



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"

*"Seguimiento a largo Plazo y Factores Predictores de Respuesta Favorable a la Esplenectomía en Pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática."*

TESIS

Que para obtener el Título de Especialista en Medicina Interna  
presenta:

Dr. Aurelio Ríos-Vaca

México D.F. Octubre 2003.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



11227  
107



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS  
Y NUTRICION "SALVADOR ZUBIRAN"**

**"Seguimiento a largo Plazo y Factores Predictores de Respuesta Favorable a la  
Esplenectomía en Pacientes con Púrpura Trombocitopénica Idiopática."**

*Dr. F. G. G.*



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION  
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"  
DIRECCION DE ENSEÑANZA

**T E S I S**

**Que para obtener el Titulo de Especialista en Medicina Interna presenta:**

**Dr. Aurelio Ríos-Vaca**

*[Firma]*

**Dr. Luis F. Escanga Domínguez**  
Director de Enseñanza

*[Firma]*

**Dr. Alfonso Guillas Herrero**  
Profesor Titular del Curso  
De Medicina Interna.

*[Firma]*

**Dr. Efraim Terrazas Solís**  
Asesor de Tesis

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



**A ti Paula:**

**Mi Norte y mi Sur,**

**Mi Este y mi Oeste.**

**A mi Madre y Padre.**

**A mis Hermanos.**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

El presente trabajo fue posible gracias a la colaboración de las siguientes personas.  
A todas ellas mi profundo agradecimiento.

**Dr. Francisco Belaunzarán**

**Dra. Jennifer Cuellar**

**Dra. Elva Cárdenas-Zeivy**

**Dr. Ruy D. Arjona-Villicaña**

**Dr. Hiram Terrazas-Solis**

**Dr. Bernardo Gutiérrez-Sougarret**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## Índice.

<b>Introducción</b>	<b>1</b>
<b>Antecedentes</b>	<b>1-13</b>
<b>Justificación</b>	<b>14</b>
<b>Preguntas de Investigación</b>	<b>14</b>
<b>Objetivos e Hipótesis</b>	<b>15-16</b>
<b>Pacientes y Métodos</b>	<b>16-19</b>
<b>Resultados</b>	<b>19-24</b>
<b>Discusión</b>	<b>25-27</b>
<b>Conclusiones</b>	<b>28</b>
<b>Anexos</b>	<b>29-41</b>
<b>Referencias</b>	<b>42-43</b>

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Introducción:**

La púrpura trombocitopénica idiopática (PTI) es una enfermedad autoinmune caracterizada por cuantas plaquetarias persistentemente bajas (plaquetas <150 mil/uL) secundarias a autoanticuerpos que ligan antígenos plaquetarios y causan su destrucción prematura en el sistema reticuloendotelial, especialmente en el bazo. A pesar de los importantes avances en la comprensión de la fisiopatología de esta enfermedad existen discrepancias en cuanto a los tratamientos que se les ofrecen a estos enfermos. Asimismo a pesar de múltiples estudios clínicos los resultados son controvertidos o difíciles de interpretar debido a la diferencia de criterios y definiciones de desenlaces clínicos.

Actualmente existe interés en determinar la existencia de factores predictores de respuesta a la esplenectomía, la cual continúa siendo el tratamiento más efectivo para este problema. Se han publicado diversos estudios al respecto con resultados interesantes pero en ocasiones no aplicables a la población adulta mexicana. En este estudio se analizó a una población mexicana de pacientes con PTI llevados a esplenectomía en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán y se explora la posibilidad de encontrar factores predictores de respuesta favorable a este tratamiento quirúrgico.

**Antecedentes:**

**Definición.**

La púrpura trombocitopénica idiopática es un síndrome causado por la destrucción excesiva de plaquetas recubiertas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de la membrana plaquetaria [1]. LA PTI puede ser primaria , también

denominada idiopática, o secundaria. En el caso de la PTI primaria no se logra identificar la causa. La PTI secundaria se asocia con enfermedades sistémicas, infecciones virales (incluyendo la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana) y bacterianas. Existen también asociaciones con diversos fármacos, algunos de ellos de uso frecuente como la heparina. En México no se cuenta con estudios de la incidencia de esta enfermedad sin embargo a nivel mundial se estiman unos 100 casos por cada millón de habitantes por año; la mitad de los casos ocurren en la población pediátrica. En la población adulta la PTI ocurre mas comúnmente entre los 18 y 40 años de edad y es 2 a 3 veces mas frecuente en las mujeres que en los hombres [2].

#### **Fisiopatología y Genética.**

La PTI se puede entender como un trastorno caracterizado por la destrucción de las plaquetas. Esta destrucción esta mediada por anticuerpos. Se ha podido demostrar la presencia de autoanticuerpos en el suero de hasta un 80% de los pacientes con PTI. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra epitopos de glucoproteínas de la membrana plaquetaria, principalmente el complejo GPIIb-IIIa, Ib-IX, Ia-IIa, IV y V. Es importante mencionar que en la mayoría de los pacientes existen mezclas de anticuerpos que reaccionan con mas de una glucoproteína [1]. La clase de inmunoglobulina involucrada en la mayoría de los casos (92%) es IgG; la subclase IgG1 es la mas frecuente [3]. El papel de los anticuerpos antiplaqueta en la fisiopatología de la PTI es controvertido. Sin embargo, se esta de acuerdo en que el titulo de estos disminuye en pacientes que están en remisión y aumenta en etapas de recurrencia de la enfermedad.

Existen varios estudios que no han podido demostrar una asociación entre la PTI y polimorfismos específicos en el complejo mayor de histocompatibilidad clase I o clase



II. A pesar de esto se ha reportado el diagnóstico de PTI en gemelos monocigotos y en varias familias así como propensión a la producción de anticuerpos en miembros de la misma familia [2]. Finalmente se ha observado una mayor prevalencia de los alelos HLA-DRw2 y DRB1\*0410 en ciertos grupos poblacionales. Los alelos HLA-DR4 y DRB1\*0410 se han asociado con respuestas desfavorables y favorables a esteroides respectivamente así como el alelo HLA-DRB1\*1501 se ha asociado con una respuesta desfavorable a la esplenectomía.

#### **Diagnostico de PTL**

El diagnóstico de PTI se basa en historia clínica, la exploración física y la observación del extendido de la sangre periférica. Generalmente se acepta como definición operativa de PTI la presencia de trombocitopenia en un paciente sin evidencia de condiciones asociadas o factores que puedan causar trombocitopenia. La importancia del frotis de sangre periférico yace en la identificación de los pacientes con pseudotrombocitopenia la cual se debe a la agregación plaquetaria en la presencia del anticoagulante EDTA. El examen de aspirado de medula ósea se considera apropiado para establecer el diagnostico en pacientes mayores de 60 años y en aquellos considerados para tratamiento a base de esplenectomía. [4]

La presentación clínica difiere en la población pediátrica y en los adultos. En los pacientes pediátricos la PTI es generalmente un trastorno agudo, autolimitado de resolución espontánea. En la población adulta es típicamente una enfermedad crónica con un inicio insidioso. Se calcula que en la población adulta solo el 5% de los pacientes presentan una remisión espontánea [5].

El cuadro clínico habitual es la presencia de púrpura trombocitopénica. Las manifestaciones más comunes en este síndrome son las petequias en piel y mucosas, epistaxis y gingivorragias. La hematuria, hemorragia de tubo digestivo o del sistema nervioso central son menos frecuentes pero representan una importante morbilidad para el paciente [1]. Cuando las cuentas plaquetarias son lo suficientemente bajas, los pacientes están en riesgo de presentar sangrado clínicamente importante. Se estima que con cuentas plaquetarias entre 10,000 y 30,000 mil/uL se presentan petequias y equimosis de manera espontánea. Los sangrados graves como los de SNC ocurren con cuentas < 10,000. La causa principal de mortalidad en pacientes con PTI es la hemorragia del sistema nervioso central [5].

#### **Opciones Terapéuticas Iniciales.**

La necesidad de tratamiento en esta entidad varía de paciente a paciente y los factores que dictan su necesidad generalmente son los síntomas, las cuentas plaquetarias así como la necesidad de practicar intervenciones médicas o quirúrgicas. En un estudio reciente, la mitad de los pacientes adultos que fueron diagnosticados con PTI tuvieron cifras iniciales <10,000 mil/uL [6]. Estos niveles de plaquetas se asocian a un mayor riesgo de hemorragia por lo que el tratamiento es una preocupación desde el momento del diagnóstico. El panel de expertos de la Sociedad Americana de Hematología [5] y la Sociedad Británica de Hematología [7] en sus respectivas publicaciones coinciden en la recomendación general de que los pacientes con cuentas plaquetarias mayores de 30,000 mil/uL no requieren tratamiento a menos de que existan síntomas. Portielje y colaboradores [8] en un estudio de seguimiento de una cohorte de 152 pacientes con PTI determinaron que aquellos pacientes con cifras >30,000 mil/uL con tratamiento tuvieron

una mortalidad solo ligeramente mayor a la de la población general. Este estudio apoya la postura de la Sociedad Británica de iniciar tratamiento únicamente cuando este es absolutamente requerido, así disminuyendo el riesgo que conlleva la inmunosupresión en estos enfermos [7].

