



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**



INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN “SALVADOR ZUBIRÁN”.

**“FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA POSTERIOR A ESPLENECTOMÍA EN PACIENTES CON
CITOPENIAS DE ORIGEN INMUNE”.**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
ALFREDO PINEDO RODRÍGUEZ**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ**

CIUDAD DE MÉXICO; JULIO 2023



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.

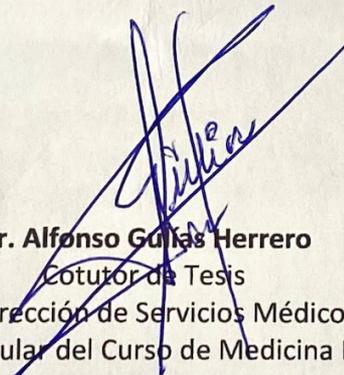
**TÍTULO DE TESIS: "FACTORES ASOCIADOS A RECAÍDA POSTERIOR A ESPLENECTOMÍA EN
PACIENTES CON CITOPENIAS DE ORIGEN INMUNE".**



Dr. José Alberto Ávila Funes

Jefe de Enseñanza

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Dr. Alfonso Guías Herrero

Cotutor de Tesis

Subdirección de Servicios Médicos

Profesor Titular del Curso de Medicina Interna

Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Dra. María Roberta Demichelis Gómez

Tutor de Tesis

Departamento de Hematología / Jefa de la Clínica de Leucemias Agudas
Instituto Nacional De Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Índice

Resumen.....	4
Marco Teórico.....	5
Justificación.....	8
Pregunta de investigación.....	8
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	8
Materiales y métodos.....	8
a. Población de estudio	
b. Definición de variables	
c. Definición de desenlaces	
d. Análisis estadístico	
Resultados.....	10
Tablas y figuras.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones.....	19
Referencias.....	20

Resumen

Título: “Factores asociados a recaída posterior a esplenectomía en pacientes con citopenias de origen inmune”.

Objetivos: Antecedentes: La esplenectomía ha sido una opción de tratamiento para pacientes con citopenias inmunes refractarias a tratamiento. Pese a ser altamente efectiva, actualmente se recomienda como tercera línea. No hay evidencia respecto a la existencia de factores predictivos de respuesta que ayuden a seleccionar al candidato ideal. El objetivo principal es identificar factores asociados con recaída en pacientes diagnosticados con citopenias inmunes que han sido sometidos a esplenectomía.

Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo que incluyó a pacientes con citopenias inmunes, como TIP, AHAI y síndrome de Evans (SE), que se sometieron a esplenectomía entre enero de 1990 y marzo de 2023 en un centro de referencia en la Ciudad de México. Los criterios de respuesta se basaron en las directrices de la Sociedad Americana de Hematología de 2019 para la TIP y en la Primera Reunión Internacional de Consenso de 2020 para la AHAI. Definimos las complicaciones quirúrgicas tempranas como aquellas que ocurrieron en los primeros 30 días después de la esplenectomía. Se definió respuesta duradera como aquella que duró un año o más.

Resultados: Con una mediana de seguimiento de 100 meses (RIC:55,6-141,7), se analizaron 173 pacientes: 70% eran mujeres; 83% TIP, 10% AHAI y 7% SE. El 15% tenía citopenias secundarias: 4% LEG, 4% SAAF y 4% ambas; 3% presentaba otras enfermedades autoinmunes, y 1 (0,5%) paciente tenía una inmunodeficiencia común variable. Previo a esplenectomía, todos los pacientes recibieron corticoesteroides como primera línea, 13% rituximab y 10% análogos del receptor trombopoyético (TPO-RA). La esplenectomía se realizó como tratamiento de segunda línea (2L) en 43% de los casos y como tratamiento de tercera línea o posterior (>2L) en 57%. La tasa de respuesta global post-esplenectomía fue del 97,7%: respuesta completa en 91,9% y respuesta parcial en 5,8%; con respuestas duraderas en 77,5%. La tasa de recaída post-esplenectomía fue del 32,0%, siendo significativamente menor en pacientes sometidos a esplenectomía como 2L frente a >2L: 20,0% frente a 40,8% ($p < 0,001$). El número de pacientes libres de un nuevo tratamiento post-esplenectomía fue significativamente mayor en pacientes sometidos a esplenectomía como 2L frente a >2L: 82,7% frente a 65,3% ($p = 0,014$). Al analizar los factores asociados con la recaída que requiere un nuevo tratamiento, la esplenectomía como 2L (HR 0,403; IC del 95% 0,206-0,788, $p = 0,008$) y la trombocitosis post-esplenectomía (HR 0,301; IC del 95% 0,144-0,6, $p = 0,001$) se asociaron con una mayor supervivencia libre de tratamiento en el análisis multivariado (Figura 1-2). La tasa de complicaciones quirúrgicas tempranas fue del 14%: infecciones graves (8,7%), sangrado (5,2%) y trombosis (3,5%). Las complicaciones quirúrgicas tardías ocurrieron en el 8%: trombosis (5,8%), infecciones (2,9%) y sangrado (2,3%). Cinco pacientes (3%) fallecieron durante el período de seguimiento.

Conclusión: La esplenectomía como tratamiento de 2L en comparación con tratamientos posteriores se asocia con mejores resultados, lo cual contrasta con las recomendaciones actuales. En pacientes con citopenias inmunes, el uso de esplenectomía como tratamiento de segunda línea es una opción válida, efectiva, relativamente segura y rentable, especialmente en áreas de bajos ingresos con acceso limitado a nuevas terapias.

Título:

“Factores asociados a recaída posterior a esplenectomía en pacientes con citopenias de origen inmune”.

Marco teórico:

Las citopenias de origen inmune son un grupo heterogéneo de enfermedades que se caracterizan por la destrucción de células sanguíneas, principalmente plaquetas (trombocitopenia inmune) y eritrocitos (anemia hemolítica autoinmune) o una combinación de ambas (síndrome de Evans). Esta destrucción puede clasificarse como primaria (anteriormente conocida como idiopática) y secundaria a otras condiciones en las cuales hay una disregulación en el sistema inmune como enfermedades reumatológicas, inmunodeficiencias, medicamentos, malignidad, entre otras ^[1].

El tratamiento de primera línea para estas condiciones sigue siendo el uso de medicamentos inmunosupresores, especialmente esteroides. En pacientes que presentan recaídas, son refractarios o dependientes de esteroides, tradicionalmente se ha utilizado la esplenectomía como tratamiento de segunda línea. Sin embargo, en los últimos 25 años ha habido avances en nuevas estrategias terapéuticas, como el uso de anticuerpos monoclonales como el rituximab y el uso de agonistas del receptor de trombopoyetina como romiplostim o eltrombopag. Por lo tanto, el uso de la esplenectomía ha disminuido, especialmente en contextos donde no se tiene acceso a estas nuevas terapias ^[2]. A pesar de estos avances, la esplenectomía continua siendo una opción viable, segura y altamente eficaz en el tratamiento.

