas. Para la comparación de grupos se empleó Chi² (variables categóricas) y prueba de Mann-Whitney (variables continuas). Para la correlación de variables continuas empleamos el coeficiente de Spearman.

Posteriormente se hizo análisis univariado para identificar las variables asociadas con citopenias graves ($p < 0.05$).

Se obtuvieron diferentes modelos de regresión logística múltiple, contruidos a partir de las variables previamente seleccionadas y que resultaron estadísticamente significativas asociadas con citopenias graves ($p < 0.05$) o que se consideraron clínicamente importantes. Se probaron diferentes interacciones y no resultaron significativas ($p < 0.10$).

Los modelos finales fueron evaluados a través de sus residuos, y su bondad de ajuste a través de la prueba de Hosmer-Lemeshow. A partir de los coeficientes del modelo final fue obtenido el score de

riesgo, el peso asignado a cada variable se obtuvo de multiplicar el coeficiente por 10. Este procedimiento ha sido utilizado en la construcción de scores semejantes.

Debido a que no contamos con cohorte para validación externa, realizamos validación interna por bootstrap y se aplicó al score a pacientes con cirrosis y enfermedad hematológica para explorar la capacidad de discriminación del score.

Los puntos de corte se obtuvieron empleando el índice de Youden, tanto para variables continuas como para la suma del score. Se calculó para el score de cirrosis: sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud LR+ y negativa LR-, así como curvas tipo ROC para comparar su habilidad de detectar citopenias graves.

Una vez que el score fue calculado para cada caso, empleamos la ecuación del modelo de regresión logística para convertirla en probabilidades de tener citopenias graves.

12. Resultados.

Se revisaron un total de 138 expedientes, de los cuales se excluyeron 43 con que tenían diagnóstico de enfermedad hematológica, 1 paciente con información incompleta, se realizó el análisis con 95 pacientes. **Las características clínicas y bioquímicas se muestran en la tabla 1 y 2, respectivamente.**

El grupo de citopenias graves incluyó 45 pacientes, con mediana de edad de 55 años (RIQ; 43-66 años) y el grupo de citopenias no graves con mediana de edad de 59 años (RIQ; 42-66 años), en ambos grupos predominó el género femenino 73% y 65%, respectivamente, la causa principal de cirrosis fue hepatitis C con 35%, seguido de cirrosis criptogénica en 33 % en el grupo de citopenias graves. No se observaron diferencias significativas en las características de los pacientes al compararlos por tipo de citopenias (edad, sexo, etiología de la cirrosis, puntaje Child-Pugh, presencia de varices esofágicas, cifra de hemoglobina, lactato deshidrogenasa, INR y creatinina).

Tabla 1. Características Clínicas de Pacientes con Cirrosis y Citopenias

Característica Clínica	Cirrosis con citopenias graves n=45 (47.87%)	Cirrosis sin citopenias graves n=49 (52.13%)	p
Edad mediana, años (RIQ)	55 (43-66)	59 (42-66)	0.8886
Género			0.4000
Mujer n (%)	33 (73.33)	32 (65.31)	
Hombre n (%)	12 (26.67)	17 (34.69)	
Causas de cirrosis			0.572
Hepatitis B crónica	1 (2.22)	2 (4.08)	
Hepatitis C crónica	16 (35.56)	13 (26.53)	
NASH	3 (6.67)	9 (18.37)	
Alcohol	3 (6.67)	2 (4.08)	
Autoinmune (CBP, CEP, HAI)	7 (15.56)	8 (16.33)	
Idiopática	15 (33.33)	14 (28.57)	
Otras	0 (0)	1 (2.04)	
Estado de cirrosis			0.063
Compensado	30 (66.67)	40 (83.33)	
Descompensado	15 (33.33)	8 (16.67)	
CHILD			0.128
A	19 (42.22)	30 (61.22)	
B	16 (35.56)	14 (28.57)	
C	10 (22.22)	5 (10.20)	
MELD-Na	13 (9-17)	11 (8-14)	0.0287
Várices esofágicas			0.722
Ausentes	15 (33.33)	22 (44.90)	
Incipientes	2 (4.44)	2 (4.08)	
Pequeñas	17 (37.78)	15 (30.61)	
Graves	11 (24.44)	10 (20.41)	
Ascitis			0.007
Ausente	15 (33.33)	17 (34.69)	
Leve	14 (31.11)	27 (55.10)	
Moderada y a tensión	16 (35.56)	5 (10.20)	
Trombosis portal	4 (8.89)	2 (4.08)	0.341
Encefalopatía Hepática	7 (15.56)	4 (8.16)	0.265
Infección activa	15 (33.33)	13 (26.53)	0.471
Tratamiento inmunosupresor	11 (25.58)	7 (14.58)	0.189