Existen circunstancias en las cuales el tratamiento se debe iniciar aun con cuentas plaquetarias mayores de 30,000 mil/uL; este es el caso de los enfermos con sangrado interno importante. En la situación de sangrado que ponga en riesgo la vida no importa la cuenta plaquetaria. En los casos de procedimientos programados existen asimismo las siguientes recomendaciones [7]; extracciones dentales: igual o mayor 30,000 mil/uL, cirugía menor: igual o mayor 50,000 mil/uL y cirugía mayor: igual o mayor 80,000 Mil/uL.

Los glucocorticoides han sido el tratamiento estándar inicial para los adultos con trombocitopenia moderada a severa así como los pacientes sintomáticos desde su introducción en 1950 [4]. La respuesta a este tratamiento varía entre 50-75% y la mayoría de las respuestas ocurren dentro de las primeras 3 semanas de tratamiento. La dosis usual de prednisona es de 1.0-1.5 mg/kg/día por vía oral [2]. Aunque frecuentemente se ha sugerido que las dosis más altas de esteroides inducen una respuesta más rápida al tratamiento, existen estudios que revelan resultados similares entre regímenes de dosis bajas de prednisona versus dosis mayores (0.5 mg/kg vs. 1.5 mg/kg). Un estudio aleatorizado pequeño comparó el tratamiento con esteroides versus IgIV versus ambos tratamientos sin lograr demostrar diferencias en la eficacia de estos regímenes [4].

La respuesta a los esteroides por vía oral llega a ser de hasta el 75%, tomando en cuenta que las definiciones de respuesta a tratamiento son variables en la literatura

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

6

mundial. Generalmente las respuestas se presentan entre 2 a 4 semanas después de haber iniciado el tratamiento [7]. No existe consenso en cuanto a la duración apropiada del tratamiento con esteroides, sin embargo en general se recomienda intentar alcanzar cifras normales y posteriormente iniciar un descenso gradual hasta suspender. Aquellos pacientes que no logran un aumento significativo en las cifras de plaquetas después de cuatro semanas de tratamiento se recomienda suspender el tratamiento con esteroides. La recaída es lo mas frecuente una vez que se inicia el descenso en la dosis de esteroides y en el mejor de los casos solo el 30% tienen una respuesta sostenida después de retirar este tratamiento [2]. Los enfermos que fallan al tratamiento con esteroides actualmente se consideran candidatos a tratamiento con esplenectomía.

En los casos de síntomas graves como los neurológicos, sangrado interno grave o cirugía urgente se recomienda tratamiento con metilprednisolona (30 mg/kg/día durante dos a tres días). A este régimen se puede añadir inmunoglobulina y una infusión de plaquetas dos a tres veces la normalmente administrada. El uso de inmunoglobulina tiene éxito en el 75% de los casos, sin embargo su efecto es generalmente transitorio ( 3 a 4 semanas) por lo cual se utiliza únicamente en estos casos urgentes. Se debe considerar también el tratamiento anti-fibrinolítico con ácido aminocaproico así como factor VIIa recombinante. En los casos de sangrado grave persistente se han utilizado dosis de inmunoglobulina mas altas hasta por cinco días así como infusiones continuas de plaquetas 1 U/hr [4].

#### **Resultados de la Esplenectomía:**

La esplenectomía se ha considerado como el primer tratamiento efectivo para la PTI y ha estado en uso desde antes de la introducción de los esteroides. Las

indicaciones habituales para llevar a cabo dicho tratamiento son: a) la trombocitopenia con manifestaciones hemorrágicas pese al tratamiento medico; b) resistencia o recaída temprana después de tratamiento adecuado; c) necesidad de administrar dosis altas de esteroides; d) cuenta plaquetaria <10,000 con o sin hemorragia; y e) contraindicaciones para los fármacos de tratamiento [7]. Muchos especialistas recomiendan este tratamiento especialmente cuando el paciente es dependiente de esteroides.

Al momento de la publicación de la guía de la American Society of Hematology en 1996 se conocían 36 estudios sobre el tratamiento de la PTL con esplenectomía [4]. Todos estos estudios eran series de casos y los criterios utilizados así como las poblaciones eran muy variables. De acuerdo a al análisis de aquellos estudios se estimo que cerca del 66% de los pacientes presentaban una respuesta favorable sostenida y no requerían tratamiento adicional. La mayoría de las recaídas se documentaban a los 6 meses del tratamiento quirúrgico y el 80% de las respuestas favorables ocurrían antes de los 10 días [9].

Años antes de la publicación de aquellos lineamientos, en 1984 Pizzuto y Ambriz [10] habían publicado la experiencia Latinoamericana en el tratamiento de la PTL. Su estudio incluyo 934 pacientes y se realizo en 10 hospitales diferentes, incluyendo un grupo de 225 pacientes del CMN del IMSS en la Ciudad de México, 107 pacientes del IMSS, Guadalajara, y 65 pacientes de la SSA en la Ciudad de México y 51 pacientes del IMSS en Monterrey (47.96% de los pacientes fueron tratados en la Republica Mexicana). En este estudio se realizaron 399 esplenectomías, principalmente en pacientes con falla a tratamiento con esteroides e inmunosupresores. Este grupo reporto respuestas completas prolongadas (plaquetas normales 6 meses después de la discontinuación de todo tratamiento) en el 65% de sus pacientes. Cabe destacar que en

el estudio no se encontró una asociación negativa entre el intervalo entre el diagnóstico y la esplenectomía y la respuesta favorable al procedimiento. Los hallazgos de este estudio retrospectivo son similares a los datos reportados por otros autores en la literatura; principalmente la superioridad de la esplenectomía en comparación con otras formas de tratamiento.

Recientemente Portielje y colaboradores [8] reportaron un estudio de morbilidad y mortalidad en la población Holandesa. En este estudio retrospectivo que incluyo 152 pacientes, la esplenectomía fue claramente el tratamiento mas efectivo y contribuyo a la mitad de las respuestas en esa cohorte. A los 2 años, el 75% de los pacientes que habían sido llevados a esplenectomía habían alcanzado una respuesta parcial o completa. Después de tomar en cuenta las recaídas durante el seguimiento, el 66% de los pacientes se habían beneficiado del procedimiento.

La experiencia parcial de la esplenectomía laparoscópica en pacientes adultos con PTI en el INNSZ fue publicada en 1998 por el Dr. Miguel F. Herrera. En esta serie se describieron 22 pacientes con PTI operados en el periodo entre 1994 y 1997. Se utilizaron los siguientes criterios: respuesta completa (RC)= plaquetas > 150 mil/uL durante al menos 2 meses después de la cirugía sin tratamiento alguno; respuesta parcial (RP)= cuenta de plaquetas >50 mil/uL sin tratamiento alguno; o bien RC seguida de recaída. Falta de respuesta (FR) = plaquetas siempre < 50 mil/uL [11] La indicación quirúrgica en 14 pacientes (64%) fue por ser considerados refractarios a esteroides y en 8 (36%) por su dependencia a esteroides. De acuerdo a los criterios previos, 13 pacientes (59%) presentaron remisión completa, seis (27%) presentaron remisión parcial y tres (14%) falla al tratamiento.

TIPS CON  
FALLA DE ORIGEN

9

A pesar del riesgo teórico de infecciones graves por microorganismos encapsulados existen estudios que han observado una incidencia muy baja de este evento. En el estudio Holandés previamente mencionado, se observaron 2 infecciones fulminantes por *S. pneumoniae* en el grupo de 152 pacientes. En otro estudio se reportaron 2 eventos de sepsis relacionados a *S. pneumoniae* en una cohorte de 133 pacientes esplenectomizados observados durante un promedio de 8 años [8].

La vacunación contra neumococo ha resultado ser una intervención preventiva con gran aplicación y potencial para disminuir la mortalidad en la población llevada a esplenectomía. La recomendación actual es la de vacunar a los pacientes programados para esplenectomía lo antes posible. La vacunación contra *H. influenzae* y *N. Meningitidis* también es recomendada para estos pacientes y de manera optima las tres vacunas deberán ser administradas al menos 2 semanas antes del procedimiento electivo [12]. La aplicación profiláctica de antibióticos se reserva únicamente para la población pediátrica (hasta los 5 años de edad) continuándose hasta por 1 años después de la esplenectomía. En algunos países como el Reino Unido se acostumbra continuar esta profilaxis hasta la edad adulta.