El bazo desempeña un papel crítico en la patogenia de las citopenias autoinmunes. En la gran mayoría de los pacientes, es el sitio principal de destrucción y eliminación de plaquetas y eritrocitos ^[4]. Los macrófagos esplénicos llevan a cabo la fagocitosis de células sanguíneas opsonizadas mediante la expresión de FcγR y la señalización mediada por SYK. Además, el bazo es un lugar crucial para la formación y reserva de linfocitos B y células plasmáticas autorreactivas que producen autoanticuerpos contra antígenos plaquetarios y eritrocitarios, primordialmente GPIIa/IIIb y GPIb/IX en el caso de las plaquetas, ABO, RH y sistemas no convencionales en el caso de los eritrocitos ^[3, 5].

En términos de eficacia, la esplenectomía se ha descrito como el tratamiento con la mayor tasa de respuesta y duración de la misma. En aproximadamente el 80% de pacientes sometidos a esplenectomía experimentan un incremento inmediato en los recuentos de plaquetas y eritrocitos, y alrededor de 50-70% logra una respuesta duradera ^[6, 7, 8]. Estudios retrospectivos han demostrado respuestas similares en pacientes sometidos a esplenectomía como tratamiento de segunda como en tercera línea, aunque en dichos ensayos los pacientes fueron sometidos al procedimiento tempranamente tras el fracaso del tratamiento con esteroides e inmunoglobulina. Las tasas de respuesta en los estudios contemporáneos (en la era posterior al rituximab y los agonistas del receptor de

trombopoyetina) son ligeramente menores, ya que la tendencia actual es utilizar la esplenectomía más tarde en el curso del tratamiento, en pacientes que han recaído o son refractarios a las nuevas ^[9].

Aproximadamente el 20-30% de los pacientes experimentan recaídas después de la esplenectomía, generalmente en los primeros 24 meses ^[4]. Actualmente, las guías de la American Society of Hematology (2019) recomiendan el uso de agonistas de receptor de trombopoyetina y/o rituximab como tratamiento de segunda línea en lugar de la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia persistente que sean dependientes de esteroides o refractarios a ellos, aunque con nivel de evidencia muy bajo ^[10]. Por otro lado el International Consensus Report on the Investigation and Management of Primary Immune Thrombocytopenia (2019) sugiere posponer la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia inmune crónica (definida como una duración mayor a 12 meses) debido a la alta probabilidad de alcanzar la remisión con otras terapias durante este periodo ^[11]. Aunque el advenimiento del rituximab y los agonistas del receptor de trombopoyetina han retrasado o diferido el uso de la esplenectomía a corto plazo, actualmente no hay estudios que comparen estas terapias en términos de resultados a largo plazo, por lo que la secuencia óptima de tratamiento en pacientes con trombocitopenia inmune sigue siendo desconocida.

En el caso de la anemia hemolítica autoinmune, aproximadamente el 75-80% de los pacientes logran una respuesta hematológica completa, pero hasta el 20-30% requiere tratamiento de segunda línea. Al igual que en la trombocitopenia inmune, el rituximab es actualmente la opción de tratamiento preferida debido a su alta eficacia y seguridad. Sin embargo, la esplenectomía sigue siendo considerada una buena opción terapéutica, con respuesta duraderas hasta en un 81%, aunque su eficacia no ha sido comparada en ensayos aleatorizados ^[12]. En áreas con acceso limitado a las nuevas terapias, algunos estudios retrospectivos han encontrado respuestas similares entre el 84% y el 94% de los pacientes tratados con esplenectomía como segunda línea ^[13, 14].

Predecir la respuesta en pacientes sometidos a esplenectomía es difícil y se han descritos algunos factores clínicos asociados a la respuesta, aunque los resultados son inconsistentes. En algunos estudios, la edad joven se ha asociado con respuestas sostenidas, mientras que la edad avanzada se ha asociado con peores resultados y recaídas tempranas ^[6, 14]. Sin embargo, no se ha establecido un punto de corte de edad significativo en resultados. Además, en pacientes de edad avanzada, hay una mayor presencia de comorbilidades que podrían limitar el uso de la esplenectomía, pero a pesar de esto, otros estudios han mostrado respuestas similares y baja tasa de complicaciones independientemente de la edad ^[15, 16, 17].

Otro factor descrito como predictor de respuesta es el tipo de terapia inmunosupresora previa. Algunos estudios han asociado la respuesta inicial a esteroides, inmunoglobulina y anti-D con la respuesta repuesta a la esplenectomía, lo cual ayuda a confirmar el diagnóstico

de citopenias de etiología inmune y la buena respuesta al someter a estos pacientes a esplenectomía [18, 19, 20, 21].

Existe evidencia contradictoria en cuanto a si las citopenias de origen inmune asociadas a enfermedades reumatológicas presentan resultados diferentes en comparación con pacientes con etiología primaria. Aproximadamente el 8-10% de los pacientes con lupus eritematoso generalizado presentan trombocitopenia inmune asociada. Algunos estudios sugieren que la esplenectomía es igualmente efectiva sin aumentar la morbimortalidad [23], aunque otros estudios, especialmente en población pediátrica, presentan resultados contradictorios, especialmente en relación a recaídas tempranas [24]. Resultados similares se observan en pacientes con síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, donde se encuentran respuestas igualmente efectivas, aunque con un mayor riesgo de trombosis e infecciones [25, 26, 27].

Por último, la esplenectomía, al igual que cualquier otro procedimiento quirúrgico, conlleva complicaciones a corto y largo plazo. La esplenectomía laparoscópica ha reemplazado a la técnica abierta, ya que se asocia a menor mortalidad (0.2% y 1% respectivamente), menos complicaciones perioperatorias y costos, especialmente en centro experimentados [6]. El sangrado postoperatorio es la complicación más común en la mayoría de las series. Algunas guías recomiendan alcanzar recuentos de plaquetas $\geq 20\text{-}30,000 \times 10^9/\text{L}$ antes del procedimiento. Existe evidencia contradictoria sobre si un recuento bajo de plaquetas antes de la cirugía se asocia con mayores complicaciones [28, 29, 30, 31].

