# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
# FACULTAD DE MEDICINA
# DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

## HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

SECRETARIA DE SALUD

SERVICIO DE HEMATOLOGIA, UNIDAD 103


**EFICACIA DE LA ESPLENECTOMIA COMO TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA EN PACIENTES CON TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

**TESIS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

**PRESENTA**


DRA. SAMANTHA LIZBETH TINGEN VELARDE


**ASESOR:**


DR. CARLOS MARTINEZ MURILLO



México, D.F. Julio 2011

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**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.

**Consejo evaluador de Tesis**

_____

Dr. Mario Gutierrez Romero

PRESIDENTE

_____

Dr. Juan Collazo Jaloma

SECRETARIO

_____

Dr. Carlos Martínez Murillo

ASESOR

_____

Dra. María Guadalupe León González

VOCAL

_____

Dr. Efreen H. Montaño Figueroa

VOCAL

**Agradecimientos**

Agradezco a todos mis maestros  a quienes les debo gran parte de mis conocimientos. Gracias por su enseñanza y su paciencia

A mis compañeros residentes por la enseñanza, apoyo y amistad

A los pacientes y personal del servicio de hematología que sin su apoyo no hubiera sido posible este camino

**DEDICATORIA**

*A toda mi familia por ser el pilar fundamental en mi vida*

*A mis padres por su gran apoyo, guía y confianza*

*A mi madre por su dedicación y comprensión*

*A mis hermanos por su gran amistad*

*A Oswaldo por su amor y tiempo*

*A mis sobrinos por sus sonrisas*

*A Milan por su cariño*

**INDICE**

Resumen……..6

Terminología……..7

Antecedentes……..8

Justificación……..27

Planteamiento del Problema……28

Hipótesis……29

Objetivos……30

Material y Métodos……31

Descripción General del Estudio……32

Resultados……33

Discusión……41

Conclusiones……..43

Bibliografía……..44

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune adquirida. La TIP en adultos se presenta de manera insidiosa, sin antecedente de enfermedad viral u otro padecimiento, presentando un curso crónico. En la TIP las glicoproteínas de la superficie plaquetaria se vuelven antigénicas y estimulan al sistema inmune produciendo autoanticuerpos y linfocitos T citotóxicos, lo que resulta en destrucción plaquetaria. En los últimos 50 años la esplenectomía ha sido el tratamiento estándar para los pacientes que no responden al tratamiento de primera línea, o en quienes requieren de corticoesteroides para mantener una cuenta plaquetaria segura.

**OBJETIVO:** Evaluar la respuesta con la esplenectomía (remisión completa, remisión parcial, falla, etc), como segunda línea de tratamiento en pacientes con TIP.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio transversal analítico de una cohorte de pacientes con TIP con esplenectomía en el Hospital General de México de Enero del 2004 a Enero del 2011.

**RESULTADOS:** Se revisó un total de 330 pacientes con diagnóstico de TIP, de los cuales se incluyeron a 81 pacientes que contaban con esplenectomía. El rango de edad se encontró entre 17 y 74 años con una mediana de 38 años. Todos los pacientes recibieron corticoesteroides como tratamiento de primera línea. De los 81 pacientes sometidos a esplenectomía; 69(85.1%) tuvieron respuesta completa a la esplenectomía, 52(64.9%) respuesta sostenida, 12 (14.8%) pacientes requirieron de tratamiento posterior a la esplenectomía y actualmente continúan con remisión completa, 4 (4.9%) pacientes presentaron recaída, 7 (8.64%) presentaron remisión parcial y requirieron de tratamiento, uno de ellos obtuvo respuesta completa, 3 con RP mantenida y 3 con pérdida de la respuesta, 5 pacientes (6.17%) sin respuesta a la esplenectomía, 2 de ellos con RC y RP posterior a tratamiento. La morbilidad relacionada a la esplenectomía fue de 4.9%. La mortalidad de 1.2%.

**CONCLUSIONES:** La esplenectomía es considerada como un tratamiento efectivo para pacientes con TIP que no respondieron al tratamiento de primera línea con corticoesteroides y continúa siendo el mejor tratamiento curativo para pacientes adultos con TIP crónica. La respuesta completa al mes de la esplenectomía fue de 85.1%. La respuesta inicial a la esplenectomía disminuye con el tiempo, sin embargo la mayoría de los pacientes y la mayoría de ellos responden con otras opciones de tratamiento. En este estudio no se encontraron factores predictores para la respuesta a la esplenectomía. La mortalidad reportada fue de 1.4% por lo que se considera un tratamiento seguro para pacientes con TIP que no responden al tratamiento de primera línea.

## Terminología.

**Definiciones de la respuesta al tratamiento de primera línea de TIP (IWG):** (6)
*Respuesta completa (RC):* Cuenta de plaquetas ≥ $100x10^9$/L
*Respuesta (R):* Cuenta de plaquetas ≥$30x10^9$
*Sin respuesta (SR):* Cuenta de plaquetas <$30x10^9$/L
*Pérdida de respuesta completa:* Cuenta de plaquetas <$100x10^9$/L medidas en dos ocasiones con 24 horas de diferencia.
*Pérdida de respuesta:* <$30x10^9$/L medidas en dos ocasiones con 24 horas de diferencia.

**Definiciones de la respuesta al tratamiento con esplenectomía:** (18, 20)
*Respuesta completa (RC):* Cuenta de plaquetas ≥ $100x10^9$/L
*Respuesta parcial (RP):* Cuenta de plaquetas ≥$50x10^9$
*Sin respuesta o refractario (SR):* Cuenta de plaquetas <$30x10^9$/L o cuenta de plaquetas que permanecen igual a la basal

## Abreviaturas.

**IWG**: International Working Group
**TIP**: Trombocitopenia Inmune Primaria
**Trombocitopenia**: Cuenta de plaquetas < $100x10^9$/L
**($x10^9$):** Es el exponente al cual hay que elevar la base para obtener el número de plaquetas. Ejemplo $100x10^9$/L es igual que 100,000/µL

# I. ANTECEDENTES

## I.1. INTRODUCCIÓN

**DEFINICIÓN.** La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es una enfermedad autoinmune adquirida, debido a la fijación de autoanticuerpos a glicoproteínas plaquetarias, comúnmente al complejo glucoproteíco GPIIb/IIIA. Existe trombocitopenia aislada y la exclusión de otras causas de trombocitopenia. La TIP en adultos se presenta de manera insidiosa, sin antecedente de enfermedad viral u otro padecimiento, con un curso crónico. A diferencia de la TIP en niños, los cuales cursan con una enfermedad aguda, limitante, por lo general ocurre después de 2 a 3 semanas posterior a infección viral o inmunización.(1)

En la TIP las proteínas de la superficie plaquetaria se vuelven antigénicas (GPIIb/IIIa) y estimulan al sistema inmune produciendo autoanticuerpos y linfocitos T citotóxicos, lo que resulta en destrucción plaquetaria.(2, 3)

**ANTECEDENTES HISTÓRICOS.** En 1915, Frank postuló que un factor esplénico suprimía la producción de plaquetas, y en los siguientes años, Kaznelson reportó la primera esplenectomía exitosa en TIP y sugirió que el rebote de la trombocitopenia indicaba que había destrucción de plaquetas en el bazo. A principios de 1940, se observaron anormalidades morfológicas de los megacariocitos sugiriendo producción anormal de las plaquetas, y en 1950, Epstein et al, observaron trombocitopenia en un infante de una madre con TIP y postularon que la trombocitopenia del infante fue por destrucción plaquetaria, secundario a los anticuerpos antiplaquetas de la madre que pasaron por la placenta. En 1951, Dr. William Harrington fue infundido con sangre de un paciente con TIP, y en las horas posteriores desarrolló trombocitopenia grave y demostró evidencia convincente de la teoría de destrucción plaquetaria por un factor circulante en plasma. Figura 1.

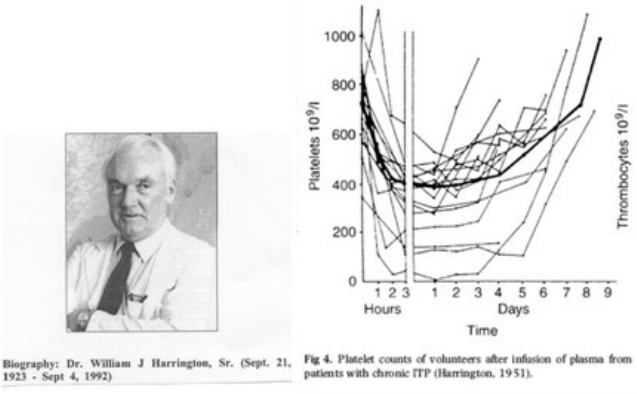



**Figura 1.** Harrington en 1951 efectúo la transferencia pasiva de plasma de un paciente con TIP a sujetos sanos.Harington et al. *J Lab Clin Med 38:1. 1951.*

Estudios posteriores de infusión de plasma por Shulman et al, mostraron que el factor del plasma destruía plaquetas autólogas y homologas, que el efecto de la trombocitopenia era dependiente de dosis, esta era menor en los pacientes esplenectomizados y en aquellos pacientes tratados con esteroides. También mostró que el factor del plasma podía ser adsorbido por las plaquetas y que el factor activo se encontraba en la porción rica de la IgG en el plasma. Estudios subsecuentes demostraron que la destrucción inmune y la supresión de la producción de plaquetas son importantes en esta enfermedad. (2)

La esplenectomía fue el tratamiento principal desde hace más de 50 años para la TIP, previo a la introducción de los glucocorticoides. (3)

## I.2. INCIDENCIA

La incidencia de TIP crónica es de 5.8-6.6 por 100,000 habitantes. En niños la incidencia es entre 4.0 a 5.3 por 100,000 habitantes por año.(4) Estas cifras pueden ser mayores, sin embargo, no existen estudios epidemiológicos que estimen la incidencia real de la enfermedad, incluso muchos casos de TIP aguda en niños no reciben atención médica especializada por lo que no se documentan estos casos. (5)

La TIP crónica es más común en mujeres que en hombres con una relación en latinoamerica de 3.3: 1, sin embargo la incidencia puede ser similar en varios grupos de edad. Durante la infancia la aparición aguda de TIP es precedida por enfermedad viral estacional (invierno/primavera) en la mitad de los casos. (4) En los niños la enfermedad puede afectar a cualquier edad, siendo el pico de prevalencia entre los 3 y 5 años de edad. En los adultos la mayor prevalencia se presenta entre los 15 y 40 años. (5)