Prueba de Mann-Whitney, p <0.05

Chi², <0.05

Tabla 2. Características de Estudios de Laboratorio e Imagen en Pacientes con Cirrosis y Citopenias

Estudios de laboratorio	Cirrosis con citopenias graves n=45 (47.87%) Mediana (RIQ)	Cirrosis sin citopenias graves n=49 (52.13%) Mediana (RIQ)	p
Biometría hemática			
Hemoglobina, gr/l	11.5 (8.9-13.4)	11.9 (9.6-13.4)	0.5348
VCM, Ftl	96 (86-100)	94 (87-99)	0.6666
Linfocitos totales	0.52 (0.27-0.84)	1 (0.79-1.6)	0.0001
VPM	9.1 (8.2-9.8)	8.9 (8.3-9.7)	0.9668
DHL	209 (156-286)	181 (156.5-241)	0.3404
IS	29.7 (21.15-53)	30 (18-49)	0.5914
Ferritina	98 (53.5-347)	61.3 (35.5-166.6)	0.1137
Funcionamiento Hepático			
Bilirrubinas totales, gr/dl	1.7 (1.1-2.4)	1.28 (0.8-2.2)	0.0227
Bilirrubinas directas, gr/dl	0.5 (0.4-0.89)	0.5 (0.22-0.73)	0.2672
Bilirrubinas indirectas, gr/dl	1.26 (0.73-1.6)	0.84 (0.42-1.4)	0.0234
Albúmina, gr/dl	3 (2.5-3.5)	3.4 (2.5-3.9)	0.2157
Fibrinógeno, gr/dl	144.5 (117-234)	139 (133-154)	0.5839
INR	1.2 (1.1-1.5)	1.18 (1.1-1.3)	0.1003
Creatinina, gr/dl	0.68 (0.57-0.90)	0.8 (0.62-1.04)	0.2406
Bazo, cm	16.1 (13.3-20.4)	12.7 (11.2-15.9)	0.0111
Bazo, cm ³	731.5 (461-1213)	443 (289-675)	0.0026

Prueba de Mann-Whitney, p <0.05

Chi², <0.05

En la tabla 3, se muestra las correlaciones de las mediciones del bazo por ultrasonido y por tomografía, realizado con prueba de coeficiente de correlación de Spearman, lo que indica que ambos estudios pueden ser utilizados para la medición del bazo.

Tabla 3. Correlaciones de las mediciones del bazo por ultrasonido y por tomografía

	US cm	US cm3	TAC cm	TAC cm3	Bazo cm	Bazo cm3
US cm	1	0.90	0.83	0.83	0.89	0.88
US cm3		1	0.71	0.71	0.92	0.88
TAC cm			1	0.89	0.95	0.85
TAC cm3				1	0.87	0.85
Bazo cm					1	0.92
Bazo cm3						1

Prueba de Spearman, p <0.05

Mediante el Índice de Youden se encontró como mejor punto de corte para predecir citopenias graves ≥ 14 cm en el tamaño del Bazo y ≥ 14 puntos en el score de MELD-Na. En la tabla 4 se muestra el análisis univariado donde se encontró como variables significativas asociadas a citopenias graves en pacientes con enfermedad avanzada por CHILD C, puntaje de MELD-Na ≥ 14 puntos y esplenomegalia (medición de bazo ≥ 14 centímetros).