El riesgo de infección grave, especialmente por bacterias encapsuladas, es una preocupación importante en relación a las complicaciones de este procedimiento, siendo particularmente alto en los primeros meses [32]. La vacunación previa a la esplenectomía contra *S. pneumoniae*, *H influenzae* tipo *b* y *N. meningitidis* ha reducido drásticamente la incidencia de infecciones graves, de aproximadamente de 7 personas por año a 2 personas/año. El uso de antibióticos después de la esplenectomía es una práctica estandarizada en pacientes pediátricos, pero existe una gran variabilidad en su uso en adultos, desde no administrarlos hasta administrarlos durante 3-6 meses post quirúrgicos con resultados variables [33, 35].

Los fenómenos tromboembólicos son otra complicación relevante de la esplenectomía, especialmente la trombosis portal-esplénica. La tasa de trombosis está aumentada en pacientes con trombocitopenia inmune y existe un riesgo teórico de incremento después de la esplenectomía, con incidencia variable entre los estudios, llegando a ser de hasta 1.9-3% a los 5 años. La incidencia más alta ocurre en el periodo perioperatorio y durante el primero año, aunque algunos estudios han observado una incidencia acumulada de eventos tromboticos a largo plazo. Actualmente no existen recomendaciones estandarizadas para trombopprofilaxis en pacientes sometidos a esplenectomía, pero se debe considerar en todos los casos [34].

Justificación

El tratamiento de las citopenias inmunes ha experimentado avances significativos en las últimas dos décadas con la introducción de nuevas terapias. A pesar de estos avances, la esplenectomía sigue siendo una opción válida y altamente efectiva en el tratamiento de estos pacientes. Sin embargo existe escasez de evidencia sobre la existencia de factores predictores de respuesta que puedan ayudar en la selección adecuada de candidatos para este tipo de tratamiento. Además, hay poca evidencia disponible sobre la efectividad y las complicaciones asociadas a la esplenectomía, especialmente en aquellos lugares donde el acceso a terapias de última generación es limitado.

Pregunta de investigación

¿Existen factores asociados a respuesta en pacientes con diagnóstico de citopenias inmunes sometidos a esplenectomía como línea de tratamiento?.

Hipótesis alterna:

Existen factores asociados a tener recaída en pacientes con diagnóstico de citopenias inmunes sometidos a esplenectomía.

Objetivos:

Objetivo general:

- Identificar los factores asociados a tener recaída en pacientes con diagnóstico de citopenias inmunes sometidos a esplenectomía.

Objetivos secundarios:

- Describir la tasa y el tipo de respuesta en pacientes con citopenias inmunes sometidos a esplenectomía.
- Identificar factores asociados a complicaciones quirúrgicas inmediatas relacionadas con hemorragia, trombosis e infecciones graves en pacientes con citopenias inmunes que se sometieron a esplenectomía.
- Identificar factores asociados a complicaciones a largo plazo relacionadas con trombosis e infecciones graves en pacientes con citopenias inmunes sometidos a esplenectomía.
- Calcular la supervivencia libre de tratamiento en pacientes con citopenias inmunes sometidos a esplenectomía.

Materiales y métodos:

Se realizó un estudio retrospectivo y observacional en el Instituto Nacional Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" para analizar pacientes diagnosticados con citopenias de

origen inmune, incluyendo trombocitopenia inmune, anemia hemolítica autoinmune y síndrome de Evans. Estos pacientes fueron sometidos a esplenectomía como línea de tratamiento entre enero de 1990 y marzo de 2023. Los datos sociodemográficos como sexo, edad y comorbilidades, se obtuvieron a partir de los expedientes clínicos tanto físicos como electrónicos. Además, se recopiló datos clínicos y de laboratorio relacionados con el diagnóstico y evolución de la enfermedad, respuesta clínica, recaídas y complicaciones perioperatorias y a largo plazo. El estudio recibió la aprobación por parte del comité de ética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.

Población de estudio

a. Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de citopenia de origen inmune (trombocitopenia inmune, anemia hemolítica autoinmune, síndrome de Evans) primaria y secundaria a enfermedad reumatológica o inmunodeficiencia primaria que fueron sometidos a esplenectomía como línea de tratamiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” entre enero de 1990 hasta marzo de 2023.

b. Criterios de exclusión:

- Pacientes con citopenias secundarias a otra etiología incluyendo VIH, trastornos linfoproliferativos, infiltración por neoplasias hematológicas y sólidas.
- Pacientes que hayan sido sometidos a esplenectomía fuera del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”.
- Pacientes con datos y seguimiento insuficientes (menores a un mes).
- Pacientes en quienes se haya realizado esplenectomía por motivos distintos a tratamiento (con fines diagnóstico, sepsis abdominal, etc.).

Definición de variables y desenlaces

En el caso de trombocitopenia inmune se consideró respuesta completa como un recuento plaquetario $\geq 100 \times 10^9/L$ en dos mediciones separadas por siete días de diferencia y ausencia de sangrado; respuesta parcial como un recuento plaquetario $\geq 30 \times 10^9/L$ en dos mediciones separadas por siete días de diferencia y ausencia de sangrado; ausencia de respuesta como un recuento plaquetario $\leq 30 \times 10^9/L$ o un incremento menor a dos veces el recuento de plaquetas basal o la presencia de sangrado. Se definió respuesta completa sostenida aquella con duración mayor a un año; recaída como un recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/L$ medido en dos ocasiones separadas por un día o la presencia de sangrado; recaída con necesidad de nueva línea de tratamiento como un recuento plaquetario $< 30 \times 10^9/L$ medido en dos ocasiones separadas por un día o la presencia de sangrado.

En el caso de anemia hemolítica autoinmune se consideró respuesta completa como normalización de la hemoglobina y de los parámetros de hemólisis (bilirrubina, LDH, haptoglobinas y reticulocitos) y ausencia de requerimiento transfusional; respuesta parcial como un incremento $> 2 \text{ g/dL}$ o normalización de la hemoglobina sin normalización de los

parámetros de hemólisis (bilirrubina, LDH, haptoglobinas y reticulocitos) y ausencia de requerimiento transfusional por al menos siete días; ausencia de respuesta como aquellos pacientes que no cumplieran los criterios previamente mencionados.

Por último, se consideraron complicaciones tempranas aquellas que se documentaron en los primeros 30 días posterior a la fecha de la esplenectomía. Por otro lado, se consideraron complicaciones tardías aquellas que ocurrieron después de este período de tiempo. Las infecciones graves fueron definidas como aquellas que requerían tratamiento intrahospitalario, parenteral o cuya presentación se manifestara como sepsis o choque séptico. Se consideraron eventos tromboembólicos, tanto arteriales como venosos en cualquier órgano, siempre que estuvieran documentados por algún método de imagen. En cuanto a las hemorragias, se consideraron clínicamente significativas si causaban deterioro hemodinámico, requerían transfusiones sanguíneas o vasopresor, o si se producía un decremento de la hemoglobina igual o mayor a 2 g/dL.