## I.3. CLASIFICACIÓN

La trombocitopenia inmune puede ocurrir aislada (primaria) o en asociación con otras patologías (secundaria). Las causas secundarias incluyen enfermedades autoinmunes (particularmente síndrome de anticuerpos antifosfolípidos), infecciones virales (incluyendo hepatitis C y HIV) y ciertos fármacos. En las siguientes tablas se mencionan las causas secundarias de trombocitopenia. (Tabla 1,2)

Tabla1.

| Consideraciones diagnósticas de trombocitopenia |
|---|
| • Anemia aplasica<br>• Fármacos/Efectos tóxicos<br>• Mielodisplasia<br>• Trombocitopenias congénitas/hereditarias<br>• Trombocitopenia inducida por medicamentos<br>• Inmunodeficiencia común variable<br>• Enfermedades de la colágena<br>• Hipotiroidismo<br>• Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos<br>• Enfermedades linfoproliferativas<br>• Destrucción aloinmune<br>• Anemia hemolítica microgangiopatica<br>• Vasculitis<br>• Preeclampsia/Síndrome de HELLP<br>• Destrucción mecánica<br>• Secuestro esplénico<br>• Mecanismo dilucional<br>• Hipotermia<br>• Virus de la inmunodeficiencia humana<br>• Herpes virus<br>• Virus de Hepatitis C |

Tabla 2.

| Medicamentos asociados a trombocitopenia inmune |
|---|
| • Cotrimoxazol<br>• Quinina<br>• Dipiridamol<br>• Sulfonilureas<br>• Salicilatos<br>• Oro<br>• Tiazidas<br>• Antiepilepticos<br>• Antipsicóticos |

El Grupo internacional de trabajo (IWG) (6) define trombocitopenia a una cuenta de plaquetas <100x$10^9$/L y refiere las siguientes tèrminos:

**1.** TIP de reciente diagnóstico (diagnóstico menor a 3 meses),
**2.** TIP persistente (3 a 12 meses de diagnóstico)
**3.** TIP crónica (duración mayor a 12 meses).

**<u>Definiciones a la respuesta al tratamiento:</u>**

**A.** Respuesta completa: cuenta de plaquetas ≥ a 100 x$10^9$/L
**B.** Respuesta: cuenta plaquetas ≥ 30x$10^9$/L
**C:** Sin respuesta: cuenta plaquetas < 30x$10^9$/L

El IWG reserva la definición de TIP refractaria para aquellos pacientes que recaen o fallan a la respuesta posterior a esplenectomía. Los pacientes no esplenectomizados se definen como respondedores o no respondedores a varios tipos de tratamiento.
Se define TIP grave a los pacientes que presentan hemorragia clínicamente relevante, definido como la hemorragia que al presentarse requiere de intervención adicional o aumento en la dosis de tratamiento. (6,7)

## I.4. PATOGÉNESIS DE LA TROMBOCITOPENIA INMUNE

La TIP crónica es más frecuente en adultos, ocurre en ausencia de otras anormalidades. Se desconoce el fenómeno desencadenante de la TIP, pero la investigación continua aporta nueva información de los procesos inmunopatológicos subyacentes y sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados en la megacariopoyesis y el recambio plaquetario. La trombocitopenia en la TIP se atribuía sólo al aumento en la velocidad de destrucción de plaquetas cubiertas con anticuerpos, ahora es evidente que también participa una producción de plaquetas inferior a la óptima. (8)

El evento inicial no está claro, las infecciones agudas en varias ocasiones son inicialmente la causa desencadenante, aunque también pueden perpetuar una alteración inmunológica ya establecida. Las células B, células T, macrófagos y los megacariocitos de la médula ósea juegan un rol en la patofisiología. (9)

En pacientes con TIP los anticuerpos más comunes, en un 75%, se dirigen contra complejos de glicoproteínas (gpIIb-IIIa y gpIb-IX) en la superficie de la plaqueta. Algunos pacientes presentan anticuerpos dirigidos a múltiples antígenos plaquetarios. (8,10) Se han identificado anticuerpos contra las glicoproteínas Ia/IIa, IV y V. (4)

Aunque los anticuerpos son sobre todo del subtipo IgG es posible encontrar IgM e IgA. Las plaquetas se marcan mediante la unión de anticuerpos a sus antígenos gp superficiales, se unen con los receptores Fcγ que expresan los macrófagos tisulares del sistema reticuloendotelial y se eliminan de la circulación.(8) También es factible que participe la lisis inducida por complemento después de la unión con anticuerpos. Luego de la interiorización y degradación de las plaquetas, los macrófagos expresan epitopos plaquetarios en su superficie y secretan citocinas que estimulan el inicio de clonas de células TCD4 y clonas con especificidad adicional.

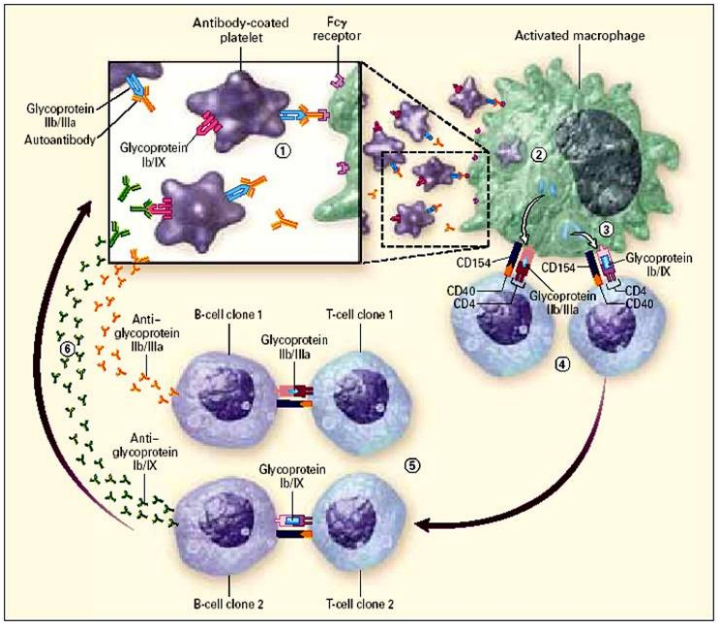
Cada vez hay más evidencia que indica que las células Th CD4+ dirigen la respuesta autorreactiva de las células B, y estas producen anticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios normales. En la TIP se observa una respuesta con predominio de Th1, un patrón observado en la mayoría de las enfermedades autoinmunitarias de órganos específicos. En la TIP activa se eleva la proporción Th1-Th2, también se ha detectado aumento en la expresión de interferón γ y del gen para el receptor β para interleucina-2.

Al parecer, los linfocitos citotóxicos se activan de manera anormal por clonas de linfocitos autorreactivos. Los linfocitos CD3+ de pacientes con TIP presentan expresión aumentada de genes citotóxicos, como el factor de necrosis tumoral α, perforina, granzima A y granzima B. La células T citotóxicas participan al menos en algunos pacientes con TIP, la disminución de la respuesta de células T autorreactivas es una estrategia terapéutica que podría ser efectiva.

Un aumento en la demanda de plaquetas, resultado de la destrucción inmunitaria de las mismas, parece incrementar la masa de megacariopoyesis, produciendo megacariocitos más grandes y aumento de la ploidía media. Sin embargo hay evidencia de que la producción de plaquetas es inferior a la óptima en muchos pacientes. Es probable que las plaquetas recién liberadas sean vulnerables a la eliminación intramedular por parte del sistema reticuloendotelial, lo que disminuye la cantidad de plaquetas que se libera a la circulación. EL aumento de apoptosis y otras formas de muerte celular programada podrían participar en la trombopoyesis inefectiva en la médula ósea. Los anticuerpos de las plaquetas podrían afectar la maduración o supervivencia de los megacariocitos, lo que deriva en producción baja de plaquetas. (1)

La trombopoyetina (TPO) es una citocina específica de linaje y la principal citocina reguladora de la producción de plaquetas. Así como los megacariocitos las plaquetas tienen receptores para TPO de gran afinidad (c-Mpl). La cantidad de plaquetas circulantes podría estar mediada por un ciclo de retroalimentación autorregulador. En la trombocitopenia, hay menos TPO unida con las plaquetas y sus concentraciones circulantes aumentan, lo que permite la unión de c-Mpl con los megacariocitos, lo cual estimula el desarrollo de megacariocitos y la producción de plaquetas. En la TIP este mecanismo retroalimentación puede estar alterado.

**Figura 2. Mecanismo fisiopatológico en la TIP.** (1)



Las plaquetas circulantes están relativamente protegidas una vez que salen de la médula ósea, en comparación con plaquetas de un donador sano. (8).

**Tabla 3. Mecanismos subyacentes a la trombocitopenia primaria inmune.**

| |
|---|
| **Mecanismos autoinmunitarios** |
| • **Secreción de anticuerpos antiplaquetarios de los linfocitos B autorreactivos.**<br>• **Inmunidad celular disfuncional (células T autorreactivas).**<br>• **Citotoxicidad mediada por células T.**<br>• **Activación de linfocitos NK.** |
| **Trombopoyesis alterada** |
| • **Supresión de megacariopoyesis y trombopoyesis mediante anticuerpos.**<br>• **Regulación anómala de la trombopoyesis.** |

## I.5. DATOS CLÍNICOS

La presentación puede ser aguda o insidiosa, los casos asintomáticos pueden ser detectados por exámenes de rutina. (9) Los signos y síntomas se clasifican en dos categorías: púrpura seca (hemorragia cutánea) la cual aparece como petequias o equimosis,(Figura 2) y púrpura húmeda asociada a sangrado de membranas de mucosas, incluyendo el tracto gastrointestinal, boca, nariz y ojos. (10) (Figura 3) La presencia de púrpura húmeda está asociado a una presentación de mayor gravedad de la enfermedad e indica un mayor riesgo de hemorragia intracraneal. La epistaxis y menorragia se presentan en varios pacientes, pero el sangrado que pone en riesgo la vida como lo es la hemorragia intracraneal, sangrado gastrointestinal, hematuria severa, y hemorragia del tracto respiratorio, afortunadamente son raros. (9) La cuenta de plaquetas por debajo de $30x10^9$/L está relacionada con eventos de hemorragia severa. (10). Tabla 4, Figura 3-5.