Tabla 4. Análisis univariado

Variable	OR	IC 95%	p
Edad	1.003	0.97 - 1.02	0.811
Género	1.46	0.60 - 3.53	0.402
Causas de cirrosis			
○ Hepatitis C	2.46	0.70 - 0.48	0.482
○ NASH	0.66	-0.29 - 0.77	0.771
○ Alcohol	3	0.72 - 0.47	0.472
○ Autoinmune	1.75	0.42 - 0.67	0.674
○ Idiopática	2.14	0.60 - 0.55	0.552
Estado de cirrosis	2.5	0.93 - 6.66	0.067
CHILD			
○ B	1.26	0.71 - 4.52	0.208
○ C	1.85	0.93 - 10.67	0.064
MELD-Na ≥ 14	2.64	1.11-6.27	0.027
Varices			
○ Leves	1.46	0.18 - 11.58	0.716
○ Moderadas	1.66	0.63 - 4.32	0.287
○ Graves	1.61	0.54 - 4.74	0.385
Ascitis			
○ Leve	0.58	0.22 - 1.51	0.272
○ Moderada/AT	3.62	1.06 - 12.29	0.039
Trombosis portal	2.29	0.39 - 13.17	0.352
Encefalopatía hepática	2.07	0.56 - 7.62	0.273
Linfocitos totales	0.29	0.13 - 0.67	0.003
Hemoglobina	0.95	0.82 - 1.10	0.510
Ferritina	1.00	0.99 - 1.00	0.629
BT	1.02	0.96 - 1.08	0.421
Albumina	0.73	0.42 - 1.25	0.256
INR	2.71	0.63 - 12.02	0.188
Bazo en cm ≥ 14	4.09	1.58-10.55	0.004

Finalmente, en el análisis multivariado el modelo que explicó mejor la presencia de citopenias graves estuvo integrado por: 6 variables: 2 clínicas (ascitis y estado de cirrosis), 2 de laboratorios (linfocitos

y hemoglobina) y 1 radiológica (tamaño del bazo, medida por el mismo radiólogo) y 1 pronóstica (MELD-Na), fueron usadas para el desarrollo del score, ver tabla 5.

Tabla 5. Modelo de regresión logística múltiple de las variables asociadas con citopenias graves

	β	RM (IC 95%)	p
Bazo (cm)			
<14	0		
≥14	1.19	3.26 (1.07-10.56)	0.002
Linfocitos (x10³/μ)			
>0.8	0		
≤0.8	0.63	1.85 (0.45-7.88)	0.074
Ascitis			
Sin ascitis	0		
Leve	0.04	1.03 (0.31-3.47)	
Moderada/Grave	1.24	3.39 (0.69-19.00)	0.047
Hemoglobina (g/dl)			
≤7	-0.27	0.91 (0.067-24.28)	0.974
>7			
MELD-Na			
<14	0		
≥14	0.74	1.71 (0.55-5.32)	0.169
Estado de cirrosis			
Compensado	0		
Descompensado	0.53	1.69 (0.38-7.97)	0.480