Análisis estadístico

Las variables continuas se reportaron en medias con desviación estándar (DE) o medianas con rango intercuartílico (IQR) de acuerdo a su distribución. Las variables categóricas se reportaron en porcentajes y proporciones. Se realizó un estudio comparativo de las características sociodemográficas, clínicas y de laboratorio; para las variables continuas se utilizó t-student (paramétricas) o U Mann-Whitney (no paramétricas), y para las variables categóricas Chi-cuadrada y prueba exacta de Fisher. Se realizó análisis uni y multivariado para identificar factores asociados a recaída mediante una regresión logística binaria y se calculó el odds ratio (OR) con intervalos de confianza del 95% (IC). Se graficó con el método de Kaplan-Meier y se utilizó regresión logística de Cox para el análisis de supervivencia. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se utilizó el software SPSS en su última versión.

Resultados

Características demográficas basales (tabla 1).

Con una mediana de seguimiento de 100 meses (rango intercuartílico (RIC), 55.6 – 141.7 meses), ciento setenta y tres pacientes fueron analizados. Ciento veintinueve eran mujeres (70%). Ciento cuarenta y cuatro pacientes (83%) tenían trombocitopenia inmune primaria (TIP), diecisiete (10%) anemia hemolítica autoinmune (AHAI) y doce (7%) síndrome de Evans. Ciento cuarenta y siete pacientes (85%) tenían citopenias autoinmunes primarias, mientras que veintiséis (15%) secundarias: siete (4%) con lupus eritematoso generalizado (LEG), siete (4%) síndrome de anticuerpo antifosfolípidos (SAAF) y siete (4%) con ambas; cinco pacientes (3%) tenían otras enfermedades autoinmunes y uno (0.5%) con inmunodeficiencia común variable.

Tratamientos y respuestas previas

Ciento treinta y siete pacientes (79%) tuvieron una respuesta inicial a esteroides: noventa y nueve (57%) tuvieron respuesta completa (RC), treinta y ocho (22%) una respuesta parcial (RP). De los ciento cuarenta y cuatro pacientes con TIP: 88 (57%) tuvieron una RC completa a esteroides, treinta y tres (23%) una RP. De los diecisiete pacientes con AHAI, catorce (82.5%) tuvieron RC completa a esteroides, y uno (6%) RP. De los doce pacientes con síndrome de Evans, tres (25%) tuvieron RC a esteroides y cuatro (33%) RP.

Sólo veintitrés pacientes (13%) recibieron rituximab previo a la esplenectomía, presentando una RC seis de diecisiete pacientes con TIP, dos con AHAI y dos de cuatro con Evans previo a la esplenectomía. El uso de agonistas del receptor de trombopoyetina (TPO-RA) ocurrió en diecisiete (10%) pacientes, presentando una RC seis de dieciséis pacientes.

Esplenectomía

Se realizó esplenectomía en ciento sesenta y cinco (95.5%) de manera laparoscópica. Ciento sesenta y nueve pacientes (98%) tuvieron una respuesta a la esplenectomía: ciento cincuenta y nueve (92%) una RC y diez (6%) RP. La mediana de tiempo del diagnóstico a la esplenectomía fue de 13 meses (RIC 3.7 – 36.6 meses), presentando una mediana de plaquetas previo a la esplenectomía de $63 \times 10^3/\mu\text{L}$ (RIC 19 – $148.5 \times 10^3/\mu\text{L}$).

En setenta y cinco (43%) pacientes la esplenectomía fue la segunda línea de tratamiento: 62% hasta 2010, 48% en el periodo de 2011 al 2015 y 33% en el periodo 2016 al 2023. Las medianas de tiempo de diagnóstico a esplenectomía fueron 6.3 meses (RIC 2.6 – 19.9 meses), 10.9 meses (RIC 3.7 – 30.9 meses) y 16.5 meses (RIC 3.5 – 49.5 meses), en los periodos respectivos. No hubo diferencias en la recaída de acuerdo con el periodo de esplenectomía ($p = 0.244$). Posterior a la esplenectomía, setenta y nueve (46%) presentaron trombocitosis, ciento cuarenta y seis (84.5%) presentaron cuerpos de Howell-Jolly en el frotis de sangre periférica.

Complicaciones post esplenectomía

Veinticuatro pacientes (14%) presentaron las siguientes complicaciones quirúrgicas inmediatas: infecciones graves 8.7%, hemorragias 5.2% y trombosis 3.5%. Catorce (8%) pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas tardías: trombosis 5.8%, infecciones 2.9% y hemorragias 2.3%.

En cuanto a complicaciones infecciosas, seis pacientes presentaron sepsis abdominal, cuatro infecciones de vías urinarias, tres neumonías, dos neumonía e infección de vías urinarias; hubo un caso de infección de tejidos blandos, tuberculosis diseminada y de meningitis aguda, respectivamente. Cinco pacientes (3%) murieron durante el seguimiento: tres relacionados con trombocitopenia, uno relacionado con esplenectomía (sepsis abdominal en un paciente con inmunodeficiencia común variable) y uno con adenocarcinoma de próstata.

Al analizar los factores asociados con hemorragia, la presencia de $\leq 30\ 000 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas (OR 4.4, IC 95% 1.1 – 18, $p = 0.041$) y la realización de esplenectomía abierta (OR 32, IC 95% 6.2 – 166.1, $p < 0.001$) se asociaron con un mayor riesgo en el análisis univariado. En el análisis multivariado, sólo la esplenectomía abierta mantuvo su riesgo (OR 23, IC 95% 4.1 – 128.3, $p < 0.001$).

El uso de TPO-RA previo a la esplenectomía (OR 6.8, IC 95% 1.9 – 23.5, $p = 0.002$) y el diagnóstico de SAAF (OR 5.9, IC 95% 1.6 – 22.4, $p = 0.008$) se asociaron con trombosis postquirúrgica en el análisis univariado. En el análisis multivariado, ambas variables mantuvieron su asociación (OR 4.3, IC 95% 1 – 17.8, $p = 0.044$ para SAAF; OR 5.4, IC 95% 1.4 – 19.2, $p = 0.011$).

No hubo asociación entre la edad ni el tiempo del diagnóstico a la esplenectomía con el sangrado o la trombosis; la esplenectomía abierta no se asoció con trombosis.