**Tabla 4.** Manifestaciones clínicas de la TIP

| Púrpura Seca | Púrpura Húmeda |
|---|---|
| **Hemorragia cutánea:**<br>• Petequias<br>• Equimosis | **Hemorragia de membranas de mucosas:**<br>• Tracto gastrointestinal<br>• Boca<br>• Nariz<br>• Ojos<br><br>• Hemorragia intracraneal<br>• Menorragia<br>• Hematuria severa |

**Figura 3.** Paciente con petequias y equimosis (Púrpura seca) (10)

**Figura 4.** Paciente con hemorragia en conjuntiva ocular (Púrpura húmeda). (10)

**Figura 5.** Paciente con hemorragia en mucosa bucal (Púrpura húmeda).

La TIP en niños es por lo general aguda, y es autolimitante caracterizada por petequias o púrpura aproximadamente 2-3 semanas después de una infección viral o inmunización. En el 70% de casos, la TIP se resuelve dentro de los primeros 6 meses. Por otro lado, la TIP en adultos es crónica, sin ser precedida de enfermedad infecciosa. (10)

La exploración física debe de ser normal aparte de las manifestaciones de sangrado. (11)

## I.6. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de TIP es la exclusión de otros diagnósticos que puedan causar trombocitopenia. Entre estas se encuentran la anemia aplásica, reemplazo medular, mielodisplasia, trombocitopenias congénitas/hereditarias, inmunodeficiencia común variable, enfermedades vasculares de la colágena, hipotiroidismo, SAAF, enfermedades linfoproliferativas, destrucción aloinmune, anemias microangiopáticas, preeclampsia/síndrome de HELLP, destrucción mecánica, secuestro esplénico, mecanismos dilucionales, hipotermia, Herpes Virus, Hepatitis C. (Tabla 4)

Entre los principales fármacos asociados a TIP se encuentra el cotrimoxazol, quinidina, dipiridamol, sulfonilureas y salicilatos.(7)

**Tabla 4.** Recomendaciones para el diagnóstico de TIP (11)

| Evaluación básica | Pruebas de utilidad en el manejo del paciente con TIP |
|---|---|
| • Historia del pacientes y familiar<br>• Examen físico<br>• Cuenta sanguínea completa y reticulocitos<br>• Frotis de sangre periférica | • Anticuerpos específicos gp<br>• Anticuerpos antifosfolípidos (incluyendo anticardiolipinas y anticoagulante lúpico)<br>• Anticuerpos antitiroideos |

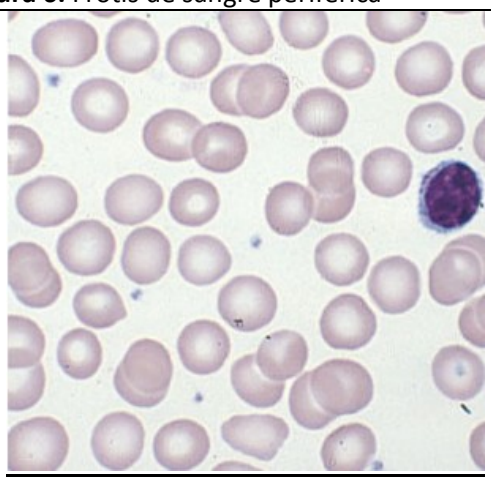
| | |
|---|---|
| • Aspirado de médula ósea (en ciertos pacientes)<br>• Prueba de antiglobulina directa<br>• H pylori<br>• HIV<br>• VCH | • Anticuerpos antinucleares<br>• PCR para CMV y parvovirus |

Citometría hemática.

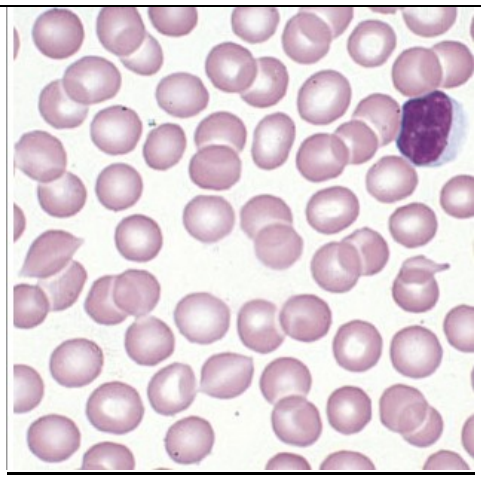
La TIP está caracterizada por trombocitopenia aislada, el resto de los parámetros hematológicos se encuentran dentro de la normalidad. Se puede encontrar anemia por pérdida sanguínea, llegando a deficiencia de hierro.

La evaluación del frotis de sangre periférica es básica para el diagnóstico, ya que se pueden presentar anormalidades que no están presentes en la TIP. Se debe de excluir pseudo-trombocitopenia, secundaria a aglutinación de plaquetas asociada a EDTA. (11)

**Figura 6.** Frotis de sangre periférica

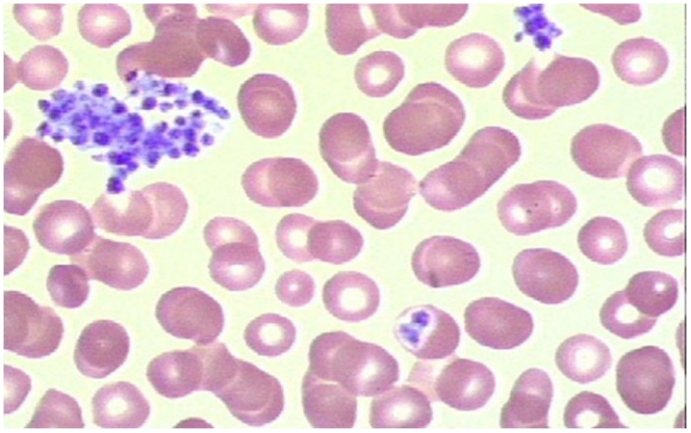


Plaquetas Normales



Trombocitopenia

**Figura 7.** Pseudotrombocitopenia en frotis de sangre periférica



Examen de Médula ósea

No se recomienda realizar AMO en pacientes con una historia personal, historia familiar, examen físico, cuenta y frotis de sangre periférica normal. (6)

El aspirado de médula ósea se debe de realizar en pacientes mayores de 60 años, en pacientes con síntomas sistémicos o signos anormales(11) o en aquellos casos que se considere la esplenectomía(7), sin embargo otros no consideran necesario el realizar AMO dependiente de la edad o previo a esplenectomía. (6)

Detección de Helicobacter pylori

La detección de infección por H pylori, de preferencia por la prueba de urea en aliento o antígeno en heces, debe de ser considerada en el protocolo diagnóstico de pacientes con TIP típica. La detección serológica puede ser utilizada pero tiene una sensibilidad y especificidad menor que las otras pruebas. La prueba puede dar falsos positivos con el uso de Inmunoglobulina intravenosa.

La erradicación de H. pylori puede aumentar la cuenta de plaquetas (10). En un estudio sistematizado se confirma la prevalencia del 65% de H. pylori en pacientes con TIP. Los resultados de erradicación demuestran un incremento en la cuenta de plaquetas del 42.7%. Por lo que se recomienda la detección y erradicación de H. pylori en pacientes previo a la esplenectomía y en pacientes refractarios. (5)

Pruebas para VIH y VHC

Se recomienda realizar pruebas virales para VIH y Hepatitis C (6). La trombocitopenia asociada a VIH y hepatitis C no se distingue clínicamente de la TIP, y puede ocurrir varios años antes de que los pacientes desarrollen otros síntomas. El control de estas infecciones tiene como resultado una remisión hematológica completa. (11).

Anticuerpos antiplaquetas

Los anticuerpos relacionados con las plaquetas se detectan en 50% a 70% de los pacientes con TIP, lo que enfatiza las limitaciones de las pruebas disponibles hoy en día y/o sugiere que existen otros mecanismos participantes. (8)

Se ha tratado de utilizar pruebas de anticuerpos antiplaquetas para diagnosticar TIP. La IgG asociada a plaquetas tiene alta sensibilidad (91%) pero baja especificidad (27%) en distinguir entre TIP y otras enfermedades que causan trombocitopenia. Estudios han sido diseñados para medir anticuerpos específicos de glicoproteínas plaquetarias por inmunoblot, inmunoprecipitación o inmovilización de glicoproteínas. Estas pruebas tienen una alta especificidad pero relativamente baja sensibilidad (47-60%) y actualmente no hay pruebas de rutina disponibles que puedan ser utilizadas para distinguir entre TIP y otras causas de trombocitopenia. (4)

No se encontró evidencia suficiente para recomendar o sugerir el uso de rutina de anticuerpos antiplaquetas, antifosfolípidos, antinucleares, niveles de trombopoietina o parámetros de plaquetas obtenidos por analizadores automáticos. El diagnóstico de TIP todavía depende en gran medida del cuadro clínico. (8)

## I.7. TRATAMIENTO

La meta fundamental del tratamiento para pacientes con TIP es alcanzar una cuenta de plaquetas que prevenga sangrados importantes más que normalizarla. (6)

Los factores relevantes que contribuyen a la toma de decisiones para el manejo incluyen la extensión de l a hemorragia, comorbilidades que predispongan al sangrado, complicaciones de terapias especificas, la actividad y estilo de vida, tolerancia de efectos secundarios, intervenciones que pueden causar sangrado, accesibilidad al cuidado, expectativas del paciente, entre otras. (11)

Pocas veces se encuentra indicado el tratamiento con cuenta de plaquetas mayor a $50x10^9$/L en ausencia de sangrado. (11) Los pacientes con cuenta de plaquetas por arriba de $20x10^9$/L deben de ser manejados de forma ambulatoria si se encuentran asintomáticos o presentan purpura leve. (12) Se ha observado que el riesgo de sangrado aumenta con cifras de plaquetas menor a $20x10^9$/L

o $30x10^9$/L. (6,12) En la mayoría de los pacientes se debe de iniciar tratamiento con cifra de plaquetas < 30x. (Tabla 5)

**Tabla 5.** Tratamiento de TIP

| Situación Clínica | Opción terapéutica |
|---|---|
| **Primera línea**<br>Tratamiento inicial para pacientes con reciente diagnóstico de TIP | • Corticoesteroides (prednisona, dexametasona, metilprednisolona )<br>• IgIV<br>• Anti-D<br>• Agonistas de los receptores de TPO |
| **Segunda línea** | • Esplenectomía<br>• Agonistas de los receptores de TPO<br>• Azatioprina<br>• Ciclosporina A<br>• Ciclofosfamida<br>• Danazol<br>• Dapsona<br>• Micofenolato de mofetil<br>• Rituximab |
| **Tratamiento para pacientes con TIP Refractaria** | • Agonistas de los receptores de TPO<br>• Alemtuzumab<br>• Combinación de terapias de primera y segunda línea<br>• Combinación de quimioterapia |

### I.7.1 TRATAMIENTO DE PRIMERA LINEA

**Corticoesteroides.** La práctica actual estándar es iniciar tratamiento con prednisona o prednisolona a dosis de 1mg/kg por día, sugerido por las guías de la sociedad americana de hematología y la sociedad británica de hematología, se recomienda por 3 a 6 semanas y posteriormente disminuir gradualmente. (12) Aproximadamente dos tercios de los pacientes logran una respuesta completa o parcial con corticoesteroides, y la mayoría ocurre en la primer semana de tratamiento. Sin embargo solo un 10-15% de los pacientes adultos que reciben prednisona tienen una remisión prolongada (1), algunos autores mencionan hasta un 30%. (12).