AUC 0.774, LR 19.40, pseudo R² 0.17, p=0.0035, Hosmer-Lemeshow p=0.80

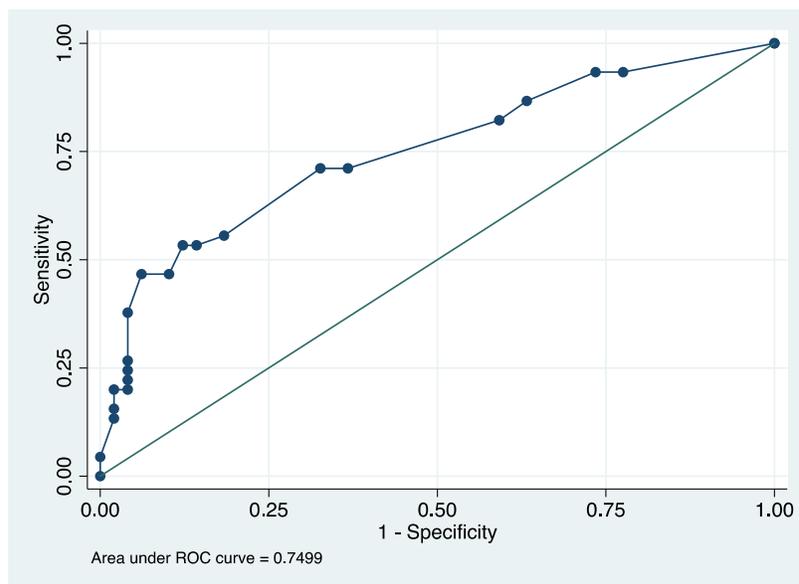
Los puntos posibles asignados a cada variable con un rango de 0 a -3 para hemoglobina y 0-12 para el tamaño del bazo y ascitis, tabla 5. El área bajo la curva de las curvas ROC para el C-Score fue 0.74 (CI 95%; 0.65-0.84, p=0.0035), indica una adecuada discriminación. La pseudo R² para el modelo fue 0.15. El mejor valor de corte para el C-score fue ≥15, lo que corresponde a una sensibilidad de 71.11%, una especificidad de 67.35%, valor predictivo positivo de 66.67%, valor predictivo negativo de 71.74% y con una adecuada clasificación 69.15% de los pacientes, ver tabla 6 y figura 1.

Tabla 6. Calculo del C-score

Variable	Puntaje
Bazo (cm)	
<14	0
≥14	12
Linfocitos	
>800	0
≤800	6
Ascitis	
Sin ascitis	0
Leve	1
Moderada/grave	12
Hemoglobina (g/dl)	
≤7	-3
>7	0
MELD-Na	
<14	0
≥14	7
Estado de cirrosis	
Compensado	0
Descompensado	5

Rango de puntaje desde -3 hasta 42 puntos

Figura 1. Área bajo la curva RCO del C-score



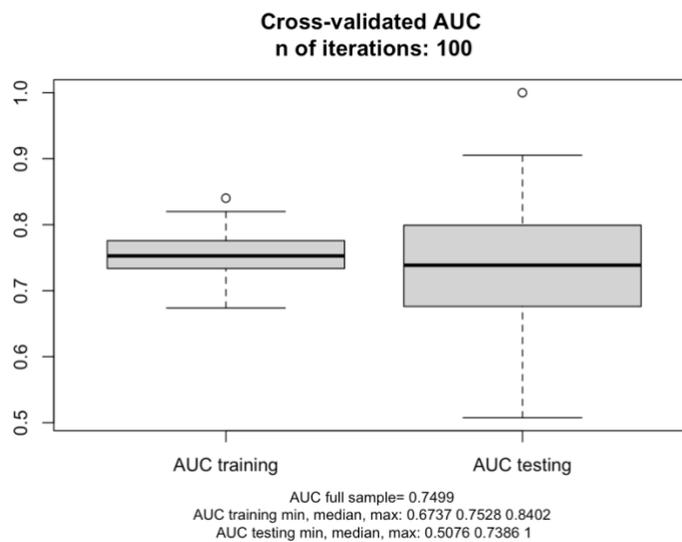
La probabilidad de tener citopenias graves por cirrosis hepática varía de 30.22 % con un puntaje de 5 a 89% puntaje de 40, ver tabla 7.