Al analizar las variables para riesgo de infecciones graves, el diagnóstico de citopenias secundaria se asoció con un mayor riesgo (OR 4.5, IC 95% 1.6 – 13.2, $p = 0.005$). Hubo una tendencia a mayor riesgo en los pacientes tratados con dos líneas previas o más, sin diferencias con la inmunosupresión previa a la esplenectomía y con el tiempo del diagnóstico a esplenectomía.

Duración de la respuesta

La tasa de respuesta global post-esplenectomía fue del 97.7%: respuesta completa en 91,9% y respuesta parcial en 5.8%. La respuesta fue duradera (un año o más) en ciento treinta y cuatro pacientes (77.5%). De los setenta y cinco pacientes en los que la esplenectomía fue segunda línea de tratamiento, sesenta y dos (83%) no requirieron segunda línea de tratamiento. Cincuenta y cinco pacientes (32%) recayeron posterior a la esplenectomía, cuarenta y tres (25%) con indicación de tratamiento. Se realizó búsqueda de bazo accesorio en treinta y cuatro pacientes (20%), siendo retirado en seis (3.5%). La tasa de recaída post-esplenectomía fue del 32.0%, siendo significativamente menor en pacientes sometidos a esplenectomía como segunda línea frente a tercera línea o posterior: 20% frente a 40.8% ($p < 0,001$). El número de pacientes libres de un nuevo tratamiento post-esplenectomía fue significativamente mayor en pacientes sometidos a esplenectomía como 2L frente a >2L: 83% frente a 65.3% ($p = 0,014$). Al analizar los factores asociados con pérdida de respuesta y recaída que requiere un nuevo tratamiento, la esplenectomía como segunda línea (HR 0.403; IC del 95% 0.206-0.788, $p = 0.008$) y la trombocitosis post-esplenectomía (HR 0.301; IC del 95% 0.144-0.6, $p=0.001$) se asociaron con una mayor supervivencia libre de tratamiento en el análisis multivariado (Figura 1-2, Tabla 2-3).

Tabla 1: Características basales

	Sin recaída (n=114) n (%)	Con recaída (n=55) n (%)	p
Características basales			
Edad, años	28 (19 – 42.2)	38.5 (23 – 50)	0.021 ⁺
Mujeres	78 (68.5)	39 (71)	0.859*
Diagnóstico			0.173**
Trombocitopenia inmune primaria	97 (85)	46 (83.5)	
Anemia hemolítica autoinmune	12 (10.5)	3 (5.5)	
Síndrome de Evans	5 (4.5)	6 (11)	
Citopenia secundaria	14 (12)	9 (16.5)	0.480*
Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	8 (7)	4 (7)	1.000*
Respuesta inicial a esteroides	100 (88)	37 (67)	0.003*
Respuesta completa	72 (63)	27 (49)	0.006**
Respuesta parcial	28 (24.5)	10 (18)	
Rituximab previo a esplenectomía	11 (9.5)	12 (22)	0.053*
Respuesta completa	6 (5)	4 (7)	0.096**
Respuesta parcial	1 (1)	3 (5.5)	
TPO-RA previo a esplenectomía	9 (8)	7 (13)	0.401*
Respuesta completa	3 (2.5)	3 (5.5)	0.737*
Respuesta parcial	4 (3.5)	3 (5.5)	
Inmunoglobulina previa a esplenectomía	8 (7)	6 (11)	0.387*
Respuesta completa	3 (2.5)	2 (3.5)	0.619**
Respuesta parcial	1 (1)	2 (3.5)	
Inmunosupresión previa a esplenectomía	44 (39)	29 (53)	0.098*
Respuesta completa	16 (14)	6 (11)	0.058**
Respuesta parcial	14 (12)	7 (13)	
Anti-D / eritrocitos opsonizados	4 (3.5)	6 (11)	0.080*
Respuesta completa	-	-	0.065**
Respuesta parcial	1 (1)	-	

Esplenectomía			
2ª línea	60 (52.5)	15 (27)	0.003*
Líneas previas	1 (1 – 2)	2 (1 – 3)	0.002 ⁺
Abordaje laparoscópico	110 (96.5)	51 (92-3)	0.440*
Hemoglobina, g/dL	14 (12.1 – 15)	13.4 (11.8 –	0.116 ⁺
Plaquetas, x10 ³ /μL	70.5 (37 – 168.5)	14.4)	0.005 ⁺
Diagnóstico a esplenectomía, meses	13.6 (4.7 – 38.8)	33 (11 – 110)	0.068 ⁺
Tiempo a la respuesta, días	1 (1 – 1)	8.1 (2.5 – 25.6)	< 0.001 ⁺
Duración de la respuesta, meses	79.3 (39.1 – 113.8)	1 (1 – 3)	< 0.001 ⁺
		3.9 (1.7 – 14)	

* prueba exacta de Fisher (2-colas); ** prueba Chi-cuadrada (2-colas); ⁺ U de Mann-Whitney

	Sin recaída (n=114) n (%)	Con recaída (n=55) n (%)	p
Seguimiento			
Respuesta completa	114 (100)	45 (82)	< 0.001*
Respuesta sostenida	114 (100)	20 (36.5)	< 0.001*
Trombocitosis	66 (58)	12 (22)	< 0.001*
Complicaciones < 30 días	10 (9)	13 (23.5)	0.015*
Complicaciones ≥ 30 días	6 (5)	7 (13)	0.122*
Hemorragia	3 (2.5)	6 (11)	0.060*
Trombosis	7 (6)	7 (13)	0.231*
Infección grave	8 (7)	8 (14.5)	0.160*
Howell-Jolly	97 (85)	48 (87)	0.816*
Retiro de bazo accesorio	-	6 (11)	0.001*
Último seguimiento			
Muerte	2 (2)	2 (3.5)	0.597*
Hemoglobina, g/dL	14.1 (13.5 – 15.1)	14.5 (13.4 – 15.5)	0.790 ⁺
Plaquetas, x10 ³ /μL	336.5 (277 – 402)	250 (100 – 343)	< 0.001 ⁺

* prueba exacta de Fisher (2-colas); ** prueba Chi-cuadrada (2-colas); ⁺ U de Mann-Whitney

Tabla 2 Análisis univariado y multivariado para pérdida de respuesta post-esplenectomía (Plaquetas <100, 000 x10⁹/L)