El uso de altas dosis de dexametasona vía oral ha sido bien tolerado con respuesta efectiva, y probable mayor respuesta sostenida que la prednisona, estos resultados aún requieren de validación. (12) En un estudio recientemente realizado no se reporta diferencia en el resultado entre prednisona y dexametasona .

**Inmunoglobulina Intravenosa.** La inmunoglobulina intravenosa es efectiva en elevar la cuenta de plaquetas en 85% de los pacientes aproximadamente, logrando una cuenta de plaquetas normal en 65%, esta se empieza a elevar a las 24 horas alcanzando un pico máximo a la semana posterior al tratamiento. Las respuestas son transitorias, con duración no mayor de 3 a 4 semanas. La rápida respuesta al tratamiento la hace el agente ideal para hemorragias que ponen en peligro la vida o previo a cirugía. La dosis estándar es de 1g/kg al día por 2 días , sin diferencia de la dosis de .4g/kg al día por 5 días. (13)

**Inmunoglobulina Anti-D.** La inmunoglobulina es efectiva solo en pacientes Rh-D positivos, sin esplenectomía. La respuesta se presenta hasta en un 70%, y en un 50% con respuesta por más de 3 semanas. La dosis estándar es de 50mg/kg día y esta requiere de 72 horas para producir un aumento de plaquetas clínicamente significativo, por lo que no se recomienda en pacientes con trombocitopenia severa para elevación rápida de plaquetas. La esplenectomía se puede retrasar o evitar en pacientes que responden a la inmunoglobulina Anti-D. (13)

La Inmunoglobulina intravenosa y la inmunoglobulina Anti-D (en pacientes apropiados) pueden ser utilizados como primera línea de tratamiento si los corticoesteroides se encuentran contraindicados. Las dosis y respuestas son las ya comentadas. (6)

### I.7.2 TRATAMIENTO DE SEGUNDA LINEA

**Esplenectomía**. La esplenectomía continúa siendo la piedra angular del tratamiento en pacientes con TIP posterior a la falla del tratamiento con esteroide u otros. Esta opción terapéutica evita toxicidades asociadas a la aplicación de otras terapias, su respuesta completa sostenida se alcanza aproximadamente en dos tercios de los pacientes. (14)

La decisión de la esplenectomía debe de ser individualizada, tomando en cuenta la edad del paciente, duración de la enfermedad, comorbilidades, eficacia y efectos adversos de los corticoesteroides y preferencia del paciente. (13)

Los candidatos a esplenectomía son aquellos con trombocitopenia muy severa (plaquetas $<10x10^9$/L), pacientes con alto riesgo de hemorragia (plaquetas $<30x10^9$/L), aquellos que requieren de tratamiento con corticoesteroides de manera continua para mantener una cuenta de plaquetas segura (15) o en aquellos que han fallado al tratamiento con corticoesteroides. (6)

No se han realizado estudios que comparen cirugía laparoscópica *versus* cirugía abierta convencional, aunque varios estudios han mostrado que la esplenectomía por laparoscopia es segura cuando es realizada por un cirujano experto en este procedimiento. A pesar de la falta de

evidencia científica, es el método preferido para pacientes con alto riesgo de complicaciones postoperatorias, como los pacientes mayores, con enfermedades cardiovasculares, y/o con alto riesgo de infección o trombosis postoperatoria. (13). La mortalidad reportada es de 1.0% posterior a cirugía abierta y .02% posterior a laparoscopía. (14,15)

La herida quirúrgica ha sido responsable de la mayoría de la morbilidad asociada a esplenectomía abierta, llevando a una difícil movilización posterior a la cirugía y aumento del riesgo de eventos tromboembolicos y pulmonares. Presentan un 10-15% de riesgo por año de desarrollar obstrucción intestinal por adherencias debido a la cirugía. La herida por si sola y por su tamaño, presenta riesgo de infección o herniación. (16)

Entre los beneficios de la cirugía laparoscópica se encuentran menor dolor postoperatorio, menor estancia hospitalaria, menor complicación de las heridas y menor período de convalecencia. La laparoscopia es superior en seguridad, eficacia y costos, comparado con la cirugía abierta. (16)

Se observó mayor requerimiento transfusional, mayor estancia hospitalaria y complicaciones quirúrgicas en pacientes con cuenta de plaquetas $<20x10^9/L$. (16) Se utiliza IgIV, Anti-D, o pulsos de corticoesteroides para aumentar la cuenta de plaquetas previo a la esplenectomía. Aunque la esplenectomía ha sido realizada de manera segura con cuenta de plaquetas muy baja, los no respondedores pueden presentar problemas de sangrado posterior al procedimiento. La transfusión de plaquetas es raramente requerida y su uso rutinario debe de ser abatido. (17)

En caso de transfusión, ya que las plaquetas son destruidas por el bazo una hora pos transfusión, se debe realizar durante la cirugía posterior al pinzamiento de la arteria esplénica. (18)

El riesgo mayor a largo plazo de la esplenectomía es la sepsis bacteriana, la cual ocurre en menos de 1% de los pacientes con TIP no complicada. Pueden presentar sepsis fulminante, meningitis, o neumonía principalmente por S pneumoniae, N meningitidis y H influenzae tipo b. El riesgo de sepsis en pacientes esplenectomizados es 50 veces mayor que en la población general.

S. pneumoniae es el organismo causal más común (50-90% de los casos). El riesgo de sepsis con la ausencia de bazo es una condición permanente.

Se recomienda la vacuna contra pneumococo y meningococo, así como H influenzae b, 2 semanas previo a la esplenectomía. La re vacunación para penumococco se recomienda cada 5 años. No se recomienda el uso prolongado de profilaxis con penicilina o eritromicina. No hay evidencia de que el uso de antibióticos prevenga la sepsis, pueden reducir pero no eliminar el riesgo. El tratamiento a largo plazo con antibióticos está recomendado en pacientes con enfermedades hematológicas concomitantes o con compromiso del sistema inmune. (18,19)

La respuesta a la esplenectomía se define por el Grupo Italiano para el estudio de la hematología en adultos como respuesta completa a mayor de $150x10^9/L$, respuesta parcial mayor de $50x10^9/L$ por lo menos un mes posterior a la cirugía, sin tratamiento con esteroide. Se diagnóstico como refractario a cuenta de plaquetas igual a la basal o menor de $30x10^9/L$ al mes posterior a la cirugía. Recaída se define al descenso de plaquetas menor a $150x10^9/L$ posterior a RC, menor a $50x10^9/L$

posterior a RP, o cuando se requiere de tratamiento médico para mantener cuenta de plaquetas segura (20). En otros estudios se define TIP refractaria a valores diferentes de plaquetas, que van desde <20 a <50x$10^9$/L. (21)

Se reporta una buena respuesta (RC, RP) en aproximadamente 60-80% de los paciente con diagnóstico de TIP posterior a esplenectomía. (20)

Factores de respuesta a esplenectomía. Los factores asociados más comunes relacionados a una buena respuesta a esplenectomía son: el bazo como sitio de secuestro de plaquetas, la respuesta a esteroides previo a la esplenectomía, la edad del paciente (<50-60 años), el tiempo entre diagnóstico y la esplenectomía. Otras variables que se correlacionan de forma positiva a la respuesta son cuenta de plaquetas alta posterior a esplenectomía, la ausencia de hiperplasia folicular esplénica, y la respuesta a la administración de inmunoglobulina (22). En un estudio realizado en Dinamarca se encontró que una edad menor, alta actividad de la enfermedad (plaquetas <30x$10^9$ por lo menos en una ocasión) y la ausencia de comorbilidades se asociaron a mayor tasa de respuesta a la esplenectomía dentro del primer año posterior al diagnóstico de TIP. (23). Sin embargo no hay un factor predictivo que este aceptado ampliamente. El estudio de plaquetas autólogas marcadas con indium puede ser el predictor más sensible de la respuesta a la esplenectomía. Cuando se revela destrucción plaquetaria esplénica, aproximadamente el 90% de los pacientes responde a la esplenectomía. (11)

La mayoría de las recaídas ocurre en los primero 2 años de la esplenectomía, pero aún después de esto, un pequeño porcentaje de los pacientes recae. (13,15)

En los pacientes con riesgo alto de cirugía, la radiación o embolización parcial del bazo han sido utilizados. Se recomiendan en aquellos pacientes en quienes se encuentra contraindicada la cirugía. (13)

Diferentes técnicas de imagen pueden mostrar bazo accesorio hasta en un 12% de los pacientes esplenectomizados (11). La extirpación de bazo accesorio ha sido descrito por décadas como un tratamiento apropiado para pacientes con TIP refractaria, sin embargo pocas publicaciones apoyan este procedimiento. La mayoría se ha reportado en niños, quienes responden mejor a los tratamientos que los adultos, y también presentan remisiones espontáneas. Por lo que el beneficio potencial de extraer el bazo accesorio no excede el riesgo de la cirugía. (24)

### I.7.3 FALLA A LA ESPLENECTOMIA o TIP REFRACTARIA.

Debido a la efectividad de la esplenectomía los pacientes no se deben de considerar refractarios hasta que la esplenectomía falle.