#### **Tratamientos de la PTI Refractaria.**

Actualmente se considera que aquellos pacientes que han fallado al tratamiento con esteroides son candidatos a esplenectomía. Como se ha mencionado previamente la mayoría de los pacientes tendrán algún tipo de respuesta favorable a este tratamiento quirúrgico, sin embargo existe un subgrupo de pacientes (aproximadamente 30-40%) que tendrán requerimientos de tratamiento aun después de la esplenectomía [2].

A este subgrupo de pacientes que fallan a la terapéutica de primera y segunda línea con esteroides y esplenectomía se les considera portadores de PTI refractaria.

El manejo de estos enfermos a pesar de las opciones terapéutica modernas continua siendo un dilema. A pesar de que la mayoría de los enfermos con PTI son por lo demás sanos, siempre existe la consideración del riesgo de sangrado grave, que afortunadamente es algo no frecuente, aunque no hay estudios adecuados al respecto [13]. La tendencia actual en la PTI crónica es utilizar fármacos únicamente cuando los síntomas o las cifras plaquetarias así lo requieran. De esta manera se intenta minimizar los riesgos de los fármacos. Esta recomendación generalmente se traduce en utilizar el margen de 30,000-50,000 mil/uL como seguro [4].

Ante la falla terapéutica con esplenectomía surge siempre la duda de la posibilidad de tejido esplénico remanente o tejido esplénico accesorio. Es importante buscar los cambios en el frotis periférico que se observan habitualmente después de la esplenectomía como lo son la aparición de cuerpos de Howell-Jolly. La presencia de tejido accesorio se deberá sospechar si estos cambios no son observados. El tejido residual puede ser detectado con estudios sensibles como lo son la imagen por resonancia magnética y los estudios con gamagrafía. El tema de la segunda esplenectomía a sido abordado por diversos estudios (series de casos) [4][7]. Mediante la evidencia existente se puede sugerir que las cuentas plaquetarias aumentan en la mitad de los pacientes, sin embargo solo un 10-30% de los pacientes logran normalizar sus cifras y la respuesta a largo plazo no es común. En una serie de casos incluyendo 65 pacientes que fallaron a esplenectomía, el 12% de los pacientes fueron diagnosticados con tejido esplénico accesorio mediante gamagrafía. Hay diversos resultados en cuanto al retiro de tejido esplénico accesorio después de una primera esplenectomía. Las



respuestas reportadas en la literatura oscilan entre 27%-73% [13]. No existen estudios adecuados que demuestren que el retiro del bazo accesorio tenga impacto sobre morbilidad o mortalidad.

### **Factores Predictores de Remisión en pacientes con PTI.**

Existen múltiples estudios que han intentado responder a la pregunta de si es o no posible predeterminar una respuesta favorable al tratamiento de esplenectomía. Inicialmente algunos estudios se orientaban a explorar la asociación entre una respuesta favorable a esteroides y una remisión con la esplenectomía. Los factores mas frecuentemente asociados con una respuesta a esplenectomía han sido los siguientes: a) el sitio de secuestro plaquetario, b) la respuesta pre-quirúrgica al uso de esteroides, c) edad menor al momento de la cirugía.

Rocco MV y Stein RS en un análisis de 40 pacientes adultos con PTI, determinaron que una respuesta inicial a esteroides ( incremento en la cuenta plaquetaria a los 7-10 días de su inicio) se asociaba significativamente a una respuesta favorable a esplenectomía [14]. De los 30 pacientes con una respuesta menor o completa a esteroides, 28 (93%) respondieron a esplenectomía; de los 10 que no respondieron a esteroides solo 4 (49%) respondieron al tratamiento quirúrgico ( $p < 0.001$ ).

Otras variables fueron exploradas en el estudio Francés publicado por Fenaux P et al. en 1989 [15]. Este estudio incluyo a 181 pacientes con esplenectomía por PTI después de estudios de cinética plaquetaria con  $^{51}\text{Cr}$  o  $^{111}\text{In}$ . En este estudio el promedio de edad de los pacientes fue de 34 años (rango 4-79 años) y se logro un seguimiento de cuando menos un año en todos los pacientes. 141 pacientes (78%) lograron remisión, definida como cuenta plaquetaria mayor de 100,000 a los tres meses

de la esplenectomía. Solo 9 tuvieron una recaída. De acuerdo a los investigadores los factores asociados a una respuesta favorable a esplenectomía incluyeron cuentas plaquetarias postquirúrgicas altas, menor edad al momento de la cirugía y el secuestro esplénico como sitio de destrucción plaquetaria predominante. Sin embargo en su análisis multivariado demostraron que la cuenta plaquetaria postquirúrgica y la edad eran los únicos factores con significancia pronostica independiente. Este estudio ejemplifica la heterogeneidad de la población estudiada en los reportes de la década de los ochentas y noventas cuando era muy común que se reportaran resultados con pacientes pediátricos. También es uno de los estudios en donde se realizaron pruebas de secuestro plaquetaria para determinar el lugar predominante de destrucción plaquetaria.

Recientemente un grupo de la Clínica Mayo reporto su experiencia con el tratamiento de la PTI, incluyendo 140 pacientes adultos llevado a esplenectomía [16]. En esta población de pacientes la edad media fue de 56 (rango: 18-90 años) y la duración el intervalo promedio entre el diagnostico de PTI y la cirugía fue de 7.5 meses (rango) 0-26 meses). El seguimiento de sus pacientes fue de un promedio de 37.5 meses (rango 1-183 meses). En este estudio se analizaron algunas de las variables asociadas a una respuesta favorable a la esplenectomía. En el análisis univariado los pacientes que experimentaron una respuesta completa o parcial a esplenectomía eran significativamente mas jóvenes (media de la edad: 51 vs. 53,  $p < 0.001$ ), era mas probable que hubieran respondido al tratamiento inicial con esteroides (respuesta parcial y completa de 91% vs. 76% , $p = 0.03$ ), tenían una cuenta plaquetaria mayor al momento de la esplenectomía (59,000 vs. 27,000,  $p = 0.008$ ), tenían un peso del tejido esplénico mas alto (215 gramos vs. 139 gramos,  $p = 0.053$ ), y tenían cuentas plaquetarias pico postquirúrgicas mas altas ( 385,000 vs. 135,000,  $p < 0.001$ ). No encontraron correlación entre

la respuesta a la esplenectomía y el sexo, presencia o ausencia de anticuerpos plaquetarios o el momento de la esplenectomía. De acuerdo a su modelo de regresión logística únicamente menor edad y cuentas plaquetarias mas altas en el periodo post-esplenectomía fueron predictivas de respuesta favorable a esplenectomía. En este estudio no se realizaron pruebas de cinética de secuestro plaquetario. Los autores argumentaron que son pocos los pacientes que únicamente tienen secuestro hepático y aun en aquellos con secuestro hepático y esplénico existe respuesta a la esplenectomía [16].

Los resultados de los estudios antes mencionados y muchos otros mas en ocasiones son contradictorios y generalmente utilizan diferentes definiciones operativas para sus variables lo cual dificulta la comparación de sus resultados. Los trabajos mas contundentes hasta la fecha son aquellos realizados con plaquetas autólogas marcadas con indio. Najean y colaboradores [7] en su trabajo con 528 pacientes determinaron que cuando el sitio de destrucción plaquetaria era esplénico hasta el 91% de los pacientes mayores de 30 años respondían a la esplenectomía. Sin embargo cuando el sitio de destrucción era hepático o mixto (hepático y esplénico) el 92% de los pacientes no presentaban respuesta a la esplenectomía o tenían respuestas parciales. Este estudio parece apoyar el uso del indio como predictor de respuesta a esplenectomía y actualmente su uso se recomienda en los centros que este disponible.

**Justificación.**

La esplenectomía como tratamiento para la PTI fue propuesta inicialmente en 1916 después de las primeras experiencias positivas con este método de tratamiento en pacientes con anemia hemolítica en algunos pacientes [16]. Desde esa época la esplenectomía fue el tratamiento de elección ante la falta de opciones farmacológicas. No fue hasta la década de los 1950 que surgió otra opción válida con la introducción de los corticoesteroides en la práctica clínica. A medida que han surgido otras modalidades de tratamiento y que se ha logrado una mejor comprensión de los eventos fisiopatológicos se han hecho diversos estudios para intentar identificar factores preoperatorios y postoperatorios predictores de una respuesta favorable al tratamiento con esplenectomía. Los resultados de estos estudios han sido mixtos y en ocasiones contradictorios. Algunos estudios han mezclado a la población pediátrica con la adulta, habiendo diferencias importantes en cuanto al comportamiento fisiopatológico en ambos grupos.

El presente estudio retrospectivo analiza la eficacia de los dos principales tratamientos de la PTI, los corticoesteroides y la esplenectomía, en la población del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se exploró también la presencia de factores predictores de respuesta favorable a la esplenectomía.