Tabla 7. Probabilidad de tener citopenias graves de acuerdo al C-score

Score de cirrosis	Probabilidad de citopenias graves en cirrosis (%)
5	30.22
10	39.91
15	50.46
20	60.98
25	70.56
30	78.61
35	84.93
40	89.63

Realizamos una validación interna con un área bajo la curva de 0.752 (min: 0.673, max 0.840), figura 2.

Figura 2. Validación Interna



Al aplicar el score a pacientes con cirrosis y enfermedad hematológica (14 pacientes, ver tabla 8), 6.25 puntos el promedio de todos los casos, la mediada 3 (IQR,3-16) de todo el grupo, los pacientes con puntaje <15 puntos fueron 73.33% que cumplen para que las citopenias se expliquen por otra causa (la mayoría enfermedad hematológica) y con puntaje ≥ 15 puntos, fueron 26.66% (4 pacientes) con diagnóstico de mieloma múltiple, leucemia linfocítica crónica, purpura trombocitopénica

trombótica y trombocitopenia inmune primaria; donde el puntaje resulto elevado por las características de la cirrosis como la cuenta de linfocitos, MELD-sodio o ascitis.

Tabla 8. Pacientes con citopenias, cirrosis y enfermedad hematológica

Enfermedad Hematológica	n=14 (%)	NT Mediana (IQR)	Plaquetas Mediana (IQR)	C-score Mediana (IQR)
SMD-NMP	4 (28.57%)	2754 (2220-3024)	88 (59-124)	-3 (-3-0.5)
LA	3 (21.43%)	550 (16-880)	22 (9-108)	2 (-3-10)
MM	1 (7.14%)	1909	63	16
TIP-AA-PTT	4 (28.57%)	1898 (943-4322)	5.5 (3.5-14)	11 (-0.5-25)
LLC	1 (7.14%)	2795	49	17
Mieloptosis	1 (7.14%)	3510	33	4

SMD-NMP: síndrome mielodisplásico-neoplasia mieloproliferativa; LA: Leucemia aguda; MM: Mieloma múltiple, TIP: Trombocitopenia inmune primaria; AA: Anemia aplásica; PTT: Purpura trombocitopénica trombótica; LLC: Leucemia linfocítica crónica.

13. Discusión.

El paciente con cirrosis puede presentar de manera frecuente citopenias graves, la fisiopatología es multifactorial, lo que hace que el diagnóstico sea un desafío y muchas veces el paciente se somete a procedimientos diagnósticos innecesarios sin llegar a otro diagnóstico y sin cambios en el tratamiento, es común que los pacientes con cirrosis y citopenias graves se presenten a evaluación por hematología para aspirado y biopsia de médula ósea. El C-score es el primer score diagnóstico para citopenias graves en cirrosis, el cual podría ser una herramienta diagnóstica para medico clínico.

De los primeros reportes de los hallazgos hematológicos en cirrosis por Berman et al. en 1949, analizado 25 casos de pacientes con diagnóstico de cirrosis verificado con biopsia usando controles personas sanas, describieron que los estudios hematológicos no son patognomónicos pero si característicos, los hallazgos en sangre periférica de anemia macrocítica o normocítica, linfopenia y trombocitopenia constituyen los hallazgos hematológicos que sugieren fuertemente cirrosis y en médula ósea con celularidad normal o aumentado con eritrogénesis y megacariocitogénesis normal

(20). En pacientes que no presente signos inequívocos de cirrosis, la combinación de estos hallazgos hematológicos podrían sugerir el diagnóstico de cirrosis, por lo que al incluir estas 3 características de sangre periférica en el score diagnóstico ayuda a realizar el diagnóstico, y la médula ósea no aportaría mayores hallazgos a los ya descritos.