La decisión del manejo en pacientes con TIP refractaria debe incluir, el estilo de vida, pacientes atléticos, jóvenes, en quienes su profesión involucra riesgo para trauma pueden requerir de una cuenta de plaquetas mayor. Pacientes mayores, sedentarios, pueden estar bien con una cuenta

menor de plaquetas, aunque se ha observado mayor riesgo de sangrado en pacientes ancianos. Es importante la presencia de otras condiciones médicas que pueden incrementar el riesgo de sangrado, como la hipertensión y síntomas de enfermedad cerebrovascular. Otros pueden estar en riesgo mayor de infecciones oportunistas secundario al uso de terapia inmunosupresora. Todas estas consideraciones enfatizan la importancia de individualizar el tratamiento en pacientes con TIP refractaria. (24)

Posterior a la esplenectomía no se recomienda el tratamiento en pacientes asintomáticos, con cuenta de plaquetas >30x$10^9$/L (6)

**Glucocorticoides.** Se han utilizado corticoesteroides a altas dosis, dexametasona o metilprednisolona, con un aumento en la cuenta de plaquetas (entre 3 a 5 días), sin embargo la respuesta dura unas cuantas semanas antes de bajar a los niveles previo al tratamiento.(13) Por lo cual se sugiere que los corticoesteroides a altas dosis tienen efecto limitado.(12)

En ciertos pacientes, la cuenta de plaquetas puede ser mantenida en un rango seguro con bajas dosis o dosis intermitentes de corticoesteroides. Sin embargo dosis bajas, entre el rango de niveles fisiológicos de cortisol, pueden acelerar el desarrollo de osteoporosis. (24)

**Danazol.** El danazol es un andrógeno sintético, administrado oralmente a una dosis de 200mg, 2 a 4 veces al día (10-15mg/dk/d). Se ha registrado una respuesta del 60% a 67% (en 57 pacientes con TIP posterior a esplenectomía con plaquetas >50x$10^9$/L por ≥ de 2 meses). Los pacientes mayores y esplenectomizados pueden tener mayor respuesta (11). En combinación con agentes inmunosupresores, el danazol puede ser más efectivo. El danazol también puede causar trombocitopenia severa (24). En mujeres con metrorragia clínicamente significativa puede proveer beneficio adicional ya que suprime la menstruación. (25)

**Dapsona.** La dapsona se administra de manera oral, de 75 a 100mg/día. La dapsona puede retrasar la esplenectomía en pacientes que no han respondido a tratamiento de primera línea, los pacientes esplenectomizados presentan una tasa de respuesta baja. (26)

Inmunosupresores

**Azatioprina**. Aproximadamente 20% de los pacientes pueden alcanzar respuesta completa con una dosis oral de1-2mgkg por varios meses (24). Se han reportado respuestas completas en un 45% de pacientes con TIP tratados con azatioprina a dosis de 150mg/día (11). La acción de la azatioprina es lenta, el tratamiento debe de ser administrado hasta por 6 meses antes de pensar en falla al manejo. (12)

**Ciclofosfamida.** La inmunosupresión con ciclofosfamida se ha utilizado en pacientes que no responden a esteroides y/o en pacientes refractarios. Se ha reportado respuesta completa de un 20-40% de pacientes con ciclosfosfamida ya sea oral o intravenosa, dosis de aproximadamente 1000mg xm2 cada 4 semanas por varias dosis. Sin embargo la experiencia en pacientes con TIP

refractaria es poca (24). Se debe utilizar en pacientes para TIP severa refractaria con sangrado y cuenta de plaquetas muy baja, debido a sus efectos adversos severos. (12)

**Ciclosporina A.** Estudios prospectivos de pacientes, la mayoría esplenectomizados, confirman que la ciclosporina puede ser útil en pacientes refractarios. Se observó una respuesta de 45-84% y una respuesta sostenida posterior al cese del tratamiento de 24% en pacientes con un seguimiento de 6-48 meses.

La ciclosporina se recomienda para pacientes altamente refractarios, debido a su alto costo, efectos adversos, la necesidad de estudiar los niveles del fármaco, y el riesgo potencial de neoplasia. (12)

**Micofenolato de Mofetil.** El micofenolato de mofetil es un inmunosupresor antiproliferativo, se ha demostrado útil en algunos pacientes con TIP. La administración con aumento de dosis progresiva (250mg hasta 1000mg/día 2 veces por semana por 3 semanas) produce en un 39% de los pacientes con TIP refractaria aumento de plaquetas, pero no es sostenido (27). Se ha obtenido respuestas hasta en un 78% de los pacientes. (28)

La combinación de azatioprina, micofenolato y ciclosporina presenta una respuesta de cuenta plaquetaria de 73.7% en pacientes con TIP severa refractaria. (29)

**Alcaloides de la Vinca.** Los alcaloides de la vinca pueden aumentar la cuenta de plaquetas transitoriamente en dos tercios de los pacientes, con duración de 2 a 3 semanas (11). La remisión completa sostenida es raramente descrita. (24)

**Combinación de quimioterapia.** La combinación de quimioterapia puede ser efectiva para pacientes con TIP refractaria crónica. Una combinación de ciclofosfamida, prednisona y vincristina, con azatioprina o etoposido, ha presentado una respuesta en 68% de los pacientes con una respuesta completa en 42%. Se requiere de seguimiento a largo plazo para documentar el tiempo de remisión y el riesgo de canceres secundarios. (11)

**Interferon alfa.** En vista de la pobre tasa de respuesta y el riesgo de empeorar la trombocitopenia, el IFN α no se considera un tratamiento seguro para pacientes con TIP refractaria.

<u>Anticuerpos Monoclonales</u>

**Rituximab**, anti-CD20, se ha utilizado en pacientes con TIP. Varios estudios han sugerido que hasta un 60% de los pacientes responden, un 40% logrando respuesta completa, con una duración variable de 2 meses hasta 5 años (30). En un estudio prospectivo de fase 2, 33% de los pacientes presentaron plaquetas de $50x10^9$/L o mayor y 40% presentaron una cuenta de plaquetas mayor a $30x10^9$/L sin tratamiento adicional (31). Los estudios con rituximab utilizan dosis de 375mg/m2, se demostró que dosis bajas (100mg IV semanales, por 4 semanas) lleva a una respuesta similar a las dosis estándar, pero con un tiempo más lento para alcanzar respuesta (32). Se ha reportado alta respuesta en combinación con dexametasona. Debido a su potencial toxicidad y costo, estudios a futuro son requeridos para identificar la dosis óptima. (11)

**Alemtuzumab** es un anti-CD52, es una opción terapéutica alternativa para pacientes con TIP severa refractaria, se han informado respuestas después de 3 a 4 semanas de tratamiento con respuestas sostenidas de más de 4 a 9 meses sin embargo causa inmunosupresión severa, y por lo general requiere de profilaxis prolongada antifúngica, antibacterial y antiviral.

**Agonistas de los receptores de trombopoyetina:**

Un nuevo abordaje para pacientes con TIP es el estimular la producción de plaquetas. Se han desarrollado varios agonistas de los receptores de trombopoyetina (TPO) como Romiplostim y Eltrombopag, ambos aprobados por la FDA para el tratamiento de TIP (6,33). Se ha demostrado que ambos son altamente efectivos en elevar la cuenta de plaquetas en pacientes con TIP.

**Romiplostim**

El romiplostim se utilizó en pacientes esplenectomizados y no esplenectomizados por 6 meses, con una respuesta (plaquetas $\geq 50x10^9/L$) de 79% y 88% respectivamente (34). En dos estudios de pacientes utilizando romiplostim, el 87% de los pacientes discontinuaron el tratamiento utilizado para TIP, incluyendo corticoesteroides e IgIV. Existe información que reporta una respuesta sostenida hasta por 4 años con terapia continua. (11)

**Eltrombopag** es una molécula pequeña, administrada vía oral. En un estudio de varios pacientes TIP crónica y cuenta de plaquetas $<30x10^9/L$ se demostró , posterior a 6 semanas de tratamiento, que 86% de los pacientes respondieron, manejados con una dosis de 50 a 75mg diarios, la cuenta de plaquetas fue $>200x10^9/L$(12). Otros resultados reportan en pacientes con TIP crónica en recaída o refractaria alcanzando una cuenta de plaquetas mayor a $50x10^9/L$ en 59% de los pacientes. (35)

Debido a su mecanismo de acción los agonistas del receptor-TPO se consideran como una terapia de mantenimiento, ya que la trombocitopenia por lo general regresa al suspender el medicamento. Por su baja toxicidad y buena tolerancia, se puede utilizar indefinidamente. (11)

**Terapias en Desarrollo**

**Daclizumab** es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor de la interleucina 2 (CD25), actualmente no se sugiere que debe ser considerado para el tratamiento de TIP refractaria.

**IL-11** estimula la megacariopoyesis in vitro, y tiene efecto significante en la cuenta de plaquetas in vivo, sin embargo en un estudio piloto demostró falta de eficacia y una toxicidad substancial.

**Etanercept** es un inhibidor competitivo recombinante del factor de necrosis tumoral alfa (FNT-α). Informes de casos aislados han demostrado eficacia con incremento en la cuenta de plaquetas, el tratamiento experimental y los riesgos potenciales deben de ser enfatizados.

El **bloqueo de la señal de CD40/CD154** es una estrategia inmunomoduladora para enfermedades mediadas por células T. Estudios se están realizando en pacientes con TIP severa refractaria.

El **trasplante de células progenitoras hematopoyéticas** por su potencial toxicidad permanece como tratamiento experimental, y debe de ser reservado para situaciones extremas.

Con los tratamientos actuales, como el rituximab, factores trombopoyéticos, anticuerpos monoclonales, se puede modificar el curso de la enfermedad de estos pacientes. Sin embargo nuevos acercamientos terapéuticos son necesarios. (36)

## II. JUSTIFICACIÓN

Las guías de tratamiento para trombocitopenia inmune primaria señalan la esplenectomía como manejo de segunda línea en pacientes que no responden al tratamiento de primera línea. Existen múltiples referencias internacionales de la respuesta a la esplenectomía en pacientes con TIP.

La importancia de este estudio es valorar el número de pacientes con diagnóstico de TIP que han sido sometidos a esplenectomía como tratamiento de segunda línea y conocer la respuesta obtenida en pacientes con TIP.

No existen estudios en México que evalúen el papel de la esplenectomía como tratamiento de segunda línea en pacientes con TIP.

## III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TIP es una de las principales patologías benignas que se atienden en el departamento de hematología. Como tratamiento de primera línea se encuentran los esteroides, inmunoglobulina y Anti-D, dentro de las opciones de segunda línea se cuenta con la esplenectomía. Actualmente han surgido alternativas de tratamiento a la esplenectomía como; anticuerpos monoclonales (anti CD20, anti CD52) y agentes trombopoyéticos (romiplostim y eltrombopag).