**Preguntas de Investigación:**

1. Existen variables predictivas de respuesta favorable a la esplenectomía en pacientes adultos como tratamiento para PTI?

**Objetivos:**

1. Determinar las características epidemiológicas de la población de pacientes con PTI llevada a esplenectomía como tratamiento en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubiran".
2. Determinar la asociación de factores prequirúrgicos y una respuesta favorable al tratamiento con esplenectomía.
3. Determinar la asociación de factores postquirúrgicos y una respuesta favorable al tratamiento con esplenectomía.
4. Determinar la respuesta completa y parcial, así como las recaídas de los pacientes llevados a esplenectomía con diagnóstico de PTI.

**Hipótesis Nula:**

1. No existen variables prequirúrgicas predictoras de respuesta completa a esplenectomía como tratamiento para PTI.
2. No existen variables postquirúrgicas predictoras de respuesta completa a esplenectomía como tratamiento para PTI:

**Hipótesis Alterna:**

1. Existe una asociación entre menor edad al momento del tratamiento con esplenectomía y la respuesta favorable a dicho tratamiento.
2. Existe una asociación entre la cuenta plaquetaria máxima postesplenectomía y una respuesta favorable a dicho tratamiento.
3. Existe una asociación entre mayor cuenta plaquetaria preesplenectomía y una respuesta favorable a dicho tratamiento.

4. La respuesta al tratamiento con esteroides es un factor predictivo de respuesta a esplenectomía.

### **Pacientes y Métodos:**

#### **Población.**

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en la Ciudad de México. Se incluyeron aquellos pacientes adultos con expediente en este Instituto sometidos a esplenectomía con técnica laparoscópica, abierta y aquellos convertidos a técnica abierta como tratamiento para PTI en el periodo comprendido entre el 11 de noviembre de 1994 y el 21 de junio del 2002. Se utilizó la base de datos disponible en el departamento de Cirugía de este Instituto. Todos los datos fueron recabados del expediente clínico.

#### **Definiciones Operacionales.**

El diagnóstico de PTI se definió en base a criterios previamente aceptados; la presencia de trombocitopenía aislada en un paciente sin condiciones clínicas asociadas aparentes o factores que pudieran ocasionar trombocitopenía, incluyendo infección por VIH, lupus eritematoso generalizado, trastornos linfoproliferativos, mielodisplasia así como fármacos [8]. La respuesta al tratamiento con esteroides se define de la siguiente manera: respuesta completa, plaquetas  $>150,000/l$  durante  $\geq 4$  semanas; respuesta parcial, plaquetas  $\geq 50-150,000/l$  durante  $\geq 4$  semanas; respuesta transitoria, como la respuesta parcial o completa con duración  $< 4$  semanas; y, sin respuesta, plaquetas

<50,000/l después de 6 semanas de tratamiento. La respuesta a esteroides engloba esteroides por vía oral y dosis altas de esteroides vía endovenosa.

Para determinar la respuesta al tratamiento con esplenectomía se utilizaron definiciones similares: respuesta completa (RC), plaquetas >150,000/l durante al menos 2 meses después de la intervención y sin tratamiento médico; respuesta parcial (RP), plaquetas  $\geq$ 50,000 durante  $\geq$ 2 meses sin tratamiento médico; respuesta al mantenimiento como cuentas plaquetarias  $\geq$  50,000/l durante tratamiento médico; y , sin respuesta aquellos pacientes que no lograron en ningún momento plaquetas  $\geq$  50,000/l después de la esplenectomía con o sin tratamiento médico. La recaída después de una remisión parcial o completa se define como un decremento en las cifras plaquetaria hasta < 50,000. Los pacientes en mantenimiento no pueden recaer ya que estrictamente no logran una remisión verdadera libre de fármacos. El termino respuesta global incluye pacientes con respuesta completa y parcial.

El periodo prequirúrgico se definirá como todos los eventos antes de la esplenectomía. Se definirá como periodo postquirúrgico todos los eventos que ocurran después de la esplenectomía. Al tejido esplénico adicional al bazo detectado durante el acto quirúrgico o posteriormente mediante gamagrafía se designará como tejido esplénico. Se documentó la presencia o ausencia de esplenomegalia en los pacientes en quienes se había realizado un ultrasonido prequirúrgico.

#### **Criterios de Exclusión.**

Se excluyeron pacientes con diagnóstico de infección como causa de trombocitopenia (incluyendo HIV, Epstein-Barr, toxoplasmosis, hepatitis etc.), aquellos

con historia de uso de fármacos condicionantes de trombocitopenia en los cuales la relación causal haya sido confirmada después de la suspensión del fármaco. Se excluyeron aquellos pacientes con seguimiento en la consulta externa del INNSZ de menos de 12 meses después de la esplenectomía. Aquellos pacientes con información insuficiente en el expediente clínico también serán excluidos.

**Seguimiento.**

La información se recabo del expediente clínico. La historia clínica formulada durante el ingreso para esplenectomía fue el origen de los datos históricos presplenectomía. Para cada paciente el periodo de observación inició el día de la esplenectomía y terminara el día de la revisión de su expediente o antes si se presenta la muerte debido a cualquier causa. El tiempo de seguimiento mínimo fue de 12 meses. No se incluyeron pacientes sometidos a esplenectomía después del 21 de junio del 2002. Se recabaron datos en relación a edad, sexo, fecha de diagnostico de PTI, cuenta plaquetaria al momento de la esplenectomía, estatus de inmunización, respuesta completa o parcial al tratamiento y recaídas. Se calculó un índice de comorbilidad de acuerdo a las enfermedades crónicas y edad. A cada paciente se le asigno una calificación de 0 a 5. Este índice de comorbilidad ha sido utilizado en publicaciones previas [17]. Este índice se le asigna una puntuación a cada enfermedad crónica así como un punto mas por cada década por arriba de los 40 años a cada paciente. En este estudio se le designó como índice de Charlson.



### **Análisis Estadístico:**

Para todas las variables se realizó estadística descriptiva. Se utilizó la prueba exacta de Fisher para la comparación entre variables nominales y la prueba de Wilcoxon para variables continuas. Las pruebas estadísticas fueron de dos colas. Se realizó el análisis multivariado mediante el método de regresión logística binaria. Se consideró como significativa una  $p < 0.05$ . Las pruebas estadísticas se llevaron a cabo utilizando el programa Microsoft Excel® y el paquete estadístico SPSS®.

### **Resultados.**

La base de datos del departamento de cirugía contenía la información de 96 pacientes llevados a esplenectomía por diversas condiciones médicas durante el periodo de estudio. Cuarenta y un pacientes cumplieron con todos los criterios de inclusión y fueron incluidos en el análisis final. Nueve pacientes con diagnóstico de PTI fueron excluidos por no cumplir con el criterio de seguimiento mínimo. Dieciséis pacientes de la base de datos fueron excluidos por tener el diagnóstico de anemia hemolítica asociada a púrpura trombocitopénica. Por otra parte nueve pacientes con diagnóstico inicial de PTI subsecuentemente fueron excluidos por el diagnóstico de trombocitopenia asociada a lupus eritematoso generalizado. Finalmente nueve pacientes fueron llevados a esplenectomía por fiebre en estudio y otros nueve, incluyendo tres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana fueron excluidos.

La edad media al momento del diagnóstico para el grupo de cuarenta y un pacientes fue de 39 años (rango: 15-74, IC95% 34.2-44.1). De los cuarenta y un pacientes, veintiocho (68.3%) fueron del género femenino y trece (31.7%) del género masculino

(grafico 1). Las edades promedio al diagnostico fueron de 41 y 38 años respectivamente. No hubo diferencia significativa con respecto a la edad en estos dos grupos ( $p=0.66$ ). El seguimiento promedio de la cohorte fue de 48.2 meses después de la esplenectomía (rango: 12-104, IC95% 40.6-56.1) (ver tabla 1).

#### **Variables presplenectomía.**

El intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento (esplenectomía) promedio fue de 23.2 meses (rango: 1-122, IC95% 13.2-33.1). Siete pacientes tuvieron esplenomegalia. Catorce pacientes (34.1%) tenían por lo menos una comorbilidad (grafico 2). La mas frecuente fue diabetes mellitus, con nueve pacientes. El índice de Charlson para comorbilidades fue de 0 en veintiséis pacientes (63.4%). Siete pacientes (17.1%) tuvieron un índice de 1 y ocho pacientes (19.5%) tuvieron un índice de 2 o mas. No hubo diferencia significativa entre hombres y mujeres en cuanto a las comorbilidades o índice de Charlson. Asimismo catorce pacientes tenían obesidad (índice de masa corporal  $> 30$ ) (grafico 3). Treinta y ocho pacientes (92.7%) tuvieron síntomas de síndrome hemorragiparo en algún momento de su evolución antes de la cirugía y la cuenta plaquetaria promedio al momento del diagnostico fueron de 25.5 mil/uL (rango:1-87, IC95% 18.1-32.8) (grafico 4). La plaquetopenia al momento del diagnostico se clasifico como grave ( $<30,000$  mil/uL) en el 63% de los sujetos (grafico 5). La mayoría de los pacientes, es decir treinta y nueve (95.1%) recibieron tratamiento con corticoesteroides (menos de 1.5 mg/kg de prednisona) antes de la esplenectomía y veinte (48.8%) recibieron dosis altas o bolos de corticoesteroides ( $> 1.5$  mg/kg/día de prednisona)(grafico 6 y 7). Doce pacientes recibieron un solo bolo y once recibieron mas

de uno. La respuesta global (incluye respuesta completa y parcial) al tratamiento con esteroides se documento en 14 pacientes (35.9%).