Variable	Univariado			Multivariado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Edad ≥ 30 años	2.181	1.120 – 4.247	0.022	3.022	1.340 – 6.815	0.008
Respuesta inicial esteroides	0.288	0.130 – 0.636	0.002	0.343	0.115 – 1.025	0.055
Rituximab previo	2.613	1.071 – 6.377	0.035	1.818	0.573 – 5.769	0.310
TPO-RA previa	1.701	0.598 – 4.838	0.319	-	-	-
Inmunosupresión previa	1.774	0.926 – 3.399	0.084	-	-	-
Anti-D previo	3.367	0.909 – 12.470	0.069	-	-	-
Esplenectomía 2ª línea	0.338	0.168 – 0.678	0.002	0.335	0.141 – 0.796	0.013
≥ 2 líneas de tratamiento*	2.963	1.474 – 5.955	0.002	-	-	-
Plaquetas ≤ 30 000 previas	3.107	1.570 – 6.149	0.001	1.203	0.487 – 2.973	1.203
Esplenectomía ≤ 3 meses	1.925	0.932 – 3.977	0.077	-	-	-
Hemorragia posterior	4.531	1.088 – 18.858	0.038	2.620	0.419 – 16.389	0.303
Trombocitosis posterior	0.203	0.097 – 0.425	< 0.001	0.184	0.080 – 0.427	< 0.001
Howell-Jolly posterior	1.202	0.467 – 3.094	0.703	-	-	-

Tabla 2 Análisis univariado y multivariado para pérdida de respuesta post-esplenectomía (Plaquetas <100, 000 x10⁹/L)

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad ≥30	1.575	0.838-2.961	0.151			
Respuesta inicial a esteroides	0.554	0.283-1.082	0.099			
Rituximab previo a esplenectomía	2.551	1.213-5.364	0.024			
TPO-RA previo a esplenectomía	1.349	0.478-3.806	0.587			
Esplenectomía <12 meses vs ≥12 meses del diagnóstico	0.925	0.505-1.694	0.8			
Inmunosupresión previa	1.738	0.948-3.188	0.075			
Esplenectomía como segunda línea	0.406	0.208-0.795	0.006	0.403	0.206-0.788	0.008
Plaquetas <30,000 x 10 ⁹ /L	2.458	1.341-4.505	0.004			
Trombocitosis post esplenectomía	0.303	0.145-0.634	<0.001	0.301	0.144-0.630	0.001
Cuerpos de Howell Jolly post esplenectomía	0.791	0.333-1.879	0.606			

Figura 1: Supervivencia libre de pérdida de respuesta post-esplenectomía (Plaquetas $<100,000 \times 10^9/L$) en relación a si la esplenectomía se realiza como segunda línea o posterior

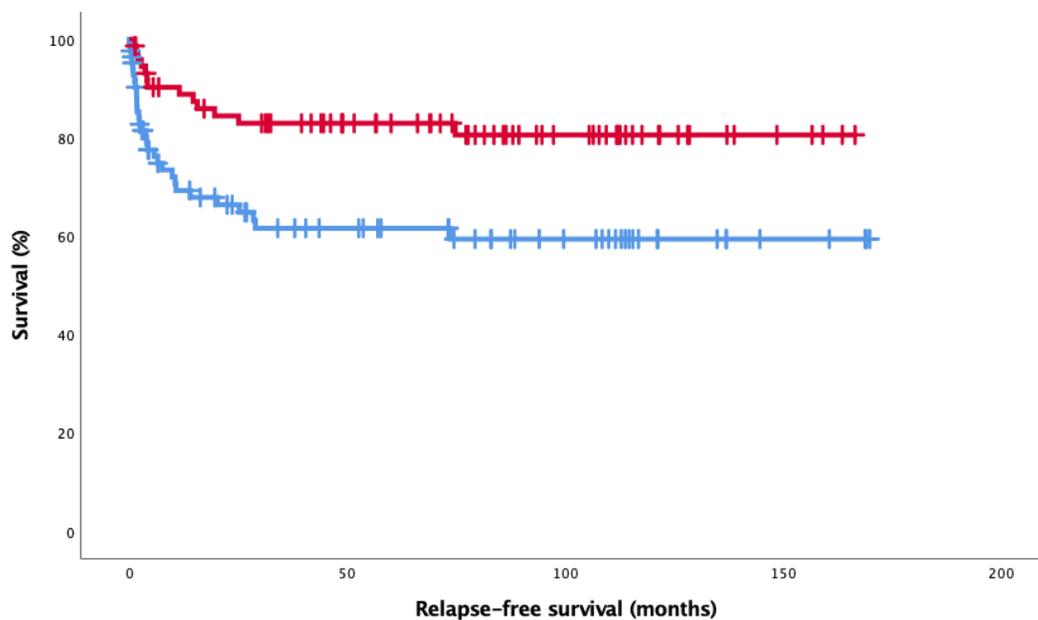
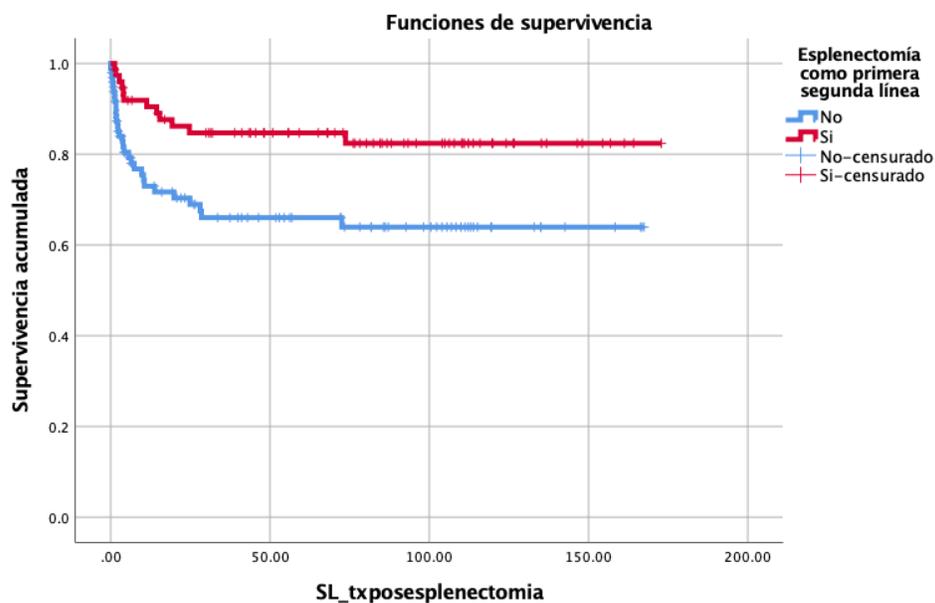


Figura 2: Supervivencia libre de pérdida de respuesta post-esplenectomía (Plaquetas $<30,000 \times 10^9/L$) en relación a si la esplenectomía se realiza como segunda línea o posterior



Discusión

El presente estudio representa una serie retrospectiva de factores asociados a recaída en pacientes con citopenias de etiología inmune sometidos a esplenectomía en un centro de referencia de tercer nivel en un área con acceso limitado a recursos. Lo anterior resulta de gran importancia teniendo en cuenta que es una de las patologías hematológicas más frecuentes y actualmente no existe evidencia suficiente sobre la eficacia y seguridad de la esplenectomía en la era actual así como la secuencia ideal de tratamiento en estos pacientes.