La respuesta con esplenectomía en pacientes con TIP es entre el 60 y 80% y constituye un tratamiento seguro y eficaz para pacientes con TIP que no responden a tratamiento de primera línea.

De acuerdo a esto se plantea la siguiente pregunta:

La esplenectomía tiene altos porcentajes de respuesta en pacientes que no responden al tratamiento de primera línea con esteroides, por lo cual podría seguir siendo la segunda línea de tratamiento en pacientes con TIP?

## IV. HIPOTESIS

La esplenectomía si constituye un tratamiento efectivo y seguro en pacientes con TIP que no responden al tratamiento de primera línea con coticosteroides y por lo tanto debe ser la segunda línea de tratamiento en población mexicana con trombocitopenia inmune primaria.

# V. OBJETIVOS

**Objetivo general**

Evaluar la respuesta con la esplenectomía (remisión completa, remisión parcial, ausencia de respuesta), como segunda línea de tratamiento en pacientes con TIP.

**Objetivos específicos**

- Conocer el número de casos y respuesta a la esplenectomía en pacientes con TIP en el servicio de Hematología del Hospital General de México de Enero del 2004 a Enero del 2011.

- Determinar el número total de pacientes con TIP
- Determinar los pacientes con diagnóstico de TIP que han sido sometidos a esplenectomía
- Identificar factores predictores de la respuesta a esplenectomía
- Determinar el porcentaje de pacientes que requiere tratamiento pos esplenectomía
- Determinar la mortalidad en pacientes sometidos a esplenectomía

# VI. MATERIAL Y MÉTODOS

## VI.1 Diseño del Estudio

Estudio transversal analítico de una cohorte de pacientes con TIP

## VI.2 Universo de Trabajo

Pacientes con diagnóstico de TIP con esplenectomía en el Hospital General de México, estudiados o tratados desde Enero del 2004 hasta Enero del 2011

## VI.3 Criterios de Selección.

### a) Criterios de Inclusión

-Diagnóstico de TIP

-Esplenectomizados

-Ambos géneros

-Edad mayor a de 17 años

### b) Criterios de no inclusión

-Pacientes con VIH.

-Pacientes con VHC o VHB.

-Trombocitopenia secundaria

**VI.4 Descripción del Estudio**

Durante los meses de los meses de Noviembre del 2010 a Enero del 2011, se llevó a cabo el análisis de los pacientes que contaban con diagnóstico de TIP de la clínica de trombosis y hemostasia del Hospital General de México. Se analizó a los pacientes que contaban con esplenectomía y que cumplieran con los criterios de selección.

La información fue capturada en las hojas de recolección de datos, la cual incluía edad de los pacientes, características al diagnóstico, comorbilidades, tratamiento inicial y su respuesta, tratamiento de segunda línea, su respuesta, morbilidad y mortalidad.

**VI.5 Análisis Estadístico.**

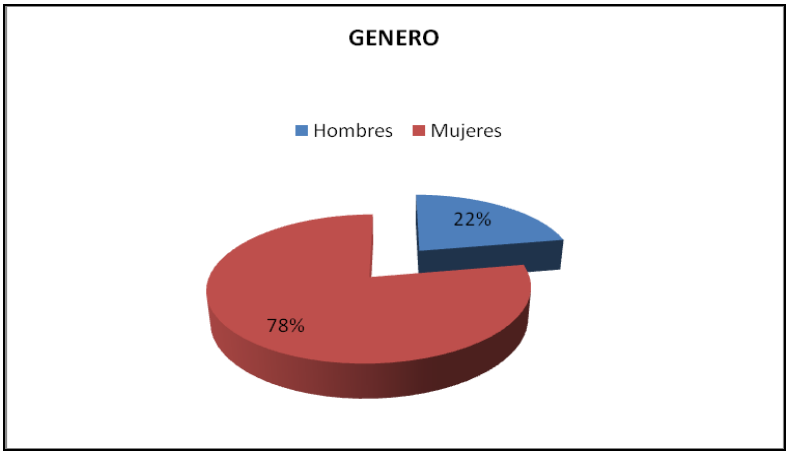
Estadística descriptiva se llevo a cabo con las variables correspondientes a medidas de tendencia central y de dispersión; media, mediana, desviación estándar. Se formó una base de datos en Excel de Office XP que permitiera identificar las características de cada paciente incluyendo pruebas diagnósticas, tratamiento y la respuesta al tratamiento.

## VII. RESULTADOS

Se evaluaron a un total de 330 pacientes con diagnóstico de TIP, de los cuales 81 cumplían los criterios de inclusión. El resto fue eliminado ya que los pacientes no contaban con esplenectomía.

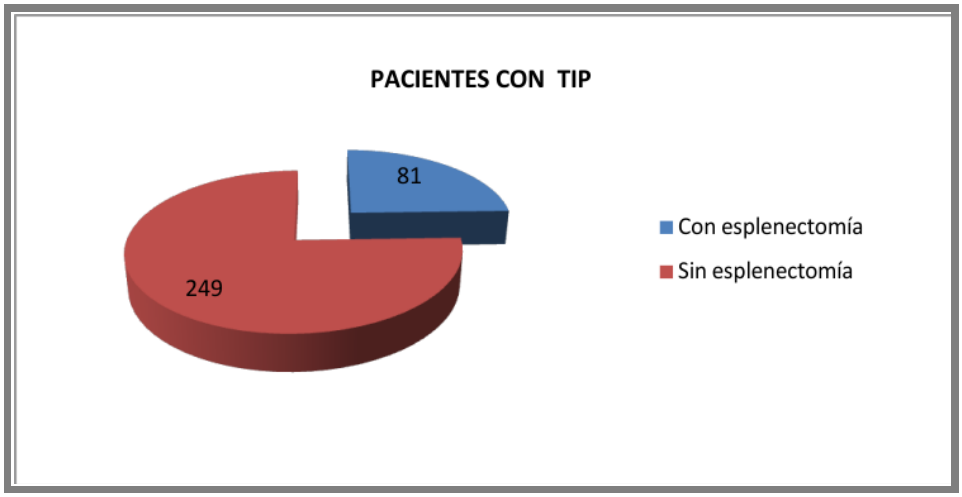
**Datos demográficos.**
Durante el período que comprendió el estudio se diagnosticaron 330 pacientes con TIP. De estos 257 (78%) fueron mujeres, 73 (22%) fueron hombres. (Figura 8)

**Figura 8.** Distribución de casos de de TIP de acuerdo a género




De los 330 pacientes con diagnóstico de TIP, 81 (24.5%) fueron esplenectomizados. (Gráfica. 2) Las características de estos pacientes son las siguientes: el rango de edad se encontró entre 17 y 74 años, predominando la cuarta década de la vida, con una mediana de 38 años. 67 (82.7%) mujeres, 14 (17.2%) hombres. (Figura 9)

Figura 9. Frecuencia de Pacientes con TIP con esplenectomía




**Diagnóstico**

El tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico fue de 2 días hasta 120 días, con una mediana de 15 días.

Al momento del diagnóstico 55 pacientes (67.9%) presentaron púrpura seca (petequias y equimosis), 51 pacientes (62.9%) presentaron púrpura húmeda. Los síntomas más frecuentes fueron gingivorragia en 25 pacientes (30.8%), epistaxis en 22 (27.1%) y sangrado transvaginal en 14 (17.2%). Ningún paciente presentó hematuria, sangrado gastrointestinal, pulmonar o intracraneal. Tabla. 6

Tabla. 6 Manifestaciones cínicas al diagnóstico

| PRESENTACION CLINICA | PORCENTAJE DEL TOTAL DE PACIENTES |
|---|---|
| **PURPURA SECA** | 67.9% |
| **PURPURA HÚMEDA** | 62.9% |
| **Gingivorragia** | 30.8% |
| **Epistaxis** | 27.1% |
| **Sangrado transvaginal** | 17.2% |

**Estudios realizados al diagnóstico**

En la citometría hemática, al momento del diagnóstico, se detecta una cuenta de plaquetas que van desde 1 a $81x10^9$/L, con una mediana de $5x10^9$/L. El volumen plaquetario medio (VPM) fue de 3.5 a 11.2fL, con un promedio de 6.42fL . La hemoglobina inicial fue en promedio de 11.8g/dL, siendo la cifra máxima de 17.6g/dL, mínima de 3.2g/dL.

A 53 pacientes (65.4%) se les realizó el examen de anticuerpos antiplaquetas, obteniendo resultado positivo en 18 pacientes (33.9%), negativo en 35 pacientes (66.03%).

El aspirado de médula ósea se realizó en 57 pacientes (70.3%), el 100% reportando datos compatibles con TIP.

**Comorbilidad al diagnóstico**

Al momento del diagnóstico de TIP 16 pacientes (19.7%) contaban con los siguientes padecimientos; 3 con Diabetes mellitus 2(DM2), 7 con hipertensión arterial, 3 con DM2 más hipertensión arterial, 1 asma, 1 hipotiroidismo, 1 cáncer cervicouterino en remisión.

**Tratamiento de primera línea**

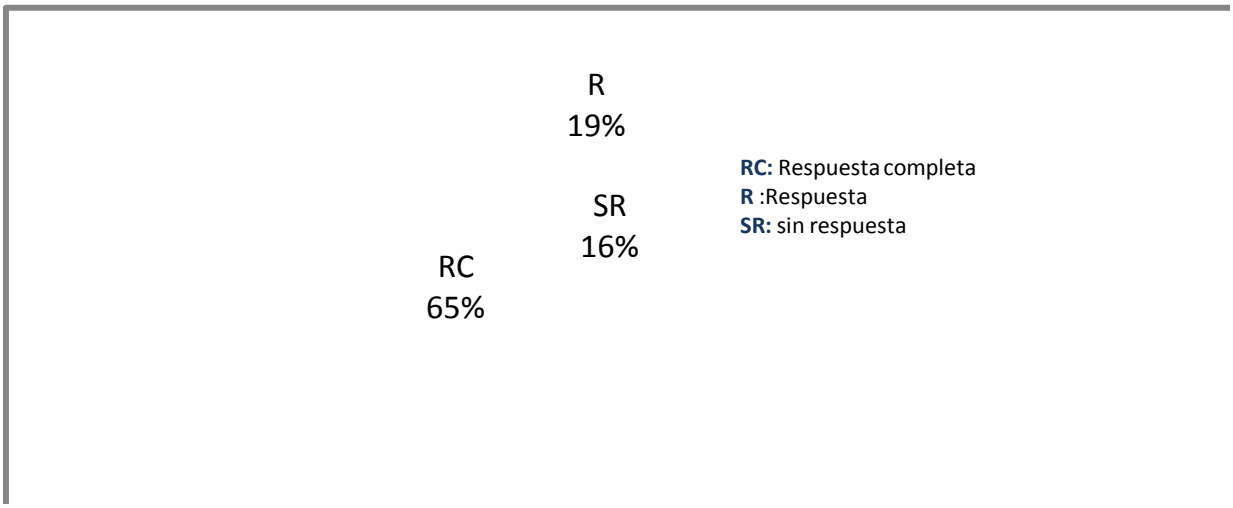
Los 81 pacientes recibieron corticoesteroides como tratamiento inicial de primera línea. Prednisona (n=60), Hidrocortisona (n=2), Dexametasona (n=1), Metilprednisolona (n=11), solo un paciente recibió corticoesteroide más Inmunoglobulina g intravenosa, ningún paciente se manejo con Anti-D. 6 pacientes recibieron danazol.