Quince pacientes (36.6%) recibieron una segunda forma de tratamiento antes de la esplenectomía. El tratamiento secundario mas frecuente fue el danazol (siete pacientes). Cuatro pacientes recibieron 6-mercaptopurina. Solo cuatro pacientes (26.7%) cumplieron criterios de respuesta a este tipo de tratamientos. Cuatro pacientes en este grupo de quince recibieron un tratamiento de tercera línea; un paciente recibió ciclofosfamida, otro recibió rhogam y dos 6-mercaptopurina. Ningún paciente respondió a estos tratamientos.

Al momento de la esplenectomía la cuenta plaquetaria promedio era de 67.1 mil/uL (rango: 4-246, IC95% 47.3-87). La cuenta plaquetaria al momento del diagnostico fue significativamente menor que al momento del tratamiento quirúrgico (25.5 mil/uL vs. 67.1 mil/uL,  $p= 0.0002$ ) (ver tabla 1 y 2).

#### **Técnica Quirúrgica y Complicaciones.**

Treinta y siete pacientes (90%) fueron operados por técnica laparoscópica (grafico 8). Dos pacientes fueron operados por técnica abierta y otros dos se iniciaron con técnica laparoscópica y fueron convertidos a técnica abierta. Se documentaron 8 complicaciones en 41 intervenciones. Seis pacientes presentaron hemorragia en el lecho quirúrgico que fue controlada adecuadamente. Dos pacientes tuvieron infecciones en la herida quirúrgica. Un sujeto presento una complicación pulmonar diagnosticada como tromboembolia pulmonar. No hubo muertes atribuibles a complicaciones quirúrgicas en este grupo de pacientes.

### Respuesta a la Esplenectomía.

La respuesta global a la esplenectomía fue de 90.2%. Treinta y cuatro pacientes (82.9%) tuvieron una respuesta completa y tres pacientes (7.3%) presentaron una respuesta parcial (grafico 9). Un paciente (2.4%) fallo completamente al tratamiento y se mantuvo sin respuesta durante el periodo de observación. Tres pacientes (7.3%) requirieron tratamiento farmacológico durante el periodo de observación para mantener sus cifras plaquetarias igual o mayores a 50 mil/uL y fueron clasificados como en mantenimiento.

El tiempo promedio para lograr una respuesta completa fue de 9.7 meses (rango: 2-51, IC95% 4.6-14.8). No existió diferencia significativa en el tiempo a respuesta completa entre hombres y mujeres ( $p= 0.85$ ). Cuatro pacientes (10.8%) presentaron recaída después de una respuesta completa o parcial. Tres después de respuesta completa y uno después de respuesta parcial. El tiempo promedio a recaída fue de 11 meses (rango: 3-21, IC95% 2.3-19.7).

Se detecto tejido esplénico accesorio durante el transoperatorio en tres pacientes (7.3%) y fue extirpado en el mismo acto. En el periodo postesplenectomía se realizaron gammagramas esplénicos en búsqueda de tejido accesorio en dieciséis pacientes (16/41=39%), detectándose positividad en cinco estudios (5/16=31.2%). Los pacientes a quienes se les realizo un gammagrama esplénico habían tardado mas en lograr una respuesta completa (23.7 vs. 4.6 meses,  $p= 0.01$ ). De los cinco pacientes con gammagrama positivo, tres fueron llevados a una segunda esplenectomía (ninguno había respondido a tratamientos previos). En los tres casos se retiro tejido accesorio. Solo uno de estos pacientes logro posteriormente una remisión completa. Los otros dos pacientes se clasificaron como en recaída y dependiente de medicamentos respectivamente en la

ultima fecha de seguimiento. Los dos pacientes con gamagramas positivos que no fueron llevados a una segunda esplenectomía habían logrado respuesta completa y parcial respectivamente.

#### **Tratamiento de la Recaída Postesplenectomía.**

Cuatro pacientes recayeron después de la esplenectomía. El tiempo promedio a recaída fue de 11 meses (rango: 3-21 IC95% 2.27-19.7). Los cuatro pacientes que presentaron recaída recibieron tratamiento a base de corticoesteroides; dos de ellos en combinación con otros fármacos. Los dos pacientes que recibieron esteroides sin otros fármacos, respondieron a esta maniobra terapéutica. Solo uno de estos pacientes logro una remisión completa en la ultima revisión de seguimiento. Los otros tres pacientes se catalogaron como en recaída dependiente de fármacos.

#### **Determinación de Factores Pronósticos de Respuesta a Esplenectomía.**

En el análisis univariado se compararon las características de los pacientes en el grupo de respuesta completa contra el grupo de respuesta parcial, mantenimiento y sin respuesta. En el grupo con respuesta a esplenectomía hubo una tendencia a tener una respuesta favorable al tratamiento con esteroides (14/20=70% vs. 0/7=0%). Esta diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.0039$ ). La cuenta plaquetaria al momento del ingreso para realizar la esplenectomía fue significativamente menor (promedio 19.4 mil/uL vs. 77 mil/uL) en el grupo sin respuesta a la cirugía ( $p=0.004$ ). Por otro lado no hubo diferencia significativa entre la edad al diagnostico, la cifra plaquetaria al diagnostico o al momento del egreso postesplenectomía, el intervalo entre diagnostico y tratamiento, peso esplénico o resultado de gamagrama esplénico entre

ambos grupos. En total se analizaron quince variables nominales y ocho continuas de las cuales solo dos, ya mencionadas tuvieron significancia estadística (ver tablas 4 y 5).

Se aplicó un modelo de regresión logística utilizando las variables que alcanzaron significancia estadística. Solo la cifra plaquetaria al momento del ingreso para esplenectomía ( $p= 0.034$ , riesgo relativo= 1.213, IC95% 1.015-1.45) fue un factor pronostico independiente para el desenlace de respuesta completa a esplenectomía. Ninguna de las variables pre o postoperatorias fueron predictivas de recaída postesplenectomía.

**Discusión.**

La púrpura trombocitopénica idiopática continua siendo una de las indicaciones mas frecuentes para realizar una esplenectomía. Este estudio representa la experiencia con este método de tratamiento en una institución de tercer nivel de atención medica en México. La edad media en estos pacientes tiende a ser mayor a la publicada en otros estudios internacionales principalmente porque el INCMNSZ es un centro de referencia para pacientes adultos y en su mayoría los enfermos en este estudio eran mayores de edad.

La gran mayoría de los pacientes recibieron esteroides como tratamiento de primer línea antes de la esplenectomía. Este tratamiento continua siendo el primer recurso utilizado y aun en las publicaciones mas recientes sigue siendo altamente recomendado. La baja proporción de respuesta a esteroides (15/41=34.1%) en comparación con otros estudios (respuestas en promedio >70%) puede atribuirse a la definición estricta de respuesta utilizada en este estudio. Debemos hacer notar que no tomamos en cuenta respuesta parciales o transitorias a esteroides lo cual seguramente hubiera aumentado la proporción de respuesta a este tratamiento. En este estudio no analizamos las infecciones asociadas al uso de esteroides. Es importante mencionar que los tratamientos de segunda y tercera línea después de los esteroides fueron de poca utilidad brindando respuestas <10%. Esto apoya el recurso de esplenectomía en pacientes que recaen o son dependientes de esteroides.

Por otro lado la respuesta completa a esplenectomía ocurrió en el 82.9% de los pacientes. Solo un paciente fallo completamente al tratamiento ya que no presento respuesta completa, parcial y falla a los fármacos de mantenimiento presentando cifras plaquetarias persistentemente bajas. Esta proporción de respuesta es similar a la

reportada recientemente por el grupo de la Clínica Mayo (76%) [16] y a otras en la literatura medica.

Solo se documentaron cuatro recaídas durante el periodo de observación. Las recaídas se presentaron todas dentro del año después de la operación. Esta observación se repite en otras series de la literatura. Aunque el periodo de observación promedio fue de 4 años y el mínimo era de 1 año, la naturaleza retrospectiva de este estudio limita la validez de tan baja tasa de recaídas. Es probable, sin embargo dada la atención medica que requieren estos pacientes que algunos de los pacientes que hubieran recaído hubieran buscado tratamiento en esta misma institución.