Como parte del abordaje diagnóstico de pancitopenia en pacientes que se presentan a evaluación por primera vez, se debe incluir cirrosis, Yokus et al. en 2016, realizaron un estudio para determinar las causas de pancitopenia, se evaluaron de manera retrospectiva 137 pacientes con pancitopenia, la **enfermedad hepática crónica fue causa en un 15%**, otras causas fueron: deficiencia de vitamina B12 en 17%, malignidad 13%, síndrome mielodisplásico 13%, por lo que las citopenias pueden ser los hallazgos iniciales en paciente con insuficiencia hepática en etapas tempranas (21).

Sheik M, et al realizaron un estudio para investigar la prevalencia de cirrosis en paciente estudiados por trombocitopenia, se evaluaron 203 pacientes en quienes se les realizó biopsia de médula ósea diagnóstica en la evaluación de trombocitopenia, mediana de edad de 60.2 años, mediana de cuenta plaquetaria de $69.9 \times 10^9/\mu\text{L}$, 24 pacientes con diagnóstico previo de cirrosis, solo 1 con biopsia de médula ósea anormal, positivo para coccidiodomicosis, en paciente sin cirrosis el 37% (67 pacientes) con anormalidad en biopsia de médula ósea, 47 pacientes sin historia de enfermedad hepática, en la evaluación se realizo diagnóstico de cirrosis y de estos solo 1 paciente tenia mielofibrosis en el análisis médula ósea. La prevalencia total de pacientes con **diagnóstico de cirrosis fue 35% de pacientes**. Un 51 % de pacientes con análisis de médula ósea normal tenían cirrosis comparados con 3% de los pacientes con análisis anormal de médula ósea, en total solo 2 de 71 pacientes con cirrosis presentaron resultados anormales en el estudio de médula ósea, lo que indica que la mayoría, 97% no ameritaban biopsia de médula ósea, esto sugiere que en pacientes con cirrosis la biopsia médula ósea aporta poco para el diagnóstico(9).

Ya se ha evaluado si tiene utilidad realizar biopsia de médula ósea en pacientes con cirrosis, en un estudio realizado por Anwar et al. incluyeron 75 pacientes con cirrosis por infección de virus de hepatitis C que aun no iniciaban tratamiento antiviral (causa citopenias), 52% mujeres, con una mediana de edad de 43 años (15 a 76 años), esplenomegalia en 58.9%, pancitopenia en 53.3 %, bicitopenia 18.6 %, trombocitopenia en 21.3% y 6.6 % con anemia. Posterior a evaluar la médula ósea reportan como diagnóstico más común hiperesplenismo en 34.7%, trombocitopenia inmune primaria 22.6%, anemia por enfermedad crónica en 13.3%, médula ósea hipoplásica en 5.3%, aplasia en 4%, megaloblástica en 5.3%(22), de los pacientes con hiperesplenismo, todos tenían esplenomegalia, 77% palpable y 23% no clínicamente detectable, y de estos 57.6% tenían afectación de las 3 líneas celulares. Con el uso del score podría ayudar a evitar someter al paciente a estudio de médula ósea ya que identifica a esos pacientes donde la causas es el hiperesplenismo asociado a la enfermedad hepática.

En un estudio realizado por Pradella et al. se evaluó cinética de las plaquetas en paciente con enfermedad hepática crónica de diferente etiología analizando la producción y la destrucción de plaquetas comparada con pacientes con enfermedad hematológica y controles sanos, 91 pacientes con enfermedad hepática crónica (35 VHC, 49 alcohólica,15 VHB), 25 pacientes con trombocitopenia inmune primaria, 10 paciente con anemia aplásica, 40 controles sanos fueron estudiados, se utilizo medición de TPO, se determino plaquetas reticuladas como marcador de producción de plaquetas y niveles de Glicocalicina marcador de consumo periférico de plaquetas, se midieron anticuerpos antiplaquetarios y se busco monoclonalidad de células B; se encontró que los niveles de TPO era significativamente menores en los pacientes con cirrosis (29.9 ± 18.1 pg/ml) comparado con los controles (82.3 ± 47.6 pg/ml), niveles incrementados de glicocalicina (indica recambio plaquetario), con recuento absoluto de plaquetas reticuladas bajas, sin diferencias en las etiologías. Los anticuerpos antiplaquetarios se encontraron elevados en pacientes con cirrosis por virus hepatitis C comparado

con los controles sanos, con cirrosis por otras etiologías (alcohol, virus hepatitis B), la clonalidad de células B se encontró en 27% de pacientes con virus hepatitis C(11).

Pacientes con cirrosis hepática tiene disminución de trombopoyetica, recambio plaquetario acelerado (Índice de glicocalicina elevado) y producción baja de plaquetas; estos hallazgos indican que la TPO es multifactorial teniendo tanto incremento en el aclaramiento periférico y trombopoyesis alterada(11). Al usar varios parámetros clínicos y del laboratorio en el score, comunes en paciente con cirrosis de cualquier etiología, se podría mejorar la probabilidad diagnóstica de que la trombocitopenia u otras citopenias sean por cirrosis, el score se podría mejorar si se combina con algún biomarcador, es algo que se podría explorar en otros estudios.

Es importante en la valoración inicial de paciente con citopenias y cirrosis, en el interrogatorio y exploración inicial (fármacos y adenopatías) y en los estudios básicos (FSP, DHL, globulinas, niveles de vitaminas) se descarten causas hematológicas o causas secundarias, una vez realizado esto, se podrá aplicar el score, si este es positivo, indica que las citopenias son por cirrosis y el tratamiento debe ir dirigido a mejorar la enfermedad hepática y evaluar si es candidato a trasplante, ya que el incremento casi inmediato de la TPO posterior al trasplante va seguido de incremento y normalización de la cuenta de plaquetas en la mayoría de pacientes en 14 días, la media de nivel de TPO detectable fue 130 pg/mL, pero indetectable en 39 de 43 pacientes, todos con niveles menores a 200 pg/mL, posterior al trasplante, la media del nivel de TPO fue 339 pg/mL, las plaquetas incrementaron de inmediato después pico de concentraciones de TPO(16), cuando se aplico el score a pacientes con enfermedad hematológica el score discrimino adecuadamente a los pacientes, por lo que ayudara a seleccionar pacientes y así evitar extender la realización de estudios, en la mayoría de los estudios el aspirado y la biopsia de médula ósea tiene el poco beneficio, aplicar el score aumenta la certeza diagnóstica, lo cual resulta útil en el diagnóstico diferencial.

Si bien, las citopenias son frecuentes en cirrosis y tradicionalmente se han atribuido a hiperesplenismo secundario a hipertensión portal, a pesar de eso no existe relación absoluta entre el incremento de presión portal y la disminución de la cuenta de plaquetas, y además la trombocitopenia puede persistir

después de la esplenectomía o después de la descompresión portal(23), y esta si corrige posterior al trasplante hepático, ya que se revierten todos mecanismo que inducen las citopenias, por lo tanto, si estos hallazgos hematológicos son comunes en cirrosis, no amerita extender el diagnóstico con biopsias de médula ósea innecesarias, sino el tratamiento debe ir dirigido a prevenir la progresión de cirrosis evaluar la posibilidad de trasplante.

El C-Score es el primer score para el diagnóstico de citopenias graves por cirrosis, requiere de 6 variables fáciles de obtener. El desarrollo del score diagnóstico en este estudio tiene múltiples limitaciones, se utilizo en una corte retrospectiva, requiere validación externa antes de recomendar su uso de manera generalizada. La construcción del score esta diseñado para predecir el diagnóstico, puede ayudar al clínico a tomar adecuadas decisiones de diagnóstico y tratamiento en la práctica clínica.

14. Conclusión

En conclusión, en nuestro estudio se demuestra la utilidad del C-score en el diagnóstico de citopenias graves en pacientes con cirrosis, requiere 6 variables fáciles de obtener en la evaluación del paciente, puede ser una herramienta complementaria en el abordaje diagnóstico y seleccionar mejor a paciente que se benefician de extender el abordaje diagnóstico incluyendo el análisis de medula ósea.

15. Referencias

1. Stoffel R, Wiestner A, Skoda RC. Thrombopoietin in thrombocytopenic mice: Evidence against regulation at the mRNA level and for a direct regulatory role of platelets. *Blood*. 1996;87(2):567–73.
2. Meynard D, Babitt JL, Lin HY. The liver: Conductor of systemic iron balance. *Blood*. 2014;123(2):168–76.
3. Marks PW. Hematologic Manifestations of Liver Disease. *Seminars in Hematology* 2013;50(3):216–21.
4. Sigal S, Mitchell O, Feldman D, Diakow M. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2016;39.
5. Qamar AA, Grace ND. Abnormal hematological indices in cirrhosis. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2009;23(6):441–5.
6. Qamar AA, Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Burroughs AK, et al. Incidence, Prevalence, and Clinical Significance of Abnormal Hematologic Indices in Compensated Cirrhosis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2009;7(6):689–95.
7. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *American Journal of Gastroenterology*. 2000;95(10):2936–9.
8. Panasiuk A, Kemon A, Prokopowicz D. Blood and bone marrow in inflammatory liver cirrhosis. *Medical Science Monitor*. 1997;3(2):158–62.
9. Sheikh MY, Raoufi R, Atla PR, Riaz M, Oberer C, Moffett MJ. Prevalence of cirrhosis in patients with thrombocytopenia who receive bone marrow biopsy. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2012;18(4):257–62.
10. Liangpunsakul S, Ulmer BJ, Chalasani N. Predictors and implications of severe hypersplenism in patients with cirrhosis. *American Journal of the Medical Sciences* 2003;326(3):111–6.
11. Pradella P, Bonetto S, Turchetto S, Uxa L, Comar C, Zorat F, et al. Platelet production and destruction in liver cirrhosis. *Journal of Hepatology* 2011;54(5):894–900.
12. Kajihara M, Kato S, Okazaki Y, Kawakami Y, Ishii H, Ikeda Y, et al. A role of autoantibody-mediated platelet destruction in thrombocytopenia in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2003;37(6):1267–76.
13. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 2008;48(6):1000–7.
14. Jabbour N, Zajko A, Orons P, Irish W, Fung JJ, Selby RR. Does transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) resolve thrombocytopenia associated with cirrhosis? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 1999;11(2):209.
15. Rios R, Sangro B, Herrero I, Quiroga J, Prieto J. The role of thrombopoietin in the thrombocytopenia of patients with liver cirrhosis. *American Journal of Gastroenterology*. 2005;100(6):1311–6.
16. Martin TG, Somberg KA, Meng YG, Cohen RL, Heid CA, de Sauvage FJ, et al. Thrombopoietin levels in patients with cirrhosis before and after orthotopic liver transplantation. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(4):285–8.
17. Nilles KM, Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies. *Clinics in Liver Disease*. 2020;24(3):437–51.
18. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med*. 2002;136(6):534–46.
19. Gupte P NA. Tropical Gastroenterology. *Tropical Gastroenterology*. 2009;30(2):65–70.
20. Lawrence Berman, Arnold R, Thomas H, et al. The blood and bone marrow in patients with cirrhosis of the liver. *Blood*. 1949;4(1):511–33.

21. Yokus O, Gedik H. Etiological causes of pancytopenia: A report of 137 cases. *Avicenna Journal of Medicine*. 2016;6(4):109.
22. Anwar B, Hassan K, Asif N. Diagnostic Utility of Bone Marrow Examination in Chronic Liver Disease Patients Referred For Evaluation of Hematological Derangements. *International Journal of Pathology*. 2012;10(1):13–6.
23. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(10):2595–605.