**Respuesta al tratamiento de primera línea**

De los 81 pacientes estudiados, en promedio posterior a 4 semanas, 53 (65.3%) presentaron respuesta completa con el tratamiento de primera línea con una cuenta de plaquetas $\geq 100x10^9$/L, 15 pacientes (18.51%) presentaron respuesta con una cuenta de plaquetas $>30x10^9$/L y 13 (16.04%) sin respuesta con una cuenta de plaquetas $<30x10^9$/L. (Figura 10)

Los pacientes que respondieron al tratamiento de primera línea, 68 pacientes (83.9%), presentaron pérdida de la respuesta, por lo que pasaron a tratamiento de segunda línea, esplenectomía.

**Figura 10.** Respuesta al tratamiento de primera línea




**Tratamiento de segunda línea**

**Esplenectomía**

El procedimiento quirúrgico fue realizado en el servicio de cirugía general del Hospital General de México, por médicos cirujanos expertos en este procedimiento. Se realizó cirugía abierta en 80 pacientes y laparoscópica en 1 paciente.

Previo a la esplenectomía a todos los pacientes se les realizó una valoración por el servicio de cirugía. Se descartó proceso infeccioso agregado, a los 81 pacientes se les administró la vacuna anti neumococo, en promedio 2 semanas previas a la esplenectomía.

Durante el procedimiento quirúrgico se transfundió plaquetas a aquellos pacientes que contaban con una cuenta de plaquetas $<50x10x^{9}/L$.

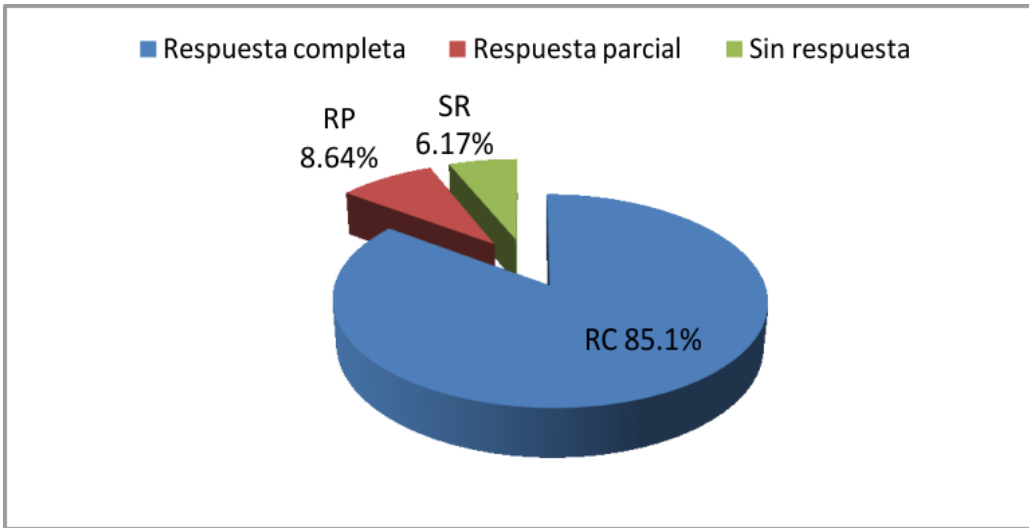
La mediana de tiempo entre el diagnóstico y la esplenectomía fue de 16 meses, con un rango de 1 mes hasta 288 meses.

**Respuesta a la esplenectomía**

La cuenta de plaquetas registrada posterior a la esplenectomía fue de 20 – 1670 $x10^9$/L con una mediana de $301x10^9$/L.

La respuesta obtenida al mes posterior a la esplenectomía fue la siguiente: RC en 69 pacientes (85.1%), RP en 7 (8.64%) y SR (6.17%). (Figura 11)

Figura 11. Respuesta obtenida al mes de la esplenectomía




De los 69 pacientes que presentaron RC, 52 pacientes (64.9%) presentaron RC mantenida sin necesidad de tratamiento. 12 pacientes (14.8%) en algún momento de su evolución requirieron de tratamiento y los 12 continúan con RC. 4 pacientes (4.9%) obtuvieron RC y posteriormente pérdida de esta.

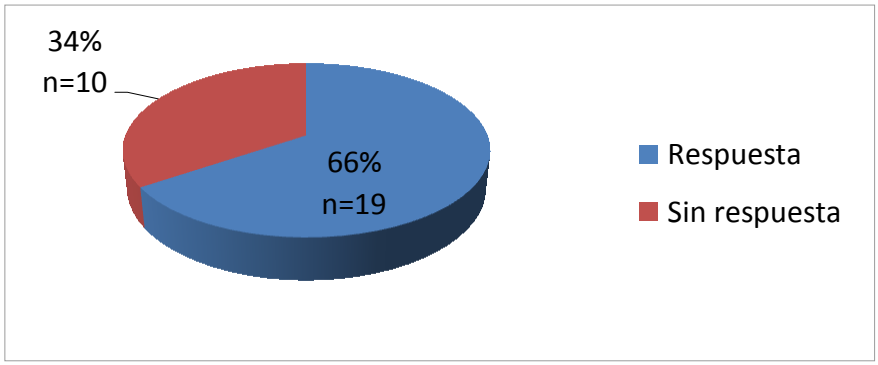
La RP se obtuvo en 7 pacientes (8.64%), uno de ellos con respuesta a esteroide actualmente con RC. 3 pacientes con RP mantenida. Los otros 3 pacientes con pérdida de respuesta.

Sin respuesta a la esplenectomía 5 pacientes (6.17%). 3 de ellos SR mantenida. 2 posterior a tratamiento presentaron respuesta.

De los 81 pacientes, 52 (64.19%) no requirieron de tratamiento posterior a la esplenectomía, 29 (35.8%) requirieron de tratamiento.

De aquellos pacientes (29) que recibieron tratamiento 19 (65.5%) fueron respondedores, 10 (34.4 %) no respondieron a tratamiento de segunda línea. (Figura 12)

Figura 12. Respuesta a tratamiento posterior a esplenectomía




El tratamiento que se utilizó fue monoterapia con corticoesteroides en 20 pacientes (68.9%) y corticoesteroides más otro fármaco de segunda línea en 9 (31.03%). A continuación se especifica cada uno de ellos. (Tabla 7)

**Tabla 7.Tratamiento en pacientes posterior a la esplenectomía**

| TRATAMIENTO SEGUNDA LINEA | No. PACIENTES |
|---|---|
| **Monoterapia con corticoesteroide** | **20** |
| **Corticoesteroide más fármaco de segunda línea** | **9** |
| • Prednisona<br>• Danazol | 2 |
| • Prednisona<br>• Azatioprina | 2 |
| • Prednisona<br>• Alemtuzumab | 2 |
| • Prednisona<br>• Danazol<br>• Alemtuzumab<br>• Eltrombopag | 1 |
| • Prednisona<br>• Danazol<br>• Azatioprina | 1 |
| • Prednisona<br>• Alemtuzumab<br>• Rituximab<br>• Tratamiento para erradicación de H.pylori | 1 |

Se les realizó búsqueda de Helicobacter pylori a 7 pacientes (8.6%), 5 fueron positivos (6.17%). 2 pacientes respondieron al tratamiento de erradicación y a la esplenectomía. 3 se encontraban en el grupo de pacientes SR, solo uno respondió al tratamiento de erradicación.

Se documentaron 3 pacientes con bazo accesorio. Uno de los pacientes presentó RP a la esplenectomía posteriormente con pérdida de la respuesta, recibiendo tratamiento de segunda línea con danazol, alemtuzumab, eltrombopag sin obtener respuesta. Un paciente SR mantenida posterior a la esplenectomía y un paciente con RC a la esplenectomía con posterior pérdida de respuesta requiriendo de extirpación de bazo accesorio, además de corticoesteroides, alemtuzumab, rituximab, con el tratamiento para erradicación de H.pylori obtuvo respuesta.

Del total de pacientes 12.3% (n=10) no respondieron a tratamiento de segunda línea, considerándose refractarios. Todos con una cuenta de plaquetas $<30x10^9$/L, con un promedio de $17x10^9$/L.

**Morbilidad**

La morbilidad relacionada a la esplenectomía fue de 4.9%. 4 pacientes presentaron complicaciones propias de la esplenectomía. (Tabla 8)

**Tabla 8. Complicaciones de la esplenectomía**

| Complicaciones | No. Pacientes |
|---|---|
| Choque hipovolemico | 1 |
| Dehiscencia quirúrgica | 1 |
| Hematoma abscedado | 1 |
| Absceso supradiagragmático<br>Tromboembolia Pulmonar | 1 |
| TOTAL | 4 |

**Mortalidad**

La mortalidad relacionada al procedimiento fue de 1.2%. Se registró una defunción por complicaciones secundario a la esplenectomía (absceso subdiafragmático, tromboembolia pulmonar y derrame pleural).

De los 81 pacientes esplenectomizados 3 fallecieron por causas no relacionadas a la esplenectomía, 1 por EVC hemorrágico, 1 por pancreatitis, y 1 por causa desconocida

## VIII. DISCUSIÓN

La TIP es uno de los padecimientos hematológicos más frecuentes, caracterizada por la unión de anticuerpos a las plaquetas, posteriormente fagocitadas por el sistema reticuloendotelial, principalmente el bazo. La esplenectomía remueve el sitio principal de la destrucción de plaquetas y aumenta el tiempo de vida de las plaquetas. También reduce la producción de anticuerpos.
En los pacientes con TIP que no responden a tratamiento de primera línea, la esplenectomía puede ser efectiva y curativa.