Durante el transoperatorio se detecto tejido esplénico accesorio en tres pacientes (7.3%). El tejido accesorio o "bazo accesorio" ha sido reportado hasta en el 29% de los pacientes en algunas series [18]. Esta diferencia puede ser debida también a la inclusión de pacientes pediátricos en otras series. Se cree que en esta población el tejido accesorio es mas frecuente. En el periodo postoperatorio se realizaron gamagramas esplénicos en busca de tejido accesorio en dieciséis pacientes. Este estudio fue positivo en cinco pacientes (31.3%). El resultado llevo a tres pacientes a esplenectomía y solo uno logro una remisión completa posteriormente. En general, los gamagramas se realizaron en pacientes quienes tardaron mas de lo habitual en presentar una respuesta a la esplenectomía. La conducta de realizar estudios de este índole en pacientes con respuesta no satisfactoria a esplenectomía es la actualmente recomendada por las Sociedades Americanas y Británicas de Hematología [4][7].

En el análisis univariado solo la respuesta a esteroides y una mayor cifra plaquetaria fueron significativamente diferentes en el grupo con respuesta completa a esplenectomía. El análisis de regresión logística solo las cifra mas alta de plaquetas al



momento del ingreso para esplenectomía tuvo una significancia marginal. La falta de predictores de una respuesta favorable a esplenectomía ha sido un tema central de debate en el estudio de pacientes con PTI [19]. Las variables significativas en nuestro estudio han sido reportadas previamente. En esta serie de pacientes no encontramos que hubiera diferencias importantes en la edad de los pacientes en los grupos de estudio. Las variables más comúnmente relacionadas a una buena respuesta son la edad (pacientes más jóvenes), la respuesta favorable a esteroides así como las cifras plaquetarias más elevadas en el periodo postoperatorio [15]. Sin embargo muchos estudios difieren entre sí en cuanto a sus resultados [20]. La postura actual ante estas discrepancias es que la PTI es una mezcla de condiciones clínicas con una presentación similar; los diferentes factores involucrados es su fisiopatología pueden explicar las diferentes observaciones en los estudios de predictores de respuesta a tratamiento.

El manejo de pacientes en recaída después de la esplenectomía es una tarea difícil. Existen pocos estudios que analicen a este grupo de pacientes. Caulier y cols. [21] estudiaron a 53 pacientes en esta situación. Los resultados con diferentes esquemas a base de esteroides, danazol e inmunosupresores son variados, pero la mayoría logran al menos una respuesta transitoria. Los esteroides en el periodo de recaída tienen un papel importante ya que la mayoría de los pacientes responden. Nuestra cohorte incluye muy pocos pacientes en recaída por lo que no podemos hacer un análisis adecuado. Sin embargo la respuesta a esteroides en ellos fue favorable. Existe evidencia [8] de que los pacientes con enfermedad refractaria tienen un riesgo mayor de mortalidad en comparación con el resto de la población. Este riesgo elevado se debe a una mayor frecuencia de sangrado e infecciones

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**Conclusiones.**

El porcentaje de respuesta completa y global a la esplenectomía en esta cohorte es similar a la reportada en la literatura médica. La esplenectomía tiene el potencial de brindar control adecuado de la PTI en la mayoría de los pacientes. La tasa de recaídas es realmente baja. No encontramos variables confiables para predecir la respuesta a este tipo de tratamiento. Sin embargo, la respuesta favorable a esteroides en el periodo preoperatorio puede ser útil para discutir las posibilidades o tendencias con nuestros pacientes.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**ANEXOS**

TÍTOS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 1.

## Características Generales de la Población.

	Media, DE*
Edad al Diagnóstico	39.1+/-16
Edad al Momento de Tratamiento	40.9+/-16
Plaquetas al Diagnóstico	25.5+/-24
Plaquetas al Momento de Tratamiento	67.1+/-65
Plaquetas al Egreso	173.8+/-138
Seguimiento (meses)	48.3+/-25
Intervalo diagnóstico y Tratamiento (meses)	23.2+/-33
Peso Tejido Esplénico (gramos)	123.7+/-65

\*DE: Desviación estándar

TABLA 2.

## Características Generales de la Población.

	Proporciones (%)
<b>Genero</b>	
Masculino	13 (31.7%)
Femenino	28 (68.3%)
Presencia de Comorbilidades	14 (34.1%)
Obesidad	14 (34.1%)
<b>Plaquetopenia al Diagnóstico</b>	
Moderada	15 (36.6%)
Severa (<30,000 mil/uL)	26 (63.4%)
Anemia	8 (19.5%)
Síndrome Hemorragiparo	38 (92.7%)
Transfusión de Plaquetas**	7 (17.1%)
Tratamiento con Bolos de Esteroides	20 (48.8%)
<b>Plaquetopenia al Momento de Cirugía</b>	
Moderada	16 (39%)
Severa	25 (61%)
Gamagrama Esplénico	16 (39%)

\*\* Previo a Esplenectomía

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TABLA 3.****Diferencias entre Medias.**

Variable	Con Respuesta	Sin Respuesta	Valor de <i>p</i>
	N= 41	N= 7	
Edad al Diagnóstico	39.5	37.4	0.740
Edad momento de esplenectomía	41.4	38.4	0.630
Plaquetas al Diagnóstico	24.4	30.6	0.400
Plaquetas momento esplenectomía	77.0	19.4	0.004
Plaquetas al Egreso	180.6	140.7	0.600
Seguimiento (meses)	48.2	49	0.980
Intervalo Diagnóstico y Tratamiento (meses)	25.4	12.6	0.580
Peso tejido esplénico (gramos)*	129.7	95.5	0.240

\* Información no disponible en todos los casos.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TABLA 4.

## Diferencias entre Proporciones.

Variable	Con Respuesta N= 34	Sin Respuesta N= 7	Valor de <i>p</i>
Edad	8/26	2/5	0.556
Genero (M/F)	11/23	2/5	0.611
Obesidad (S/N)	12/22	2/5	0.551
Respuesta Esteroides (S/N)	14/20	0/7	0.039
Esplenomegalia (S/N)	7/27	0/7	0.239
Transfusiones de plaquetas (S/N)	5/29	2/5	0.342
Plaquetopenia* (S/M)	22/12	4/3	0.510
Plaquetopenia** (S/M)	11/23	5/2	0.068
Anemia (S/N)	7/27	1/6	0.584
Tabaquismo (S/N)	13/21	3/4	0.569
Enfermedad Comorbida (S/N)	13/21	1/6	0.389
Hemorragia (S/N)	32/2	6/1	0.439
Bolos Esteroides (S/N)	16/18	4/3	0.471
Gamagrama (P/N)	3/6	2/5	0.635
Bazo Accesorio (S/N)	5/29	1/6	0.732

Edad= > 50 años o < 50 años, S/N= Si/No, Genero (M/F= masculino/femenino), Plaquetopenia (S/M= severa/moderada), Gamagrama (P/N= positivo/negativo).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Grafico 1.

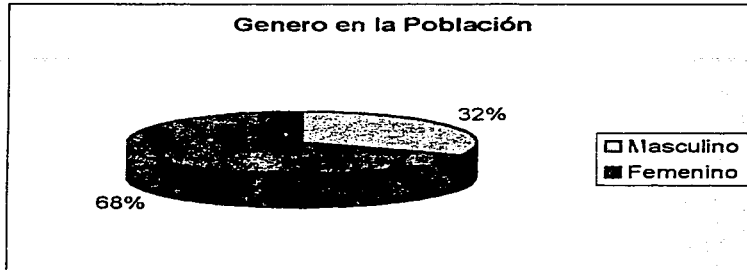


Grafico 2.

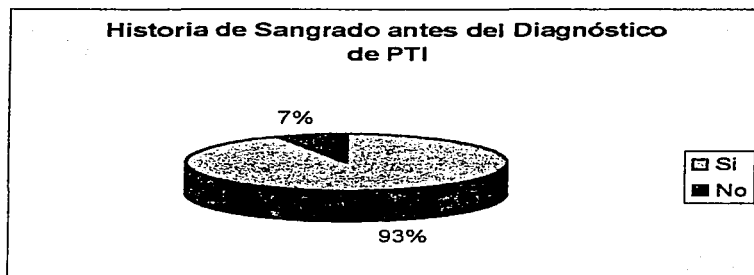


TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Grafico 3.



Grafico 4.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



Grafico 5.