Una observación relevante en este estudio es que en nuestro centro, se realiza de forma temprana (menor a doce meses a partir del diagnóstico), lo cual contrasta con las recomendaciones actuales de las guías internacionales que sugieren este procedimiento como tercera opción o en etapas posteriores del tratamiento. Pese a que la tendencia en el tiempo, se dirige a una disminución en el uso de la esplenectomía, ésta no se ha traducido en tasas más altas de recaída. Esto se atribuye a que en el período actual una mayor proporción de pacientes cuenta con acceso a nuevas terapias como segunda línea debido en parte a costos más accesibles o subsidio por parte del sistema de salud, lo cual incluso en nuestro contexto ha delegado a la esplenectomía como terapia de salvamento. Sin embargo faltan más estudios prospectivos que comparen las terapias actuales y que por ende puedan ayudar a conocer la secuencia ideal de tratamiento.

Pese a ser un tratamiento reservado a tercera línea, la tasa de respuesta global post-esplenectomía fue muy alta, hasta el 97.7% y duradera en el 77.5%. Únicamente el 25% posterior a esplenectomía requirió tratamiento. Cabe mencionar que las tasas de respuesta pueden variar entre estudios y poblaciones específicas; en general, se estima que aproximadamente un 60% a 70% de los pacientes con trombocitopenia inmune experimentan una respuesta duradera a la esplenectomía en la gran mayoría de las series. Siendo equiparable con terapias como el rituximab que van desde el 30% al 60% y agonistas del receptor de trombopoyetina que han demostrado tasas de respuesta que oscilan entre el 50% y el 80%.

El carácter irreversible de la esplenectomía y sus potenciales complicaciones, son sin duda la razón de sus limitaciones en el ámbito clínico. En el presente estudio, de los pacientes sometidos a esplenectomía, el 14% presentó algún tipo de complicación, similar a lo reportado en la literatura internacional, especialmente en centros experimentados. La complicación más frecuente fueron las infecciones graves y en segundo lugar hemorragia y trombosis, lo cual contrasta a lo reportado en otras cohortes donde la hemorragia es la complicación más frecuente. Cabe destacar que similar a las cohortes más actuales y por ende en contraste con lo descrito clásicamente, las infecciones más frecuentes estuvieron asociadas a bacilos gram negativos, especialmente sepsis abdominal inherente al procedimiento quirúrgico y en menor proporción a microorganismos encapsulados probablemente a los protocolos de vacunación previa contra éstos.

La mortalidad durante el seguimiento fue baja (3%), solo hubo un evento de muerte relacionada a esplenectomía mientras que el resto fueron asociadas a trombocitopenia y otras causas, considerándose un procedimiento relativamente seguro en un centro experimentado. La trombocitopenia $\leq 30\ 000 \times 10^3/\mu\text{L}$ plaquetas y la realización de esplenectomía abierta se asociaron con un mayor riesgo en el análisis univariado, sin embargo, en el análisis multivariado, sólo la esplenectomía abierta mantuvo su riesgo.

El uso de análogos de receptor de trombopoyetina previo a la esplenectomía y el diagnóstico de síndrome de anticuerpos antifosfolípidos se asociaron con trombosis postquirúrgica tanto en el análisis univariado y multivariado. No hubo asociación entre la edad ni el tiempo del diagnóstico a la esplenectomía con el sangrado o la trombosis; la esplenectomía abierta no se asoció con trombosis. Al analizar las variables para riesgo de infecciones graves, el diagnóstico de citopenias secundaria se asoció con un mayor riesgo, esto podría ser explicado en parte por el mayor grado de inmunosupresión inherente a estas condiciones y el uso de tratamientos inmunosupresores previos. Hubo una tendencia a mayor riesgo en los pacientes tratados con dos líneas previas o más, sin diferencias con la inmunosupresión previa a la esplenectomía y con el tiempo del diagnóstico a esplenectomía.

Se observó en el estudio un alto porcentaje de repuesta sostenida hasta del 77.5% de pacientes sometidos a esplenectomía. Entre los factores asociados a presentar una repuesta sostenida cabe destacar que de los 75 pacientes en los que la esplenectomía fue tratamiento de segunda línea de tratamiento, el 83% no requirió una línea de tratamiento adicional, por lo que los hallazgos de este estudio apoyan la idea de que en áreas donde no se encuentran disponibles el rituximab y los análogos del receptor de trombopoyetina, constituye una alternativa altamente eficaz realizado de forma temprana en el curso del tratamiento. Por otro lado, la edad ≥ 30 años se asoció en el análisis multivariado con una mayor probabilidad de recaída posterior a esplenectomía, dicho hallazgo en otros estudios retrospectivos se ha mantenido como un predictor de desenlaces adversos en este tipo de pacientes. También aquellos pacientes que experimentan una trombocitosis posterior a ser sometidos a esplenectomía tienen menor probabilidad de recaída

Existen algunas limitaciones del estudio, la primera de ellas obedece al carácter retrospectivo de la cohorte, lo cual podría implicar limitación en la recolección de datos, así como la posible existencia de otros factores no medidos o registrados. Otra limitación para considerar es la subrepresentación de pacientes con anemia hemolítica autoinmune y síndrome de Evans. Por otro lado, la inclusión de un solo centro de referencia en la Ciudad de México no representa la población que pudiese encontrarse en otros centros del país, el acceso a nuevas terapias, la experiencia quirúrgica y cuidados de soporte de un centro de tercer nivel. Pese a estas limitaciones la información obtenida a través de este estudio permitió conocer datos relevantes sobre la eficacia y seguridad de la esplenectomía en pacientes con citopenias inmunes, apoyando a este procedimiento como una opción segura y altamente eficaz en estos pacientes.

Conclusiones

Este estudio muestra una alta frecuencia y utilización temprana de la esplenectomía como tratamiento de segunda línea, lo cual está probablemente asociado con la disponibilidad de recursos. La escasez de opciones terapéuticas en ciertas regiones puede influir en el proceso de toma de decisiones y llevar a una mayor preferencia por la esplenectomía como enfoque de tratamiento viable. Sin embargo, a pesar de esta situación, los hallazgos del estudio indican que esta estrategia aún logra resultados positivos con tasas de complicaciones razonables. En pacientes con citopenias inmunitarias, el uso de la esplenectomía como tratamiento de segunda línea es una opción válida, efectiva, relativamente segura y económica, especialmente en áreas de bajos ingresos con acceso limitado a nuevas terapias.

Referencias:

- 1.- Teachey DT, Lambert MP. Diagnosis and management of autoimmune cytopenias in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Dec;60(6):1489-511.
- 2.- Remiker A, Neunert C. Splenectomy for immune thrombocytopenia: the evolution and preservation of treatment. *Haematologica*. 2020 Nov 1;105(11):2507-2509.
- 3.- Audia S, Santegoets K, Laarhoven AG, et al. Fcγ receptor expression on splenic macrophages in adult immune thrombocytopenia. *Clin Exp Immunol*. 2017;188(2):275-282.
- 4.- McMillan R, Longmire RL, Tavassoli M, Armstrong S, Yelenosky R. In vitro platelet phagocytosis by splenic leukocytes in idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 1974;290(5):249-251.
- 5.- Podolanczuk A, Lazarus AH, Crow AR, Grossbard E, Bussel JB. Of mice and men: an open-label pilot study for treatment of immune thrombocytopenic purpura by an inhibitor of Syk. *Blood*. 2009;113(14):3154-3160.
- 6.- Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623-2634.
- 7.- Kumar S, Diehn FE, Gertz MA, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol*. 2002;81(6):312-319.
- 8.- Stasi R, Stipa E, Masi M, et al. Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Med*. 1995;98(5):436-442.
- 9.- Palandri F, Polverelli N, Catani L, et al. The choice of second-line therapy in steroidresistant immune thrombocytopenia: role of platelet kinetics in a single-centre long-term study. *Am J Hematol*. 2014;89(11):1047-1050.
- 10.- Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. Erratum in: *Blood Adv*. 2020 Jan 28;4(2):252.
- 11.- Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.
- 12.- Giudice V, Rosamilio R, Ferrara I, Seneca E, Serio B, Selleri C. Efficacy and safety of splenectomy in adult autoimmune hemolytic anemia. *Open Med (Wars)*. 2016 Nov 19;11(1):374-380. doi: 10.1515/med-2016-0068.
- 13.- Alonso HC, Manuel AV, Amir CG, Sergio RR, Allan P, Xavier LK, Juventina TE. Warm autoimmune hemolytic anemia: experience from a single referral center in Mexico City. *Blood Res*. 2017 Mar;52(1):44-49. doi: 10.5045/br.2017.52.1.44. Epub 2017 Mar 27. PMID: 28401101; PMCID: PMC5383587.

- 14.- Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardal E, et al. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yrs-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol.* 2013;91(3):236-241.
- 15.- Fabris F, Tassan T, Ramon R, et al. Age as the major predictive factor of long-term response to splenectomy in immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2001;112(3):637-640
- 16.- Park YH, Yi HG, Kim CS, et al. Clinical Outcome and Predictive Factors in the Response to Splenectomy in Elderly Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: A Multicenter Retrospective Study. *Acta Haematol.* 2016;135(3):162-171.
- 17.- Mahevas M, Michel M, Godeau B. How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol.* 2016;173(6):844-856.
- 18.- Kim M, Park KM, Shin WY, Choe YM, Lee KY, Ahn SI. Platelet count evolution as a predictor of outcome after splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Int J Hematol.* 2017;105(4):433-439.
- 19.- Law C, Marcaccio M, Tam P, Heddle N, Kelton JG. High-dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med.* 1997;336(21):1494-1498.
- 20.- Ruivard M, Caulier MT, Vantelon JM, et al. The response to high-dose intravenous immunoglobulin or steroids is not predictive of outcome after splenectomy in adults with autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 1999;105(4):1130-1132.
- 21.- Bussel JB, Kaufmann CP, Ware RE, Woloski BM. Do the acute platelet responses of patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP) to IV anti-D and to IV gammaglobulin predict response to subsequent splenectomy? *Am J Hematol.* 2001;67(1):27-33
- 22.- Santacruz JC, Mantilla MJ, Rueda I, Pulido S, Rodriguez-Salas G, Londono J. A Practical Perspective of the Hematologic Manifestations of Systemic Lupus Erythematosus. *Cureus.* 2022 Mar 7;14(3):e22938.
- 23.- Barrera-Vargas A, Morales-Padilla S, Vázquez-Rodríguez R, *et al*
80 Is splenectomy a safe and effective therapeutic option in systemic lupus erythematosus? a single-centre study. *Lupus Science & Medicine* 2017
- 24.- Olisaemeka Ogbue, Waled Bahaj, Tariq Kewan, Ramsha Ahmed, Fauzia Ullah, Valeria Visconte, Sara Maskal, Carmelo Gurnari, Steven Rosenblatt, Jaroslaw P. Maciejewski; Splenectomy for Immune Cytopenias: Treatment Outcomes and Predictors of Response. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 1226–1227.
- 25.- Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood.* 2001;98(6):1760-1764.
- 26.- Kim KJ, Baek IW, Yoon CH, Kim WU, Cho CS. Thrombotic risk in patients with immune thrombocytopenia and its association with antiphospholipid antibodies. *Br J Haematol.* 2013;161(5):706-714.
- 27.- Rangel-Patiño J, Barrera-Vargas A, Govea-Pelaéz S, Merayo-Chalico J, Pérez-Sámano D, Vargas-Serafín O, Demichelis-Gómez R. Splenectomy outcomes in patients with autoimmune cytopenias and persistent antiphospholipid antibodies. *Transfusion.* 2022 Dec;62(12):2639-2647.

- 28.- Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001;97(9):2549-2554.
- 29.- Habermalz B, Sauerland S, Decker G, et al. Laparoscopic splenectomy: the clinical practice guidelines of the European Association for Endoscopic Surgery (EAES). *Surg Endosc*. 2008;22(4):821-848.
- 30.- Wu Z, Zhou J, Pankaj P, Peng B. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenia (ITP) patients with platelet counts lower than $1 \times 10^9/L$. *Int J Hematol*. 2011;94(6):533-538.
- 31.- Keidar A, Feldman M, Szold A. Analysis of outcome of laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura by platelet count. *Am J Hematol*. 2005;80(2):95-100.
- 32.- Yong M, Thomsen RW, Schoonen WM, et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*. 2010;21(1):12-16.
33. Schwartz PE, Sterioff S, Mucha P, Melton LJ, 3rd, Offord KP. Postsplenectomy sepsis and mortality in adults. *Jama*. 1982;248(18):2279-2283.
- 34.- Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Fryzek JP, Sorensen HT. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*. 2010;8(6):1413-1416.