En este estudio, la RC a la esplenectomía fue de 85.1% al mes posterior a la esplenectomía. La respuesta inicial de este estudio fue similar a la reportada en otras series.

75% de los pacientes que no presentan respuesta completa o parcial con la esplenectomía la logran con tratamiento adicional. En este estudio 29pacientes (35.8%) requirieron de tratamiento posterior a la esplenectomía, 19 pacientes (23.4%) con respuesta. 10 pacientes (12.3%) no presentaron respuesta, considerándose refractarios.

En los pacientes del Hospital General de México de la clínica de hemostasia y trombosis el tratamiento en la mayoría de pacientes con TIP sin respuesta adecuada a la esplenectomía son los corticoesteroides. Se utilizaron anticuerpos monoclonales en 4 pacientes, con respuesta en 2 de ellos. Se tiene poca experiencia con agonistas de los receptores de TPO, así como con la combinación de quimioterapia.

Entre los estudios realizados al momento del diagnóstico se encuentra la citometría hemática en la cual la mediana de plaquetas fue de $5x10^9$/L con un rango de 1 a $81x10^9$/L, la hemoglobina se encontró de 17.6 a 3.2g/dL, esto secundario a pérdidas sanguíneas. Todos los pacientes presentaron manifestaciones hemorrágicas. El 67.9% presentó púrpura seca y 62.9% púrpura húmeda. .

Los anticuerpos antiplaquetas se realizaron en el 65.4% de los pacientes, encontrándose un resultado positivo en 33.9%, menor a lo reportado que es hasta en un 70% de pacientes con diagnóstico de TIP, sin encontrar evidencia suficiente para recomendar o sugerir el uso de rutina de este estudio.

Se realizó aspirado de médula ósea en 57 pacientes (70.3%) todos ellos reportando datos compatibles con TIP. Todos los pacientes presentaban manifestaciones clínicas de TIP al momento del diagnóstico. La tendencia actual es solo realizar aspirado de médula ósea en pacientes con una presentación atípica o algunos autores mencionan el realizarlo previo a esplenectomía o en pacientes mayores a 60 años.

La búsqueda de H. pylori se realizó en 7 pacientes (8.6%) y 5 fueron positivos (6.17%). La prevalencia se reporta hasta en el 65% de los pacientes con TIP, con una respuesta en el

incremento de plaquetas en un 42.7%. En este estudio 2 pacientes respondieron al tratamiento de erradicación y a la esplenectomía. De los 3 del grupo de pacientes SR, solo uno respondió al tratamiento de erradicación. De los 5 pacientes un 60% respondió al tratamiento. Debido a esto él examen para la búsqueda de H. pylori se debe de realizar en todos aquellos pacientes que no responden al tratamiento o en aquellos pacientes refractarios.

El bazo accesorio se reporta hasta en un 12% de los pacientes que se someten a esplenectomía, en este estudio se encontraron 3 (3.7%) pacientes con bazo accesorio. De los cuales los 3 presentaron mala respuesta a la esplenectomía. Los pacientes que no responden a la esplenectomía deberían de contar con estudio para búsqueda de bazo accesorio.

No se encontró ningún tipo de infección sistémica o complicación como la sepsis, a diferencia de lo que se reporta en la literatura de un riesgo de 50 veces más de presentarla que la población general.

La morbilidad relacionada al procedimiento fue en 4 pacientes (4.9%), menor a la reportada. Los cuatro pacientes presentaron complicaciones ya descritas propias de la esplenectomía.

De los pacientes refractarios a tratamiento de segunda línea el promedio de la cuenta de plaquetas fue de $17x10^9/L$, en ellos la finalidad es mantener una cuenta de plaquetas segura para evitar el sangrado. Con los tratamientos actuales, como el rituximab, factores trombopoyéticos, anticuerpos monoclonales, se puede modificar el curso de la enfermedad de estos pacientes. Sin embargo nuevos acercamientos terapéuticos son necesarios.

La mortalidad relacionada a la esplenectomía fue de l.4% (n=1), la reportada en estudios es de 1% para esplenectomía abierta y .02% para laparoscopia. En este estudio se realizó en un pacientes cirugía por laparoscopia, por lo que la mortalidad por laparotomía es de 1.2%, considerándose una alternativa de tratamiento segura.

Se estudiaron varios predictores, como es la edad, género, duración de la enfermedad, la respuesta a esteroides, la cuenta de plaquetas previo a la esplenectomía, morbilidad y la búsqueda de anticuerpos antiplaquetas. En estudio previos se ha reportado la edad como predictor u otros de los previamente señalados sin embargo en este estudio no se encontró relación entra la edad, sexo, la cuenta de plaquetas al diagnóstico, cuenta de plaquetas posterior a la esplenectomía, la respuesta inicial al manejo con corticoesteroides, la presencia de anticuerpos antiplaquetas con la respuesta a la esplenectomía.

El conocer la efectividad y seguridad de la respuesta a la esplenectomía como tratamiento de segunda línea, permitirá decidir el manejo de manera temprana de los pacientes con TIP que no obtienen respuesta con corticoesteroides, como tratamiento de primera línea.

## IX. CONCLUSIONES

1. La esplenectomía es un tratamiento efectivo para pacientes con TIP que no respondieron al tratamiento de primera línea con corticoesteroides y continúa siendo el mejor tratamiento curativo para pacientes adultos con TIP crónica.
2. La respuesta completa al mes de la esplenectomía fue de 85.1%.
3. La respuesta inicial a la esplenectomía disminuye con el tiempo, sin embargo la mayoría de los pacientes, eventualmente, responde al manejo con distintos tratamientos utilizados.
4. En este estudio no se encontraron factores predictores para la respuesta a la esplenectomía.
5. La mortalidad reportada fue de 1.4% por lo que se considera un tratamiento seguro para pacientes con TIP que no responden al tratamiento de primera línea.

## X. **BIBLIOGRAFIA**


1. Stasi R, Evangelista M, Stipa E, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: Current concepts in pathophysiology and management. Thromb Haemost 2008; 99: 4-13.

2. McMillan R. The Pathogenesis of Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. Semin Hematol 2007; 44: S3-S11.

3. Kojouri K, Vesely S, Terrell D, et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004; 104:2623-2634.

4. Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. European J Haematol 2008; 69: 3-8.

5. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de Púrpura Trombocitopénica Inmunológica. Instituto Mexicano del Seguro Social. Julio 2009.

6. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood 2011; 117: 4190-4207

7. Deane S, Teuber S, Gershwin M. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura. Autoimmunity reviews 2009; 9: A342-A349.

8. Gernsheimer T. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Mechanisms of Pathogenesis. The Oncologist 2009; 14: 12-21.

9. Psaila B, Bussel J. Immune Thrombocytopenic Purpura. Hematol Oncol Clin Am 2007; 21: 743-759.

10. Provan D. Characteristics of immune thrombocytopenic purpura: a guide for clinical practice. Eur J Haematol 2009; 82: 8-12.

11. Provan D, Stasi R, Newlan A, et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 2010; 115: 168-186.

12. Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in adults. Curr Opin Hematol 2007; 14: 535-556.

13. Stasi R, Provan D. Management of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. Mayo Clin Proc 2004; 79: 504-522.

14. Bussel J. Treatment of Immune Thrombocytopenic Purpura in Adults. Semin Hematol 2006; 43: S3-S10.

15. Joon Han J, Back SK, Lee JJ, et al. Long Term outcomes of a 5-year follow up of patients with immune thrombocytopenia purpura after splenectomy. Korean J Hematol 2010; 210: 197-204

16. Dolan J, Sheppard B, DeLoughery T. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: Surgery for the 21st century. Am. J. Hematol 2008; 83: 93-96.

17. Cines D, Bussel J. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura, Blood 2005; 106: 2244-2251.

18. Supe A, Parikh M, Prabhu R, et al. Post -splenectomy response in adults patients with immune thrombocytopenic purpura. Asian J Transfus Sci 2009; 3: 6-9

19. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza G. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet 2011; 378: 86-97
20. Vianelli N, Galli M, De Vivo A, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long term results of 402 cases. Haematologica 2005;90: 72-77.

21. Ruggeri M, Fortuna S, Rodeghiero F. Heterogeneity of terminology and clinical definitions in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: a critical appraisal from systematic review of the literature. Haematologica 2008; 93: 98-103.

22. Radaelli F, Faccini P, Goldaniga M, et al. Factors predicting response to splenectomy in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, Haemoatologica, 2000; 85: 1040-1044.

23. Jensen O, Norgaard M, Engebjerg C, et al. Predictor for splenectomy among patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a population-based cohort study from Denmark. Ann Hematol 2011; 90: 207-212.

24. George J. Management of patients with refractory immune thrombocytopenic purpura. Journal of thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 1664-1672.

25. Boruchov D, Gururangan S, Driscoll M, et al. Multiagent induction and maintenance therapy for patients with refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP). Blood 2007; 110: 3526-3531.

26. (D) Hernández F, Linares M, Colomina P, et al. Dapsone for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Br J Haemotol 1995; 90: 473-475.

27. Provan D, Moss AJ, Newland AC, et al. Efficacy of mycophemolate mofetil as as single agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol 2006; 81: 19-25.

28. Kotb R, Pinganaud C, Trichet C, et al. Efficacy of Micophenolate mofetil in adult with chronic refractory cytopenias: a single center preliminary study. Eur J of Haematol 2005; 75: 60-64.

29. Arnold D, Nazi I, Santos A. Combination immunosupressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. Blood 2010; 115: 29-31.

30. Arnold DM, Dentali F,Crowther, et al. Systematic review: efficacy and safety of rituximab for adults with idiophatic thrombocytopenic purpura. Ann Intern Med 2007; 146: 25-33.

31. Godeau B, Porcher R, Fain O. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: result of a prospective multicenter phase 2 study. Blood 2008; 112: 999-1004.

32. Zaja F, Battista M, Pirrotta M, et al. Lower dose rituximab is active in adults patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 2008; 93: 930-933.

33. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, N Engl J Med 2007; 357: 2237-2247.

34. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. Lancet 2008; 371: 395-403.

35. Bussel JB,Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Lancet 2009; 373: 641-648.

36. McMillan R, Durette C. Long term outcome in adults with chronic ITP after splenectomy failure. Blood 2004; 104: 956-960.