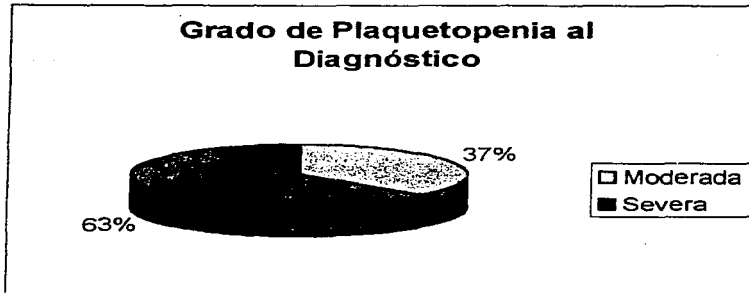
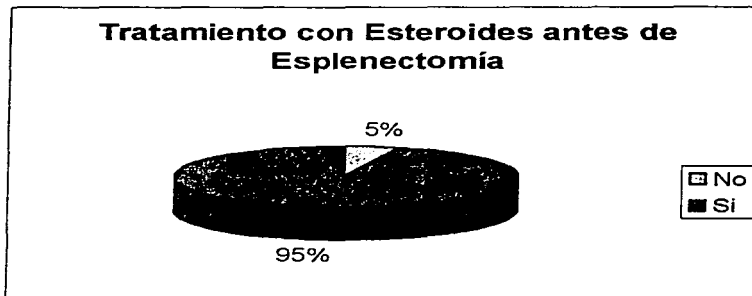


Grafico 6.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Grafico 7.

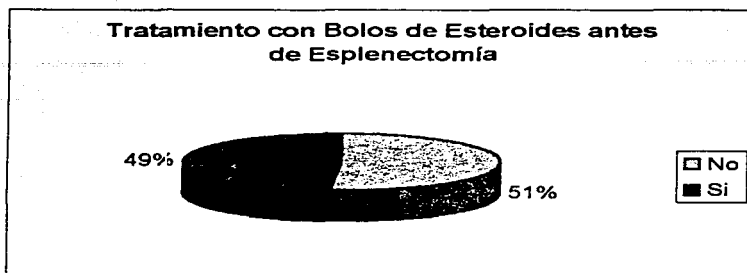
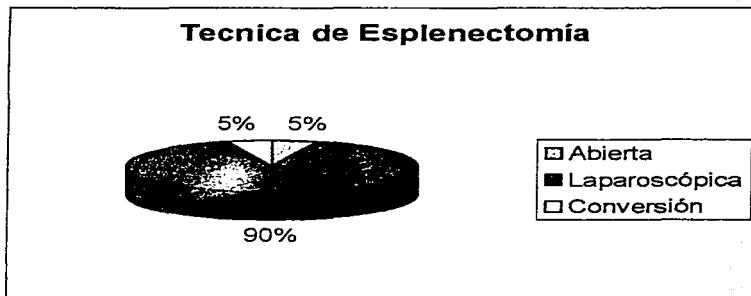
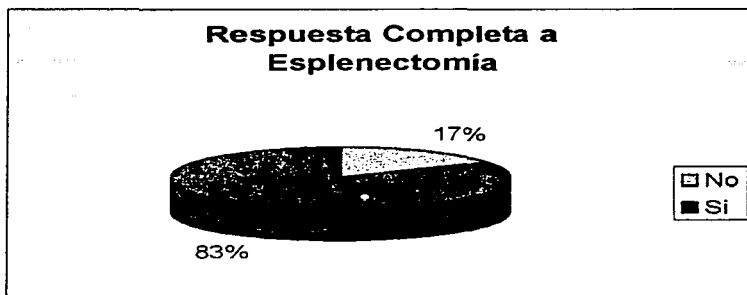


Grafico 8.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Grafico 9.



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

### Definición de Variables y Hoja de Datos.

Variable	Operacional	Categoría	Escala
AÑO de CIRUGIA	Año de la cirugía	Continua	año
Edad al momento de Diagnostico.	Edad en años cumplidos al momento al diagnostico de PTA.	Continua	años
Sexo	Genero del paciente	Nominal	0= masculino 1=femenino
Antecedentes Heredo-familiares de PTA	Antecedente de familiar en 1ra línea con dx de PTI consignado en su historia clínica	Nominal	0=No 1=Si
Tabaquismo	Tabaquismo actual al momento del ingreso para esplenectomía	Nominal	0=No 1=Si
Edad al momento del Tx Qx	Edad cumplida en años al momento de la esplenectomía	Continua	Años
Intervalo entre Diagnostico y tratamiento (esplenectomía)	Intervalo en meses del Dx PTI y la realización de esplenectomía	Continua	años
Intervalo entre Diagnostico y tratamiento (esplenectomía)	Intervalo entre Diagnostico y tratamiento (esplenectomía)	Categórica	0= 0-6 meses 1= 7-12 meses 2= 13 m-24 m 3= > 24 meses
Enfermedad Comorbida	Comorbilidades no relacionadas etiologicamente a PTI. Consignado en el expediente: Cancer (no de piel), Insuf. Cardiaca, Cardiopatía isquemica, EPOC, Diabetes, Hipertensión arterial, EVC (Enf Cerebrovascular).	Nominal	0=No 1= Si
Enfermedad comorbida	Cancer= enfermedad neoplásica documentada; no cáncer de piel. EPOC= documentado con espirometría; FEV1/FVC<70% Card isquemica= documentado mediante estudio o EKG Insuf Cardiaca documentación; evidencia clínica contundente. EVC= imagen o secuela clínica	Categórica	1= Cancer 2= Insuficiencia cardiaca 3= Cardiopatía isquemica 4=EPOC 5= Diabetes 6= Hipertensión arterial 7= EVC
Obesidad	Índice de masa corporal igual o mayor a 30 al momento de la cirugía. (Peso en kg/talla al cuadrado). Momento de cirugía.	Nominal	0=No 1=Si

TRUJOS CON  
FALLA DE ORIGEN

Cuenta plaquetaria al momento del diagnostico	Cuenta plaquetaria al momento del diagnostico de PTI. Tomar cifra respaldada o documentada en la historia clínica.	Continua	Plaquetas (mil/uL)
Grado de trombocitopenia al momento del diagnostico	Grado de trombocitopenia definido de la siguiente manera: a) Moderada: 30,000-100,000 b) Severa: <30,000	Nominal	0= moderada 1= severa
Hormonales	Uso de hormonales orales anticonceptivos (a base de estrógenos) en cualquier momento antes de la esplenectomía. > 1 año.	Nominal	0= No 1= Si
Vacunación	Aplicación de inmunización contra pneumococo previo a la cirugía	Nominal	0= No 1= Si
Anemia	Cifra de Hemoglobina menor a 13 g/dL antes de la cirugía	Nominal	0= No 1= Si
Esplenomegalia	Documentado mediante estudio de imagen (ultrasonido).	Nominal	0= No 1= Si
Peso de tejido esplénico	Peso en gramos de la pieza quirúrgica. Esto esta anotado en reporte de patología.	Continua	Peso (gramos)
Hemorragia	Hemorragia antes de la esplenectomía (cualquier tipo, incluye petequias y equimosis)	Nominal	0= No 1= Si
Hemorragia Intema	Hemorragia SNC, tubo digestivo o mucosas, epistaxis ( no incluye petequias y equimosis) antes de la esplenectomía	Nominal	0= No 1= Si
Transfusión de plaquetas	Transfusión de concentrados plaquetarios cualquier momento antes de la cirugía	Nominal	0= No 1= Si
Plaquetas al momento de la cirugía	Cifra plaquetaria ultima antes de entrar a quirófano.	Nominal	0= <30,000 1= 30,000-100,000
Plaquetas al momento de cirugía (absoluto)	Cifra plaquetaria ultima antes de entrar a quirófano (cifra absoluta).	Continua	Plaquetas (mil/uL)
Bolos de Esteroides	Administración dosis equivalentes a prednisona mayores a 2 mg/kg/dia por ciclos >1 dia. Antes de esplenectomía.	Nominal	0= No 1= Si
Bolos Totales	Numero de ocasiones que recibió bolos de esteroides. Antes de QX	Continua	Numero de bolos
Tratamiento a base de esteroides	Tratamiento a base de esteroides previos a su cirugía.	Nominal	0= No 1= Si
Respuesta a Esteroides	Definida como cifras de plaquetas >100,000 x 4 semanas o mas.	Nominal	0= No 1= Si

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

TESIS CON  
FALLA DE JUJEN

39

Tratamiento segunda línea	Tratamientos segunda línea antes de la esplenectomía. Son tratamientos adicionales a los esteroides.	Nominal	0= No 1= Si
Tratamientos segunda línea	Tratamiento segunda línea antes de cirugía (tipo de tratamiento)	Catagórica	0= danazol 1= vincristina 2= azatioprina 3= metotrexate 4= anti-D 5= inmunoglobulina 6= colchicina
Respuesta Tratamientos segunda línea	Definida como cifras de plaquetas >100,000 x 4 semanas o mas.	Nominal	0= No 1= Si
Tratamiento Tercera Línea	Tratamientos Tercera línea antes de la cirugía	Nominal	0= No 1= Si
Tratamientos de tercera línea	Tratamientos Tercera línea antes de la cirugía	Catagórica	0= danazol 1= vincristina 2= azatioprina 3= metotrexate 4= anti-D 5= Inmunoglobulina 6= colchicina
Respuesta tratamientos tercera línea	Definida como cifras de plaquetas >100,000 x 4 semanas o mas	Nominal	0= No 1= Si
Tipo de cirugía	técnica quirúrgica	Catagórica	0= abierta 1= laparoscopica 2= conversión a abierta
Complicaciones quirúrgicas	Hemorragia en lecho, infección de la herida, sepsis postquirurgica, EVC, neumonía, IAM, arritmias etc.	Nominal	0= No 1= Si
Tipo Complicación	Se registra como hemorragia cuando se describe como complicación en las notas clinicas u operatorias. Infección no sepsis= infección vía urinaria, infección cutánea. Pulmonar= neumonía, tromboembolia pulmonar. Cardiovascular= infarto agudo al miocardio, arritmia que requirió Tx, ICC clínicamente evidente	Catagórica	0= hemorragia lecho transoperatoria 1= infección herida quirúrgica 2= pulmonar 3= cardiovascular 4= infección no sepsis
Cifra plaquetaria máxima	Cuenta plaquetaria máxima antes de egresar por esplenectomía.	Continua	Plaquetas (mil/uL)
Bazo accesorio transoperatorio	Diagnostico de tejido esplénico accesorio durante la cirugía	Nominal	0= No 1= Si
Respuesta Completa a la esplenectomía	Plaquetas >150,000 durante al menos 2 meses después de la intervención y sin tratamiento medico.	Nominal	0= No 1= Si
Meses respuesta completa	Tiempo en meses para lograr respuesta completa	Continua	meses
Respuesta parcial	Plaquetas = o > 50,000 durante al menos 2 meses sin tratamiento	Nominal	0= No

ESTA TESIS NO SE A...

	menos 2 meses sin tratamiento medico.	1= Si	1= Si
Meses respuesta parcial	a Tiempo en meses para lograre respuesta parcial	Continua	meses
Respuesta mantenimiento	a Plaquetas = o > 50,000 con tratamiento medico. Si el paciente logra este criterio pero después disminuyen sus plaquetas entra a categoría de sin respuesta.	Nominal	0= No 1= Si
Sin respuesta esplenectomia	a No logran 50,000 plaquetas o mas con o sin tratamiento	Nominal	0= No 1= Si
Paciente sin respuesta o en mantenimiento	Tiene una de las dos situaciones mencionadas.	Nominal	0= No 1= Si
Paciente con respuesta completa o parcial	Tiene una de las dos situaciones mencionadas.	Nominal	0= No 1= Si
Tipo de Respuesta	Tipo de respuesta a esplenectomia	Categórica	0= sin respuesta 1= respuesta mantenimiento 2= RP 3= RC
Recaída después de REMISIÓN COMPLETA O REMISIÓN PARCIAL.	Recaída: Decremento en cifras plaquetaria hasta < 50,000. <i>Los pacientes en mantenimiento no pueden "recaer" porque nunca estuvieron en remisión estrictamente.</i>	Nominal	0= No 1= Si
Tiempo a recaída	Tiempo en meses antes de presentar plaquetas < 50,000.	Continua	Tiempo en meses
Tiempo a recaída intervalos	Tiempo en meses antes de presentar plaquetas < 50,000.	Categorica	0= 0-6 m 1= 7-12 m 2= 13-24 m 3= 24-36 m 4= 37- 48 m 5= 49-60 m 6= > 60 meses
Gamagrama eritrocitos marcados	Gamagrama realizado después de cirugía en busca de tejido esplénico accesorio.	Nominal	0= No 1= Si
Resultado de gamagrama	Gamagrama positivo o negativo de acuerdo a interpretación del medico especialista en Medicina Nuclear.	Nominal	0= negativo 1= positivo
Bazo accesorio confirmado	Bazo accesorio diagnosticado y extirpado quirúrgicamente.	Nominal	0= No 1= Si
Respuesta bazo accesorio	al Definida como cifras de plaquetas >100,000 x 4 semanas o mas . Es decir, al retirar el bazo hubo respuesta favorable	Nominal	0= No 1= Si

TIPS CON  
FALLA DE ORIGEN

Recibió tratamiento en recaída post-esplenectomía En el INNSZ?	Se refiere a medicamentos administrados cuando esplenectomía no funciono. Cualquier tratamiento se incluye.	Nominal	0= No 1= Si
Tipo de tratamiento en recaída post esplenectomía		Categorica	0= esteroide 1= esteroide+ danazol 2= esteroide+ vincristina 3= esteroide+ otros 4= danazol 5= azatioprina 6= metotrexate 7= colchicina 8= Rhogam 9= Ig
Respuesta a tratamiento en recaída post esplenectomía	Definida como cifras plaquetarias >100,000 x 4 semanas o mas	Nominal	0=no 1= si
Duración de la respuesta	Duración de la respuesta en con recaída postesplenectomía	Continua	Meses
Búsqueda de infección por H. pylori		Nominal	0=no 1= si
Infección por H. Pylori	Positividad para pruebas de detección; prueba de aliento, biopsia	Nominal	0=no 1= si
Metodo de detección de H. pylori		Nominal	0= biopsia; dx histopatológico 1= prueba de aliento
Momento del Dx de Infección por H. Pylori		Nominal	0= antes de esplenectomía 1= después de esplenectomía
Recibió tratamiento de erradicación para H. pylori	Antibioticoterapia expresamente prescrita para H. pylori	Nominal	0=no 1=si
Repuesta a tratamiento de H. pylori	Plaquetas = o > sin tratamiento medico x 2 meses	Nominal	0=no 1=si
Seguimiento	Tiempo en meses desde esplenectomía hasta revisión de su expediente.	Continua	Meses.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



**Referencias.**

1. Dominguez-García M, Rodríguez-Moyado H. Mecanismos celulares y bioquímicos involucrados en la fisiopatogenia de púrpura trombocitopenica autoinmune. Gaceta Medica de México 2002; 138:461-468.
2. Cines DB, Blanchette VS. Immune Thrombocytopenic Purpura. The New England Journal of Medicine 2002;346: 995-1008.
3. He R, Reid DM, Jones CE, Shulman NR. Spectrum of Ig classes, specificities, and titers of serum antiglycoproteins in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 1994;83:1024-1032.
4. George JN, Woolf SH, Raskob GE. Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. 1996; 1:3-40.
5. George JN. Position Paper. Clinical Guideline. Diagnosis and Treatment of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Recommendation of the American Society of Hematology. Annals of Internal Medicine. 1997; 126:319-326.
6. George JN, Kojouri K, Perdue J. Management of Patients with Chronic, Refractory Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. Seminars in Hematology. 2000; 37:290-298.
7. Anonimo. Guidelines for the Investigation and Management of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults, Children and in Pregnancy. British Journal of Hematology. 2003;120:574-596.
8. Portielje JE, Westendorp RG. Morbidity and Mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 2001;97:2549-2554.
9. Doan CA, Bouroncle BA, Wiseman BK. Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical Study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Annals of Internal Medicine 1960;53:861.
10. Pizzuto J, Ambriz R. Therapeutic Experience on 934 Adults with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Multicentric Trial of the Cooperative Latin American Group on Hemostasis and Thrombosis. 1984;6:1179-1183.
11. Herrera MF, Lozano-Salazar RR. Esplenectomía en púrpura trombocitopenica autoinmune. Revista de Investigación Clínica. 1998;50:127-132.
12. Lynch AM, Kapila R. Overwhelming postsplenectomy infection. Infectious Disease Clinics of North America. 1996;10:693-707.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

13. McMillan R. Therapy for Adults with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *Annals of Internal Medicine*. 1997;126:307-314.
14. Rocco MV, Stein RS. Prognostic factors for splenectomy response in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Southern Medical Journal*. 1984; 77:983-987.
15. Fenaux P, Caulier MT. Reevaluation of the Prognostic Factors for splenectomy in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a report on 181 cases. *European Journal of Haematology*. 1989; 42:259-264.
16. Kumar S, Diehn FE, Gertz MA. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Annals of Hematology*. 2002; 81:312-319.
17. Charlson ME, Pompei P. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40:373-383.
18. Facon T, Caulier MT. Accessory Spleen in Recurrent Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *American Journal of Hematology*. 1992;41:184-189.
19. Julia A, Araguas C, Rosello J. Lack of useful clinical predictors of response to splenectomy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Hematology*. 1990; 76:250-255.
20. Mintz SJ, Petersen SR. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *Archives of Surgery*. 1981;116:645-650.
21. Caulier MT, Brouillard M. Long term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy. A prospective analysis. *Blood*. 2000; 96: 252 (abstract).

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN