



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA ESPLENECTOMÍA EN EL  
TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LUPUS ERITEMATOSO  
GENERALIZADO Y ACTIVIDAD HEMATOLÓGICA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN  
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**DRA. MARÍA FERNANDA ZAVALA MIRANDA**

**TUTORES DE TESIS**

**DRA. ANA BARRERA VARGAS**

**DRA. DIANA GÓMEZ MARTÍN**

**DR. EDUARDO CARRILLO MARAVILLA**

**CIUDAD DE MÉXICO, 2018.**





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## ÍNDICE

Autorización de tesis.....	3
Resumen.....	4
Introducción.....	5
Objetivos del estudio .....	13
Hipótesis y justificación del estudio .....	14
Material y métodos .....	15
Análisis estadístico .....	16
Resultados .....	17
Discusión .....	19
Limitantes del estudio .....	24
Conclusiones .....	24
Anexos .....	25
Abreviaturas .....	30
Referencias bibliográficas .....	31

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**



**INCMNSZ**  
INSTITUTO NACIONAL  
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"  
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA  
MEXICO, D.F.

Dr. Sergio Ponce de León Rosales  
*Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición*  
Salvador Zubirán

Dr. Alfonso Gullías Herrero  
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Profesor Titular del curso de Medicina Interna

Dra. Ana Barrera Vargas  
Adscrita al departamento de Reumatología e Inmunología del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Tutora de Tesis

Dra. Diana Gómez Martín  
Adscrita al departamento de Reumatología e Inmunología del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Tutora de Tesis

Dr. Eduardo Carrillo Maravilla  
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*  
Tutor de Tesis

Dra. María Fernanda Zavala Miranda  
Residente de cuarto año de Medicina Interna del *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

## Resumen

**Antecedentes:** El lupus eritematoso generalizado (LEG) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas, en la cual se afectan de manera heterogénea múltiples sistemas y órganos. Las manifestaciones hematológicas se presentan en cerca del 30% de los pacientes. Se han empleado numerosos medicamentos para el manejo de la trombocitopenia. Sin embargo, a pesar de la adecuada respuesta, su uso se encuentra limitado por sus efectos adversos. Se desconoce si la esplenectomía en pacientes con trombocitopenia secundaria LEG es efectiva y además existe controversia en cuanto a la seguridad de realizar dicha cirugía en estos pacientes.

**Objetivo estudio:** Establecer la seguridad y eficacia a largo plazo de la esplenectomía en pacientes con LEG y actividad hematológica.

**Métodos:** Se trata de un estudio de cohorte retrospectiva, descriptivo y comparativo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de LEG, que fueron atendidos en el Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se compararon dos grupos: pacientes con LEG y trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmune que fueron tratados con esplenectomía y el grupo control de pacientes con LEG que fueron hospitalizados por actividad hematológica sin manejo quirúrgico. Se midieron variables demográficas, clínicas, serológicas al inicio del estudio y durante el seguimiento.

**Resultados:** Se analizaron 30 pacientes con LEG que fueron sometidos a esplenectomía y 32 pacientes con LEG como controles. El 90% fueron mujeres, la media de edad  $30 \pm 10.86$  años, sin diferencia en edad y sexo entre los grupos. El 83% de las esplenectomías fueron laparoscópicas y 4 pacientes (13%) presentaron complicaciones (hemorragias, sepsis abdominal y fístula pancreática). La media de seguimiento en los pacientes con esplenectomía fue de 63 meses y alcanzaron remisión completa en  $2.4 \pm 1.2$  meses, mientras que los controles la alcanzaron en  $4.8 \pm 3.8$  meses ( $p < 0.01$ ). Sin embargo, a los 12 meses, no hubo diferencia en cuanto a remisión al comparar ambos grupos (78% vs 86%,  $p = 0.44$ ). Los pacientes sometidos a esplenectomía presentaron mayor dosis acumulada de prednisona en el año previo ( $8.77 \pm 5.93$  vs  $2.25 \pm 2.98$ ,  $p < 0.001$ ). A pesar de que las dosis acumuladas de prednisona en ambos grupos a los 12 meses fue similar ( $5.41 \pm 3.54$  vs  $5.24 \pm 3.71$  gr,  $p = 0.86$ ), la dosis de prednisona en el grupo de esplenectomía fue menor a comparación de la dosis acumulada de los 12 meses previos al procedimiento quirúrgico ( $5.41 \pm 3.54$  vs  $8.77 \pm 5.93$  gr,  $p = 0.02$ ). Por el contrario, en los controles la dosis fue mayor ( $5.24 \pm 3.71$  vs  $2.25 \pm 1.08$  gr,  $p < 0.01$ ). No se encontró diferencia estadísticamente significativa al comparar ambos grupos en cuanto al índice de actividad (SLEDAI) ni cambios en el índice de daño acumulado (SLICC/ACR). El antecedente de esplenectomía fue un factor de riesgo independiente para infección grave (RR 5.14, IC 1.05-25.11,  $p = 0.04$ ).

**Conclusiones:** La esplenectomía es una alternativa para los pacientes con LEG y actividad hematológica refractaria, ya que se asocia a una remisión más rápida y con la posibilidad de disminuir dosis acumulada de esteroides. Sin embargo, los pacientes no presentan cambios en cuanto al índice de actividad (SLEDAI) ni cambios en el índice de daño acumulado (SLICC/ACR). Además, la esplenectomía representa un riesgo significativo para infecciones mayores, sin importar la inmunosupresión del paciente o el antecedente de vacunación.

## INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es el prototipo de enfermedades autoinmunes sistémicas, en la cual se afectan de manera heterogénea múltiples sistemas y órganos (1).

Las manifestaciones hematológicas en el LEG son comunes y diversas, pueden presentarse en cerca del 30% de los pacientes (2). La actividad hematológica puede presentarse como debut de la enfermedad o durante el transcurso de la misma. Las manifestaciones hematológicas más importantes que se incluyen en los criterios diagnósticos para LEG del Colegio Americano de Reumatología (ACR) revisados en 1997 (3-6) y del *Systemic Lupus International Collaborating Clinics* (SLICC) del 2012 incluyen leucopenia ( $<4.0 \times 10^9/l$ ), linfopenia ( $<1.5 \times 10^9/l$ ), anemia hemolítica y trombocitopenia ( $<100 \times 10^9/l$ ). Estas alteraciones también pueden estar relacionadas a otras enfermedades o como consecuencia de los fármacos usados como tratamiento para LEG.

### **Trombocitopenia y lupus eritematoso generalizado**

La prevalencia de la trombocitopenia se reporta entre 7 y 30% en grandes series de pacientes con LEG, mientras que aproximadamente el 5% de los pacientes pueden presentar trombocitopenia grave ( $<50,000/\text{microL}$ )(7).

Se considera que la trombocitopenia en LEG puede ocurrir por tres mecanismos: alteración de la producción de las plaquetas en la médula ósea, secuestro de plaquetas en el bazo y finalmente la destrucción de las plaquetas en la circulación periférica, lo cual sucede en la mayoría de los pacientes con LEG (8). La formación de complejos inmunes formados a partir de las plaquetas provoca su destrucción por la vía del complemento (9-11). El mecanismo exacto de la destrucción de plaquetas es desconocido, pero se ha observado que el bazo está implicado como una fuente de anticuerpos o como secuestro de plaquetas sensibilizadas (12-13).

La trombocitopenia inmune primaria (TIP) es otra enfermedad mediada por complejos inmunes (14), cuyo mecanismo fisiopatológico es la pérdida de la tolerancia inmunológica a específicos antígenos asociados a superficie de glicoproteínas de las plaquetas como GP IIb/IIIa, Ib/IX-V y Ia/IIa, por medio de autorreactividad por parte de linfocitos T citotóxicos CD8+, los cuales promueven la destrucción plaquetaria y alteran la

producción de plaquetas por medio de los megacariocitos en médula ósea. El bazo es el principal órgano implicado en la presentación de los autoantígenos y donde la destrucción plaquetaria lleva lugar (15). En el caso del LEG, la trombocitopenia es causada por interacciones mucho más complejas, que incluyen anticuerpos contra plaquetas y anticuerpos antifosfolípidos. La trombocitopenia inmune primaria (TIP) puede preceder el diagnóstico de LEG hasta en un 16% de los pacientes, apareciendo hasta 10 años antes que las demás manifestaciones clínicas (20).

Los anticuerpos antifosfolípidos son anticuerpos heterogéneos de tipo IgG, IgM e IgA, que reconocen fosfolípidos aniónicos, por sí solos o unidos a proteínas plasmáticas como cardiolipina, fosdatidilcolina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. Estos anticuerpos se asocian con diversas manifestaciones. Los pacientes con LEG y anticuerpos antifosfolípidos positivos tienen tres veces más riesgo de presentar trombocitopenia que aquellos pacientes con perfil de anticuerpos antifosfolípidos negativo. La asociación de trombocitopenia y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos puede estar relacionada a la presencia o reacción cruzada de antígenos de las plaquetas (16). En un estudio prospectivo con 92 pacientes con LEG se determinó la presencia de anticuerpos anticardiolipina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y el anticoagulante lúpico. Se encontró que la presencia del isotipo IgG se relacionó a trombosis y trombocitopenia; mientras que el isotipo IgM estaba presente en pacientes con anemia hemolítica (17). En una serie de 125 mujeres con anticoagulante lúpico positivo, 30 pacientes cumplieron criterios para LEG y 8 de este grupo presentaron trombocitopenia como manifestación inicial de LEG. En dicho estudio se demostró que existe una conexión importante con la presencia de trombocitopenia y anticoagulante lúpico (18). En un estudio prospectivo de una cohorte de 390 pacientes con LEG, 47% presentaron anticuerpos anticardiolipinas positivos. Se detectó trombocitopenia en 18 pacientes, de los cuales 14 (77.7%) presentaron estos anticuerpos, por lo que en el análisis univariado y multivariado se determinó un riesgo relativo para trombocitopenia de 4 ( $p=0.006$ ) (19).

### **Presentación clínica**

La presentación aguda de trombocitopenia en pacientes con LEG puede ser extremadamente grave; se relaciona con actividad de la enfermedad en otros órganos y tiende a responder al uso de corticoesteroides. Aproximadamente la mitad de los pacientes con LEG presentan una evolución crónica de trombocitopenia, incluso sin datos de actividad a otro nivel. Estos pacientes tienden a no presentar una adecuada respuesta

a corticoesteroides. Sin embargo, sus niveles de trombocitopenia son moderados (20).

Además de las hemorragias que pueden comprometer la vida de los pacientes, la presencia de trombocitopenia se asocia a otras manifestaciones sistémicas de LEG, tales como anemia hemolítica, síndrome antifosfolípidos, actividad neurológica y actividad renal. En el estudio de Ziakas y colaboradores, se incluyeron 50 pacientes con trombocitopenia  $<100,000$ ; la trombocitopenia se asoció a hipocomplementemia y a un incremento de la mortalidad,(21). En dos estudios que incluían hispanos, afro-americanos y caucásicos, determinaron la trombocitopenia como factor independiente para mortalidad temprana en pacientes con LEG (24, 25). En otro estudio se encontró un riesgo relativo 1.5-45 para mortalidad durante el periodo de seguimiento. Por tal motivo, la presencia de trombocitopenia se puede considerar como un factor pronóstico para la sobrevida de pacientes con LEG (26).

La trombocitopenia en pacientes con LEG se puede asociar con anemia hemolítica y con la presencia de otras citopenias (20.) En cuanto a la anemia hemolítica, existe una asociación con los niveles de anticuerpos contra DNAdc, sin embargo esta asociación no siempre se observa en pacientes con trombocitopenia (20).

## **Tratamiento**

La trombocitopenia en pacientes con LEG tiene una amplia gama de escenarios, desde los pacientes con trombocitopenia leve, que se encuentran asintomáticos, hasta las manifestaciones graves que ponen en riesgo la vida, requiriendo un manejo más agresivo. La mayoría de los pacientes con LEG y trombocitopenia sólo requieren manejo expectante y vigilancia. La mayoría de los pacientes no requieren manejo mientras las plaquetas se encuentren por arriba de  $20,000/\text{mm}^3$  y sin evidencia de sangrado. Hasta el momento sólo se cuentan con estudios retrospectivos de series de casos que orientan a la terapia que se debe de llevar a cabo en estos pacientes, se requieren aún más estudios aleatorizados y controlados para ayudar a establecer guías de tratamiento (7).

Se han empleado numerosos medicamentos moduladores de la inmunidad para el tratamiento de la trombocitopenia como el uso de esteroides, danazol, inmunoglobulina y agentes inmunosupresores. Sin embargo, a pesar de la adecuada respuesta de la trombocitopenia, su uso se encuentra limitado por sus múltiples efectos adversos (7,28).



Debido a la fisiopatología de la trombocitopenia en LEG, la cual es mediada por complejos inmunes, los glucocorticoides se utilizan como primera línea. El uso de esteroides orales o dosis altas intravenosas producen una respuesta inicial inmediata en la mayoría de los pacientes; sin embargo, no se logra mantener una respuesta sostenida (28). La dosis recomendada de glucocorticoides en pacientes con trombocitopenia leve a moderada es de 1mg/kg/día de prednisona (o su equivalente) hasta obtener una buena respuesta, definida como la cifra de plaquetas por arriba de 100,000 sin datos de sangrado. En casos de trombocitopenia profunda o con datos de sangrado que pongan en riesgo la vida, se puede recomendar el uso de bolos de metilprednisolona 1 gramo intravenoso (IV) cada 24 hrs por 3-5 días, para obtener respuestas más rápidas asegurándose de continuar a dosis de entre 0.5-1mg/kg/día de prednisona o su equivalente para evitar el riesgo de recaídas, en conjunto con otro inmunosupresor. Para los pacientes que no responden al tratamiento con esteroides o que requieren dosis moderadas y de manera continua de esteroides se proponen agentes de segunda línea que incluyen azatioprina, ciclofosfamida, danazol y gammaglobulina intravenosa (IGIV); así como agentes biológicos como rituximab.

El danazol es un andrógeno débil, que también se ha reportado como tratamiento de la trombocitopenia causada por LEG (29). Este medicamento no presenta efecto inmunosupresor, por lo que también es opción en sujetos con alta inmunosupresión, con mala respuesta a tratamiento convencional con otros inmunosupresores (30). Se ha observado una respuesta sostenida. En el estudio de Cervera y colaboradores de 1995 se dio seguimiento de 16 pacientes con LEG y trombocitopenia, todos habían fallado previamente al tratamiento con esteroides como monoterapia y 5 pacientes no respondieron a esplenectomía, sin embargo presentaron una buena respuesta en los primeros 2 meses con danazol. Se les dio seguimiento con una media de 18.2 meses; se disminuyó de manera paulatina la dosis de danazol sin datos de recaída de la trombocitopenia (31). Por esta razón, se considera una buena opción para utilizarse como coadyuvante en trombocitopenia, pero no existe evidencia de que funcione como monoterapia. Se ha reportado respuestas lentas entre 3-6 semanas, pero con una respuesta sostenida hasta en el 50% de los casos durante el seguimiento por 18-36 meses (32,33).

Otra opción terapéutica es la hidroxiclороquina, que se recomienda como coadyuvancia para el tratamiento en pacientes con trombocitopenia, ya que ayuda a

mantener respuestas sostenidas en el 64% de los casos, pero una vez más, la evidencia es escasa. No se recomienda su uso de manera aguda, ya que presenta efecto entre 3-4 meses posterior a su inicio(29,34).

La inmunoglobulina intravenosa tiene la ventaja de alcanzar una respuesta en las primeras 48-72 horas posterior a la administración, sin embargo su efecto no es sostenido, con una duración promedio de 10 días. Se ha reportado en un estudio con 7 pacientes, a quienes se les administró IGIV por 5 días consecutivos a una dosis de 400mg/kg, que únicamente un paciente mantuvo la respuesta sostenida durante un año (35). Por lo que su indicación es en pacientes que requieran una respuesta rápida para detener sangrados que ponen en riesgo la vida, siempre en combinación con otro inmunosupresor, ya que en monoterapia se reportan recaídas del 100% (36).

Existen otros inmunosupresores que han sido estudiados en pacientes con LEG y trombocitopenia. El uso de vincristina demuestra una adecuada respuesta en las cifras plaquetarias, sin embargo en los estudios existentes, no se reportan el tiempo de respuesta, además de que su gran limitante son los efectos adversos asociados como neuropatía y dolor óseo (37). La ciclosporina a dosis bajas (3-5 mg/kg) es efectiva en pacientes con trombocitopenia, incluidos los pacientes refractarios a múltiples tratamientos, particularmente en aquellos que se encuentran con sangrado activo. En un estudio que se llevó a cabo con 16 pacientes con LEG y citopenias, durante un periodo de 64 meses; 3 pacientes presentaron mejoría de las cuentas de leucocitos y plaquetas. Sin embargo en 3 de 16 pacientes se suspendió por los efectos adversos sobre todo descontrol hipertensivo, deterioro de la función renal e hipertricosis (38). La ciclofosfamida mensual tiene un efecto favorable en aquellos pacientes con trombocitopenia refractaria o dependiente de dosis altas de esteroides. En un estudio del grupo de Boumpas y colaboradores se reportó que 7 pacientes presentaron mejoría en las cuentas plaquetarias en entre la segunda y décimo octava semana del uso de ciclofosfamida. En un seguimiento de 12-74 meses todos los pacientes mantuvieron niveles normales de plaquetas con dosis bajas de esteroides y 2 requirieron dosis de mantenimiento con ciclofosfamida (39). Además también se ha observado una respuesta adecuada en pacientes con recaídas posteriores a esplenectomías, IGIV y a cursos cortos de danazol (40). También hay reportes que indican mejoría en la cantidad de plaquetas asociada a la terapia con mofetil micofenolato (MMF). Se encuentra indicado en aquellos

pacientes con refractariedad a otros tratamientos inmunosupresores (41). La evidencia de la azatioprina es escasa, pero su función como agente “ahorrador” de esteroides o como manejo de mantenimiento en otras actividades de LEG (nefritis lúpica principalmente), por lo que se recomienda el uso de este fármaco como uno de los manejos de primera línea en trombocitopenia. Sin embargo su acción se puede observar entre 3-6 semanas, por lo que se reserva en aquellos pacientes con trombocitopenia leve a moderada, sin evidencia de sangrado activo (42).

El tratamiento con terapias biológicas (rituximab) es una alternativa importante en pacientes con trombocitopenia asociada a LEG. La mejor respuesta en cifra plaquetaria se suele alcanzar al usar en coadyuvancia con glucocorticoides. Puede generar aumentos directos de la cifra plaquetaria en 50-60mil plaquetas en 2-4 semanas posterior a la infusión, y puede alcanzar incluso tasas de remisiones completas cercanas al 70% (43). Por otro lado, existe información con adecuadas respuestas en población mexicana con enfermedad refractaria que fueron manejados con rituximab; 8 pacientes presentaron incremento de plaquetas a los 6 meses; además de que lograron disminuir las dosis de esteroides. Sin embargo el tiempo, para lograr remisión en estos pacientes fue más lenta y no lograron sostener la respuesta (44). Su principal limitante son los altos costos que conlleva este medicamento en comparación con el resto de inmunosupresores utilizados de manera convencional para el tratamiento de la trombocitopenia en LEG.

Eltrombopag es uno de los medicamentos más nuevos para el manejo de trombocitopenia; interactúa con el dominio transmembrana del receptor de trombopoyetina (TPO) humano e inicia las cascadas de señalización similares a las de la trombopoyetina endógena (TPO), induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea. Eltrombopag es un ahorrador efectivo y rápido de esteroides en pacientes con trombocitopenia asociado a LEG, disminuye el riesgo de complicaciones asociados a los esteroides. Sin embargo, se requieren más estudios para determinar el perfil de seguridad y eficacia, particularmente en aquellos pacientes con LEG y síndrome antifosfolípidos; además de los altos costos que implica (45).

En pacientes con TIP la esplenectomía es un tratamiento ya establecido en conjunto con terapia médica y se reserva para los pacientes con mala respuesta al manejo médico. Se han reportado tasas de remisión entre 75-94%. Se desconoce qué tan

efectiva es esta opción terapéutica en pacientes con trombocitopenia secundaria LEG. Además, actualmente existe controversia en cuanto a la seguridad de intervenir a los pacientes con LEG, ya que al presentar múltiples afecciones sistémicas pueden presentar mayor número de complicaciones durante la cirugía. Debido a que los pacientes tienen el antecedente de un alto consumo de esteroides, pueden tener más riesgo de dehiscencia o infecciones. Por estas razones, no se puede extrapolar fácilmente la experiencia de los pacientes con TIP a la población con LEG. Además, no existen estudios controlados y prospectivos donde se reporte la duración de la remisión y la incidencia de recaídas, así como la necesidad del uso de las terapias de salvamento (15), por lo que no existe una evidencia que apoye por completo esta terapia quirúrgica en pacientes con LEG.

Los estudios que han evaluado a pacientes con LEG a los cuales se les ha realizado esplenectomía por cualquier causa, mostraron una tendencia en la disminución de la actividad de LEG, en base al puntaje de SLEDAI, así como una disminución en la intensidad del tratamiento farmacológico, con menores requerimientos de inmunosupresión para el control del LEG (55). Esto se podría explicar debido a que el bazo es un órgano linfoide importante y puede estar implicado como una fuente de anticuerpos o como secuestro de plaquetas sensibilizadas y de esa manera puede participar en perpetuar la respuesta inmunológica patogénica. De manera contraria, existe un estudio del grupo de Alarcón donde se reportó que el realizar esplenectomía empeoraba la actividad de la enfermedad; sin embargo, en ningún otro estudio clínico se ha replicado dicha información. Existe un estudio en modelos murinos, donde se observó que los ratones que fueron sometidos a esplenectomía presentaron una mayor tasa de manifestaciones autoinmunes, probablemente por una reorganización de los ganglios linfáticos (27).

Uno de los estudios más importantes y grandes es el del grupo de Arnal y colaboradores del 2002, el cual fue retrospectivo y el objetivo principal era evaluar la respuesta al tratamiento en una cohorte de 59 pacientes con LEG y trombocitopenia; se definió como respuesta completa aquellos que presentaron  $>150,000$  plaquetas, mientras que la respuesta parcial se consideró  $>50,000$  plaquetas. El 80% de los pacientes que recibieron inicialmente esteroides presentaron una respuesta inicial; sin embargo sólo el 22% de los pacientes mantuvieron la respuesta al tratamiento en un promedio de 80 meses; 78% se clasificó como falla al tratamiento a largo plazo con esteroides. El 60 % de

pacientes a los que se les administró dosis altas de metilprednisolona presentaron respuesta, sin embargo ninguno logró mantenerla. En aquellos pacientes que se les administró danazol en combinación con prednisona, 50% mantuvieron una respuesta sostenida durante 28 meses. El 68% de los pacientes con tratamiento a base de hidroxicloroquina en combinación con prednisona lograron mantener una respuesta en el 64% durante un promedio de 28 meses. Sin embargo, no se obtuvo una respuesta tan favorable en aquellos pacientes con inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, vincristina o vinblastina). El 65% de los pacientes sometidos a esplenectomía presentaron una respuesta sostenida, 58% con respuesta completa. Al finalizar el estudio se observó que el 88% de los pacientes alcanzaron remisión a largo plazo, 61% con respuesta completa y 27% con respuesta parcial, esto principalmente en los grupos de esplenectomía o con manejo combinado a base de prednisona más danazol o hidroxicloroquina (29).

Actualmente se considera que la esplenectomía se debe de reservar para aquellos pacientes cuyo manejo con esteroides sea ineficaz o en aquellos pacientes que dependen de dosis altas para lograr mantener cifras plaquetarias en rangos normales (15,29). Por tal motivo, este procedimiento parece ser una alternativa atractiva para algunos pacientes. A pesar de la controversia en la literatura, la esplenectomía parece ser un tratamiento prometedor en pacientes con LEG y actividad hematológica que han fallado a múltiples tratamientos o que presentan reacciones adversas a los tratamientos convencionales. Debido a lo anterior, es importante establecer la respuesta a largo plazo de la esplenectomía, así como determinar su efecto sobre la actividad de LEG y sobre la intensidad del tratamiento farmacológico.

## **OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS**

### **Objetivo general:**

Establecer la respuesta a largo plazo de la esplenectomía en pacientes con LEG y actividad hematológica: trombocitopenia y AHAI, así como determinar el efecto sobre la actividad de LEG y la intensidad del tratamiento farmacológico en aquellos pacientes con esplenectomía, al compararlos con pacientes con actividad hematológica y tratamiento médico.

### **Objetivos específicos:**

- Evaluar desenlaces de la esplenectomía (remisión de actividad hematológica, riesgo de infecciones, mortalidad).
- Comparar el índice de actividad y daño acumulado en pacientes con LEG tratados con esplenectomía contra aquellos tratados únicamente con inmunosupresores.
- Evaluar el cambio en la actividad de LEG medida por SLEDAI posterior a la esplenectomía
- Evaluar el cambio en el índice de daño acumulado medido por el índice SLICC/ACR posterior a la esplenectomía
- Evaluar el cambio en el tratamiento inmunosupresor posterior a la esplenectomía

## **HIPÓTESIS**

Los pacientes con LEG y manifestaciones hematológicas sometidos a esplenectomía presentarán respuesta completa posterior al procedimiento quirúrgico. Existirá una disminución de la actividad e índice de daño acumulado en pacientes con LEG, así como disminución de la intensidad del tratamiento farmacológico en aquellos pacientes que fueron sometidos a esplenectomía.

## **JUSTIFICACIÓN**

El LEG es el prototipo de las enfermedades autoinmunes sistémicas. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas y se presenta con diferentes grados de gravedad, afectando predominantemente a mujeres jóvenes en edad reproductiva y laboral. La actividad hematólogica pueden presentarse en cerca del 30% de los pacientes, siendo la prevalencia de la trombocitopenia entre 7-30%, mientras que el 5% de los pacientes pueden presentar trombocitopenia grave ( $<50,000/\text{microL}$ )(7). Además de la presencia de hemorragias que pueden comprometer la vida de los pacientes, la presencia de trombocitopenia se asocia a otras manifestaciones sistémicas de LEG. Se ha reportado en estudios retrospectivos que aquellos pacientes con trombocitopenia presentan peor pronóstico. Además, se ha establecido una asociación de la trombocitopenia con la actividad de la enfermedad y se ha encontrado que es un factor independiente para mortalidad temprana en pacientes con LEG. También, existe una alta morbimortalidad debido a las múltiples complicaciones, entre ellas infecciosas, asociadas al uso de inmunosupresores y a manifestaciones graves de la enfermedad.

Actualmente existen resultados contradictorios en cuanto al efecto de la esplenectomía en pacientes con manifestaciones hematológicas y LEG, además de la falta de evidencia sobre el efecto que tiene el procedimiento quirúrgico en la disminución de la actividad en pacientes con LEG, siendo el bazo un órgano que juega un papel importante en la respuesta autoinmune en estos pacientes. Es importante evaluar el efecto que tiene la esplenectomía en la actividad hematológica y en la actividad en otros órganos, así como en el daño acumulado, lo cual no ha sido evaluado previamente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio de cohorte retrospectivo, descriptivo y comparativo. Se analizaron a todos los pacientes con diagnóstico de LEG acorde a los criterios de clasificación del Colegio Americano de Reumatología que fueron atendidos en el Departamento de Reumatología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán y que tuvieran actividad hematológica (trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmune) entre 2000 y 2016. Se incluyeron pacientes en dos grupos. El primer grupo estuvo conformado por aquéllos que fueron sometidos a esplenectomía. El grupo control consistió en pacientes hospitalizados por actividad hematológica, sin manejo quirúrgico, únicamente farmacológico. Dichos grupos fueron ajustados por edad  $\pm$  5 años y por el año de la hospitalización con un rango de  $\pm$  5 años.

Se recabaron del expediente clínico las variables demográficas, clínicas y serológicas, así como el índice de actividad (SLEDAI) y el de daño acumulado (SLICC/ACR) al momento del ingreso de la hospitalización, a los 3, 6 y 12 meses. Además, se revisó la última consulta del paciente en el expediente clínico.

Posteriormente se analizaron los datos para obtener datos descriptivos de la población en estudio. Se revisó la respuesta a los 12 meses posterior a la esplenectomía u hospitalización. Se consideró como respuesta completa a los pacientes con plaquetas  $\geq$ 150,000 y respuesta parcial con plaquetas  $\geq$ 100,000.

### **Tamaño muestral**

El tamaño de la población en estudio fueron 62 pacientes, de los cuales 30 pacientes se comprendieron en el grupo de LEG y esplenectomía. Los controles se obtuvieron de una cohorte de 87 pacientes con LEG y actividad hematológica, se eligieron 32 controles definidos como aquellos pacientes con LEG que fueron hospitalizados por actividad hematológica (trombocitopenia o AHAI) y fueron tratados únicamente con inmunosupresores.



## **ANÁLISIS Y MÉTODOS ESTADÍSTICOS DE LOS DATOS**

El análisis estadístico descriptivo se realizó mediante media y desviación estandar (DE) o mediana e intervalos intercuartilares, así como proporciones. Posteriormente se compararon los grupos mediante prueba de t de Student para variables cuantitativas y Chi cuadrada para variables categóricas. Se evaluó la asociación mediante razón de momios, con IC 95%. Se realizó análisis multivariado con regresión logística binaria incluyendo las variables significativas en el univariado. Se empleó el software SPSS versión 21 como apoyo para el análisis estadístico.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

### **Criterios de Inclusión:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de LEG y trombocitopenia o anemia hemolítica autoinmune (AHA) que fueron sometidos a esplenectomía entre los años 2000 a 2016.
- 2) Pacientes con diagnóstico de LEG y trombocitopenia o AHA que fueron tratados con inmunosupresores, ajustados por el índice de actividad SLEDAI y daño acumulado SLICC al momento de la actividad hematológica de LEG.

### **Criterios de exclusión:**

- 1) Pacientes con diagnóstico de LEG y otra enfermedad autoinmune, excepto síndrome antifosfolípidos.
- 2) Pacientes con diagnóstico de infecciones virales crónicas (virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Hepatitis C).

### **Criterios de eliminación:**

- 1) Pacientes a los cuales no se le haya realizado el procedimiento quirúrgico en el Instituto.
- 2) Pacientes a los cuales no se les realizó un seguimiento adecuado posterior a la esplenectomía, sin realización de estudios inmunológicos o que hayan perdido seguimiento en el Instituto.
- 3) Pacientes a los cuales se les haya realizado esplenectomía por indicaciones no relacionados a actividad hematológica, como infecciones o fiebre en estudio.

## RESULTADOS

Se analizaron 30 pacientes con LEG que fueron sometidos a esplenectomía por trombocitopenia refractaria o AHAI y 32 pacientes con LEG como controles. Se encontró que 90% fueron mujeres, la media de edad fue de  $30 \pm 10.8$  años. No se encontró diferencia en edad y sexo entre los grupos. La tabla 1 resume las características socio-demográficas de los pacientes, así como las características propias de la enfermedad al ingreso de la hospitalización.

En cuanto a las cuentas celulares, los pacientes sometidos a esplenectomía presentaron un mayor número de leucocitos a comparación de los controles ( $9,400 \pm 4,870$  vs  $6,534 \pm 3,110$ ,  $p=0.007$ ); sin diferencias en el número inicial de linfocitos. En cuanto al número de plaquetas, los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía presentaban menores cifras que los controles ( $23,566 \pm 56,888$  vs  $76,031 \pm 90,271$ ,  $p=0.008$ ). Se encontró que el 83.3% de los casos y el 50% de los controles presentaron trombocitopenia grave ( $<20,000$ ), sin embargo, esta diferencia no alcanzó significancia estadística ( $p=0.06$ ).

Los pacientes a los que se les realizó esplenectomía tenían una mayor dosis acumulada de prednisona en el año previo ( $8.77 \pm 5.93$  gr) al compararla con la del grupo control ( $2.25 \pm 1.08$  gr;  $p<0.001$ ). Los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía permanecieron un mayor número de días hospitalizados, a comparación de los controles  $19.4 \pm 15.3$  días vs  $11.09 \pm 10.9$  días,  $p=0.018$ .

Dentro del grupo de las esplenectomías, el 83% fueron laparoscópicas y el 16.6% abiertas. Las complicaciones inmediatas relacionadas al procedimiento quirúrgico, se presentaron en 5 pacientes (16%); 2 pacientes con hemorragia, un paciente con sepsis abdominal a los 12 días posterior a la esplenectomía, un paciente con neumonía intrahospitalaria y un paciente con fístula pancreática, de los cuales todos resolvieron.

La media del seguimiento fue de 63 meses en el grupo de esplenectomía y 66 meses en los controles. Los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía alcanzaron remisión completa en un periodo de tiempo más corto ( $2.4 \pm 1.2$  meses), a comparación de los controles ( $4.8 \pm 3.8$  meses), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p<0.01$ ). Sin embargo, después del seguimiento de 12 meses, no hubo diferencia en

cuanto a remisión al comparar casos (78%) y controles (86%),  $p=0.44$ . De manera interesante, a los 12 meses los pacientes que habían sido sometidos a esplenectomía tuvieron mayores cifras de leucocitos ( $7,578 \pm 2.660$  vs  $4.941 \pm 1.910$ ,  $p < 0.05$ ) y linfocitos ( $2.16 \pm 1.37$  vs  $1.15 \pm 0.87$ ,  $p=0.005$ ). En relación a la cifra de plaquetas, no hubo diferencia entre los grupos ( $p=0.28$ ).

A pesar de que las dosis acumuladas de prednisona en ambos grupos a los 12 meses fue similar ( $5.41 \pm 3.54$  vs  $5.24 \pm 3.71$  gr,  $p=0.86$ ), la dosis de prednisona en el grupo de esplenectomía fue menor a comparación de la dosis acumulada de los 12 meses previos al procedimiento quirúrgico. ( $5.41 \pm 3.54$  vs  $8.77 \pm 5.93$  gr,  $p=0.02$ ). Por el contrario, en los controles la dosis fue mayor a los 12 meses de seguimiento ( $5.24 \pm 3.71$  vs  $2.25 \pm 1.08$  gr,  $p < 0.01$ ) que la que habían recibido el año previo. El 90% de los casos requirieron el uso de esteroides a los 12 meses y 43% de los pacientes se encontraba en tratamiento con azatioprina, 6.6% con mofetil micofenolato, 13% con ciclofosfamida, 20% con danazol y 6.6% con vincristina, ninguno con rituximab. Por otro lado, en el grupo control, el 56% requirió esteroides a los 12 meses del seguimiento, 43.7% de los pacientes recibían azatioprina y el 6.25% mofetil micofenolato. Se observó que en el grupo de esplenectomía, el 70% de los pacientes no presentaron actividad hematológica al año, aunque 20% (6 pacientes) no alcanzaron remisión. En el caso de los controles, 50% de los pacientes se encontraron sin actividad hematológica y el 13% sin remisión. El 31% (10 pacientes) no completaron el seguimiento de 12 meses.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos en cuanto al índice de actividad (SLEDAI; 1.67 en casos y 1.55 en controles,  $p=0.86$ ); ni cambios en el índice de daño acumulado (SLICC/ACR; 1.57 en los casos y 1.43 controles,  $p=0.73$ ) a los 12 meses y al finalizar el seguimiento.

Se analizaron las infecciones que presentaron a lo largo del seguimiento y que requirieran manejo intrahospitalario; lo cual se evidenció en el 43% de los casos y en el 9% de los controles ( $p < 0.01$ ). Después del análisis multivariado, el antecedente de esplenectomía fue un factor de riesgo independiente para infección grave (RR 5.14, IC 1.05-25.11,  $p 0.043$ ), mientras que el número de leucocitos a los 12 meses fue un factor protector (RR 0.72, 95% IC 0.58 -0.89,  $p 0.003$ ).

## DISCUSIÓN

La trombocitopenia es una manifestación común en pacientes con LEG; múltiples estudios han establecido la relación entre trombocitopenia y manifestaciones graves de la enfermedad, como actividad a nivel renal, hematológico (AHA) y neurológico. Se ha asociado con un peor pronóstico y con un incremento en la mortalidad, por lo que es importante su manejo debido al impacto en la calidad de vida de los pacientes con LEG (46,47). El manejo de los pacientes con trombocitopenia y LEG depende de la gravedad de los síntomas. Se han empleado múltiples tratamientos farmacológicos, desde esteroides, inmunosupresores y nuevos agentes biológicos; sin embargo, a pesar de una adecuada respuesta inicial, se ha reportado una gran cantidad de pacientes que responden de una manera transitoria. Además, muchos pacientes presentan intolerancia a estos medicamentos por sus efectos adversos o incluso se enfrentan a los altos costos, como es el caso de tratamientos biológicos como rituximab, por lo que no es posible mantener el tratamiento a largo plazo (29).

En múltiples estudios de pacientes sometidos a esplenectomía se han reportado respuestas hematológicas tempranas del 100%, mientras que las respuestas tardías varían del 60% hasta el 82%, como es el caso del estudio de Li y colaboradores (29, 48). Sin embargo, estos estudios difieren en el tiempo de seguimiento y las mediciones que hicieron durante el estudio para valorar la remisión, así como en la cantidad de plaquetas que consideran como respuesta completa o parcial (49,50). Este estudio es uno de los más grandes con pacientes con LEG y trombocitopenia que fueron sometidos a esplenectomía, además de que se compara con un grupo control ajustado por edad y por año de hospitalización secundaria a actividad hematológica. Se les dio un seguimiento posterior a la esplenectomía u hospitalización durante un periodo de tiempo promedio de 63 meses en los casos y 66 meses en los controles, se dio seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, además que consideramos la última cita en el expediente. Los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía alcanzaron remisión completa en un periodo de tiempo significativamente más corto a comparación de los controles. Sin embargo, después del seguimiento de 12 meses, no hubo diferencia en cuanto a remisión al comparar ambos grupos, además de que no hubo diferencias en cuanto al número de plaquetas alcanzadas. Una comparación directa con nuestro estudio es el estudio llevado a cabo por Li y colaboradores, donde siguieron a 11 pacientes que fueron sometidos a esplenectomía, encontrando que el 100% de los pacientes respondieron inmediatamente

y que el 82% mantuvieron la respuesta en un periodo de seguimiento de 36 meses. Un paciente presentó una remisión sostenida únicamente con esplenectomía, mientras que 8 pacientes requirieron la combinación con otras terapias inmunosupresoras (48). Esto se contrapone con el estudio no controlado llevado a cabo por Hall y colaboradores en 1985 con 14 pacientes con esplenectomía, en el cual se describió que no se logró alcanzar una adecuada respuesta de la trombocitopenia: 5 pacientes persistieron con trombocitopenia, 6 pacientes presentaron recaída y únicamente 2 pacientes mantuvieron una respuesta sin esteroides (50).

En nuestro estudio decidimos medir las dosis acumuladas de esteroides durante el seguimiento de los pacientes, pre-esplenectomía/hospitalización, así como a los 12 meses de seguimiento. Los pacientes sometidos a esplenectomía presentaron mayor dosis acumulada de prednisona en el año previo. A pesar de que las dosis acumuladas de prednisona en ambos grupos a los 12 meses fueron similares, la dosis acumulada de prednisona en el grupo de esplenectomía fue significativamente menor a comparación de la dosis de los 12 meses previos al procedimiento quirúrgico, por lo que concluimos que la esplenectomía puede ser útil para disminuir el requerimiento de esteroides de los pacientes. Si bien la esplenectomía puede no ser suficiente como monoterapia, en combinación con esteroides se puede demostrar que las dosis requeridas para obtener una respuesta son menores (15,29). En nuestro grupo no fue un tratamiento suficiente para algunos pacientes, la mayoría requirió el uso de esteroides y se observó que a los 12 meses 90% de los pacientes se encontraron con esteroides y 53% se encontraban con algún otro tratamiento adyuvante. La esplenectomía puede potenciar la respuesta con la combinación de tratamiento médico, para sostener una respuesta, ya que 70% de los pacientes no presentaron actividad hematológica al año. Sin embargo, cabe destacar que el 20% (6 pacientes) no alcanzaron remisión. La comparación directa es con el estudio de Arnal; la mejor respuesta se obtuvo en el grupo de pacientes esplenectomizados o manejo combinado a base de prednisona más danazol o hidroxicloroquina, alcanzando remisiones completas hasta el 88%. En ese estudio no hubo una respuesta tan favorable con los inmunosupresores, sólo 2 de 14 pacientes que recibieron estos inmunosupresores tuvieron una respuesta sostenida y fue en el grupo de vinblastina (29).

Otro de nuestros objetivos específicos fue valorar los índices de actividad y daño acumulado de ambos grupos para confirmar si posterior a la esplenectomía existía un

impacto en la actividad en pacientes con LEG. Siendo que el bazo es un órgano que juega un papel importante en la respuesta autoinmune en pacientes con LEG, se esperaba que al realizar la esplenectomía los índices de actividad y daño disminuyeran. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar ambos grupos en cuanto al índice de actividad (SLEDAI), ni cambios en el índice de daño acumulado (SLICC/ACR) a los 12 meses y al finalizar seguimiento. Esto contrasta con lo observado en los estudios de Arnal en 2002 y Zhou en 2013, ya que en el seguimiento posterior de la esplenectomía sus pacientes presentaron disminución del SLEDAI. Sin embargo, también existe información que se opone a estos datos, en los estudios llevados a cabo por el grupo de Alarcón en 1976 y en 2002, donde se reportó que los pacientes con esplenectomía podían presentar exacerbación de la actividad LEG, como vasculitis cutánea (51). Ninguno de nuestros pacientes empeoró en cuanto a los índices de actividad o de daño acumulado; esto es compatible con lo que se ha reportado en múltiples estudios que presentaron los mismos datos (9, 29,48, 52,53) Sin embargo, se requerirán realizar estudios prospectivos para valorar de una manera más eficaz este parámetro, así como también validar una herramienta para valorar la calidad de vida de los pacientes que fueron sometidos a esplenectomía y compararlos con los que están en tratamiento farmacológico.

La tasa de complicaciones puede alcanzar hasta 17% en los pacientes sin LEG que son sometidos a esplenectomía, sin embargo en la población de pacientes con LEG ésta puede aumentar simplemente por la complejidad de la enfermedad de base; además del riesgo perioperatorio de sangrado o dehiscencia de la herida por el uso crónico de esteroides (23, 30). En nuestro estudio se encontró que el 83% de las esplenectomías realizadas en nuestros pacientes fueron cirugías laparoscópicas, las cuales han sido reportadas como seguras, además de que disminuyen la estancia intrahospitalaria y disminuyen los requerimientos transfusionales (55). Sin embargo, en nuestro estudio no se observaron diferencias entre las esplenectomías laparoscópicas y abiertas, esto probablemente a que nuestra muestra poblacional no es suficientemente grande para documentar estas diferencias. Se observó que 5 pacientes sufrieron complicaciones relacionadas al procedimiento, de las cuales todos resolvieron.

Las infecciones son la complicación mediata más frecuente post-esplenectomía, presentándose hasta en 8.4% (56); independientemente de la causa de la esplenectomía,

estos pacientes presentan 20 veces más riesgo de infecciones post quirúrgicas en los primeros 90 días a comparación de la población general sometida a un procedimiento quirúrgico (57). La esplenectomía favorece las infecciones por organismos encapsulados como *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenza B (HiB)*. Dentro de los procesos infecciosos más comunes se encuentra neumonía, sepsis abdominal por abscesos subfrénicos o infecciones de vías urinarias (56). En la mayoría de los estudios recientes de pacientes con LEG sometidos a esplenectomía no reportaron complicaciones secundarias a infecciones. En el estudio de Alarcón en 1979 se reportó que los pacientes esplenectomizados presentaban mayor riesgo de infecciones graves, aunque no se especifica cuáles fueron (52). En el estudio de Zhou intencionalmente buscaron complicaciones asociadas a infecciones relacionadas al procedimiento quirúrgico, dicha información se recolectó por reportes hechos por los mismos pacientes. Durante el seguimiento de 42 meses ninguno de los pacientes reportó infecciones, por lo que pudo haber un sesgo de memoria (55).

En nuestro estudio se documentó que el 43% de los casos y en el 9% de controles ( $p < 0.01$ ) fueron hospitalizados por infecciones graves durante todo el seguimiento, siendo las más frecuentes neumonías e infecciones de vías urinarias. Después del análisis multivariado, el antecedente de esplenectomía fue un factor de riesgo independiente para infección grave (RR 5.14, IC 1.05-25.11,  $p$  0.043). Cabe destacar que a pesar de que nuestro estudio presentó más infecciones en ambos grupos, puede relacionarse a que se dio un seguimiento más largo y que otros estudios no lo hayan detectado en los primeros meses.

Para prevenir infecciones, todos los pacientes esplenectomizados deben ser vacunados con una dosis de vacuna antineumocócica (polisacárida 23-valente en mayores de 65 años VP23), una única dosis de anti-HiB, una dosis de vacuna antimeningocócica y anualmente una dosis para influenza. Se requiere reinmunización cada 5 años en el caso de la vacuna antineumocócica y cada 4-10 años en el caso de la anti-meningocócica, dependiendo del tipo de vacuna. La eficacia reportada de la vacuna VP23 para infecciones bacterianas es de un 68- 84% y se ha observado que disminuye su letalidad de estas infecciones. La vacunación anti-HiB tiene una alta eficacia, con un 95% de protección (58). Aunque el estado de vacunación no fue el óptimo, ya que sólo el 63% de nuestros pacientes sometidos a esplenectomía fueron vacunados contra neumococo e influenza; esto no influyó en el riesgo de contraer infecciones.

La incidencia de complicaciones trombóticas es alrededor de 2.4% en pacientes esplenectomizados, esto por la presencia de trombocitosis en el periodo post-quirúrgico inmediato, las plaquetas tienden a regresar a la normalidad en semanas a meses (59). En los estudios existentes en la literatura dicha complicación no se ha observado en los pacientes con LEG, sin embargo en nuestro estudio uno de los pacientes falleció por tromboembolia pulmonar masiva a los 21 meses posterior a la esplenectomía; cabe destacar que el paciente no presentaba anticuerpos antifosfolípidos positivos ni había presentado trombocitosis durante su seguimiento.

En nuestro estudio 5 (16%) pacientes pertenecientes al grupo de casos fallecieron y 5 (16%) de los controles. Existen estudios donde se ha reportado una mortalidad hasta del entre el 6-16% (9, 12, 49, 54, 55). En el estudio de You y colaboradores, que se asemeja al nuestro, reportaron una mortalidad del 36% en pacientes sometidos a esplenectomía, este incremento en la mortalidad se puede relacionar al largo seguimiento de los pacientes (9.5 años) (15), por lo que nuestro estudio se asemeja a lo que se ha reportado en la literatura.



## **LIMITANTES DEL ESTUDIO**

La mayor limitante de nuestro estudio al ser retrospectivo es la recolección de datos por medio del expediente clínico, ya puede existir sesgo de memoria. Además, hubo una importante pérdida de pacientes en el seguimiento. Se debe de realizar un estudio prospectivo, controlado para determinar la respuesta de la esplenectomía en una cohorte de pacientes con LEG y actividad hematológica (trombocitopenia o AHAI), poder establecer la seguridad durante el procedimiento, la necesidad de terapias de salvamento y en un medio controlado, realizando la vacunación profiláctica de todos los pacientes y medir el riesgo de infecciones posteriores.

## **CONCLUSIONES**

La esplenectomía es una alternativa para los pacientes con LEG y actividad hematológica refractaria a tratamiento, ya que se asocia a una remisión más rápida y con la posibilidad de disminuir dosis acumulada de esteroides. Si bien no es suficiente como monoterapia, puede potenciar la respuesta con la combinación de tratamiento médico, para sostener una respuesta hematológica. Sin embargo, los pacientes no presentan cambios en cuanto al índice de actividad (SLEDAI) ni cambios en el índice de daño acumulado (SLICC/ACR). Es fundamental realizar una adecuada valoración y selección de pacientes, ya que la esplenectomía representa un riesgo significativo para infecciones mayores, sin importar la inmunosupresión del paciente o el antecedente de vacunación. Se requerirán estudios prospectivos controlados para establecer la eficacia y seguridad de las esplenectomías en pacientes con LEG, tanto en el momento quirúrgico como en el seguimiento posterior, haciendo énfasis en el riesgo de infecciones.

## ANEXOS

**Tabla 1.** Características demográficas y antecedentes de actividad de la enfermedad de la población a su ingreso y antecedentes de tratamientos farmacológicos que recibieron 12 meses antes de la esplenectomía/ hospitalización.

	Pacientes con LEG y esplenectomía n= 30	Pacientes con LEG sin esplenectomía n= 32	Valor de p
<b>FRECUENCIA (%)</b>			
Mujeres	27 (90)	27 (84.3)	0.50
Actividad debut hematológico	13 (43)	12 (37.5)	0.89
Actividad renal	11 (36.6)	15 (46.8)	0.41
Actividad hematológica	30 (100)	31 (96.8)	0.329
Actividad SNC	6 (20)	4 (12.5)	0.42
Actividad articular	17 (56.6)	18 (56.2)	0.97
Actividad mucocutánea	14 (46.6)	21 (65.6)	0.132
Actividad en serosas	3 (10)	6 (18.7)	0.328
Inmunoglobulina	3 (10)	1 (3.2)	0.21
<b>Plasmaféresis</b>	<b>4 (13.3)</b>	<b>0</b>	<b>0.033</b>
Mofetil micofenolato	4 (13.3)	2 (6.2)	0.34
Azatioprina	12 (40)	8 (25)	0.207
<b>MEDIA (DE)</b>			
Edad esplenectomía	30 (10.86)	31.7 (12.39)	0.63
Tiempo de diagnóstico meses	63 (81.2)	63.9 (64.7)	0.96
<b>Dosis acumulada de prednisona en los 12 meses previos (g)</b>	<b>8.77 (5.93)</b>	<b>2.25 (2.98)</b>	<b>&lt;0.0001</b>

**Tabla 2.** Índices de actividad y de daño acumulado (SLEDAI/SLICC) y laboratorios basales de la población al momento de la esplenectomía/ hospitalización.

	<b>Pacientes con LEG y esplenectomía (n=30)</b>	<b>Pacientes con LEG sin esplenectomía (n=32)</b>	<b>Valor de p</b>
<b>MEDIA (DE)</b>			
SLEDAI	3.90 (2.92)	6.56 (5.40)	0.19
SLICC	0.70 (1.48)	1.06 (1.24)	0.30
<b>Leucocitos (U/l)</b>	<b>9,400 (4,870)</b>	<b>6,534 (3,110)</b>	<b>0.007</b>
Linfocitos (U/l)	1,299 (1,239)	1,069 (968)	0.41
<b>Cifra plaquetas pre-esplenectomía (U/l)</b>	<b>23,566 (56,888)</b>	<b>76,031 (90,271)</b>	<b>0.008</b>
<b>FRECUENCIA (%)</b>			
Trombocitopenia grave <20,000 plaquetas (%)	25 (83.3)	16 (50)	0.06
<b>Hipocomplementemia</b>			
<b>C3 (%)</b>	<b>5 (16.6)</b>	<b>20 (62.5)</b>	<b>0.0001</b>
<b>C4 (%)</b>	<b>12 (40)</b>	<b>24 (75)</b>	<b>0.005</b>
Anti-DNA doble cadena elevado unidades (%)	4 (13.3)	12 (37.5)	0.70

**Tabla 3.** Características relacionadas a la esplenectomía/hospitalización y complicaciones secundarias a la esplenectomía/hospitalización.

	Pacientes con LEG y esplenectomía (n=30)	Pacientes con LEG sin esplenectomía (n=32)	Valor de p
<b>FRECUENCIA (%)</b>			
<b>Esplenectomía/ Hospitalización por TCP</b>	<b>28 (93)</b>	<b>17 (53)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Tipo cirugía (laparoscópica/abierta)	25 /5	-	
Indicación esplenectomía/ hospitalización			
AHAI	3 (10)	15 (50)	1.75
Trombocitopenia	28 (93)	17 (53)	
Complicaciones	5 (16.7)	4 (12.5)	1.33
Defunción	5 (16)	5 (16)	1.06

**Tabla 4.** Características del seguimiento a los 3, 6 y 12 meses, con parámetros a base de SLEDAI, leucocitos, linfocitos y plaquetas.

	Pacientes con LEG y esplenectomía	Pacientes con LEG sin esplenectomía	Valor de p
	Media (DE)	Media (DE)	
<b>Seguimiento 3 meses</b>			
SLEDAI 3 meses	1.26 (2.28)	2.04 (2.29)	0.21
Leucocitos (U/l)	8.556 (3.550)	7,503 (4.090)	0.31
<b>Linfocitos (U/l)</b>	<b>2,226 (1,331)</b>	<b>1,223 (627.9)</b>	<b>0.001</b>
Plaquetas (U/l)	266,222 (173, 615)	237,777 (119,493)	0.486
<b>Seguimiento 6 meses</b>			
Leucocitos (U/l)	7.785 (3.250)	5.748 (2.020)	0.10
Linfocitos (U/l)	1,801 (1,045)	1,300 (989)	0.85
Plaquetas (U/l)	262,500 (169,498)	210,920 (97,634)	0.17
<b>Seguimiento 12 meses</b>			
SLEDAI 12 meses	1.67 (2.51)	1.55 (2.28)	0.86
SLICC	1.57 (1.34)	1.43 (1.47)	0.73
Leucocitos (U/l)	7.578 (2.660)	4.941 (1.910)	0.00
Linfocitos (U/l)	2,162 (1,376)	1,157 (879)	0.005
Plaquetas (U/l)	251,407 (139,057)	212,636 (105,890)	0.287
<b>Meses para remisión completa (&gt;150,000 plaquetas en 2 mediciones)</b>	<b>2.4 (1.22)</b>	<b>4.8 (3.85)</b>	<b>0.005</b>
Dosis de prednisona a los 12 meses (mg)	9.5 (10.78)	9.8 (8.77)	0.90
Dosis acumulada de prednisona a los 12 meses (g)	5.41 (3.54)	5.24 (3.71)	0.86

**Tabla 5.** Seguimiento, índices de actividad y daño acumulado (SLEDAI/SLICC) más allá de los 12 meses.

	<b>Pacientes con LEG y esplenectomía</b>	<b>Pacientes con LEG sin esplenectomía</b>	<b>Valor de p</b>
<b>MEDIA (DE)</b>			
Tiempo seguimiento (meses)	63.07 (± 63.25)	66.5 (±7 4.38)	0.84
SLEDAI última consulta	3.5 (± 6.75)	2.91 (± 3.43)	0.66
SLICC última consulta	1.80 (± 1.51)	1.38 (± 1.36)	0.25

## ABREVIACIONES

1. LEG: lupus eritematoso generalizado (LEG)
2. ACR: Colegio Americano de Reumatología.
3. SLICC: *Systemic Lupus International Collaborating Clinics*.
4. SLEDAI: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index*.
5. TIP: trombocitopenia inmune primaria.
6. IV: intravenoso.
7. IGIV: gammaglobulina intravenosa.
8. MMF: mofetil micofenolato.
9. AHAI: anemia hemolítica autoinmune.
10. PDN: prednisona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kaul A, Gordon C, et al. Systemic lupus erythematosus. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 16;2:16039.
2. Vila LM, Alarcon GS, McGwin G Jr et al. LUMINA Study Group. Early clinical manifestations, disease activity and damage of systemic lupus erythematosus among two distinct US Hispanic subpopulations. *Rheumatology* 2004;43:358–63.
3. Lie TH, Rothfield NF. An evaluation of the preliminary criteria for the diagnosis of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1972;15:532–4.
4. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982;25:1271–7.
5. Feletar M, Ibanez D, Urowitz MB, et al. The impact of the 1997 update of the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus: what has been changed? *Arthritis Rheum* 2003;48:2067–9.
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012;64:2677–86.
7. Hepburn AL1, Narat S, et al. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2243-54.
8. Dixon RH, Rosse WF, et al. Platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. (1975); 31(2):129–134.
9. Gruenberg JC, VanSlyck EJ, Abraham JP, et al. Splenectomy in systemic lupus erythematosus. *Am Surg* (1986); 52(7):366–370.
10. Budman DR, Steinberg AD, et al. Hematologic aspects of systemic lupus erythematosus. Current concepts. *Ann Intern Med*. (1977); 86(2):220–229.
11. Lurie DP, Kahaleh MB, et al. Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. (1982); 9(2):311–314.
12. Homan WP, Dineen P, et al. The role of splenectomy in the treatment of thrombocytopenic purpura due to systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. (1978); 187(1):52–56.
13. Cooper MR, Hansen KS, Maynard CD, Elrod IW, Spurr CL, et al. Platelet survival and sequestration patterns in thrombocytopenic disorders. *Radiology*. (1972); 102(1):89–100.



14. Swinkels M, Rijkers M, et al. Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Front Immunol*. 2018 Apr 30;9:880.
15. You NY, Tefferi A, Nagorney M, et al. Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 2004; 240(2):286–292.
16. Rupin A, Gruel Y, Poumier-Gaschard P, et al. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus: association with antiplatelet and anticardiolipin antibodies. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55:418–26.
17. Fabris F, Steffan A, Cordiano I, et al. Specific antiplatelet autoantibodies in patients with antiphospholipid antibodies and thrombocytopenia. *Eur J Haematol* 1994;53:232–6.
18. Morgan M, Downs K, Chesterman CN, et al. Clinical analysis of 125 patients with the lupus anticoagulant. *Aust N Z J Med* 1993;23:151–6.
19. Munoz-Rodriguez FJ, Reverter JC, Font J, et al. Prevalence and clinical significance of antiprothrombin antibodies in patients with systemic lupus erythematosus or with primary antiphospholipid syndrome. *Haematologica* 2000;85:632–7.
20. Hepburn AL1, Narat S, Mason JC. The management of peripheral blood cytopenias in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 Dec;49(12):2243-54.
21. Ziakas PD, Giannouli S, Zintzaras E, Tzioufas AG, Voulgarelis M. Lupus thrombocytopenia: clinical implications and prognostic significance. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1366–9.
22. Reveille JD, Bartolucci A, Alarcon GS. Prognosis in systemic lupus erythematosus. Negative impact of increasing age at onset, black race, and thrombocytopenia, as well as causes of death. *Arthritis Rheum* 1990;33:37–48.
23. Pistiner M, Wallace DJ, Nessim S, et al. Lupus erythematosus in the 1980s: a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum* 1991;21:55–64.
24. Miller MH, Urowitz MB, Gladman DD. The significance of thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1983;26:1181–6.
25. Mok CC, Lee KW, Ho CT, Lau CS, Wong RW. A prospective study of survival and prognostic indicators of systemic lupus erythematosus in a southern Chinese population. *Rheumatology* 2000;39:399–406.
26. Nossent JC, Swaak AJ. Prevalence and significance of haematological abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus. *Q J Med* 1991;80:605–12.
27. Kurosawa Y, Ozawa M, et al. Extensively re-organized systemic lymph nodes provide a feasible environment for self-reactivity in lupus-prone NZB × NZW F1 mice. *Int*

*Immunol.* 2017 Dec 31;29(12):567-579.

28. Fayyaz A, Igoe A, Kurien BT, *et al.* Haematological manifestations of lupus. *Lupus Science & Medicine* 2015;2:e000078.
29. Arnal C, Piette JC, Leone J, *et al.* Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. *J Rheumatol* 2002;29:75–83.
30. Marino C, Cook P. Danazol for lupus thrombocytopenia. *Arch Intern Med* 1985;145:2251–2.
31. Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, *et al.* Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol* 1995;22:1867–71.
32. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, *et al.* Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *Br J Rheumatol* 1997;36:1095–9.
33. West SG, Johnson SC. Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1988;108:703–6.
34. Moss C, Hamilton PJ. Thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus responsive to dapsone. *BMJ (Clinical research ed)* 1988;297:266.
35. Maier-Moore JS, Koelsch KA, Smith K, *et al.* Antibody-secreting cell specificity in labial salivary glands reflects clinical presentation and serology in sjogren's syndrome patients. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:3445–56.
36. Borg EJ, Kallenberg CG. Treatment of severe thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus with intravenous gammaglobulin. *Ann Rheum Dis* 1992;51:1149–51.
37. Ahn YS, Harrington WJ, Seelman RC, *et al.* Vincristine therapy of idiopathic and secondary thrombocytopenias. *N Engl J Med* 1974;291:376–80.
38. Manger K, Kalden JR, Manger B. Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 1996;35:669–75.
39. Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, *et al.* Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1990;112:674–7.
40. Roach BA, Hutchinson GJ. Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1993;36:682–4.
41. Chang HK. Successful treatment of refractory thrombocytopenia with mycophenolate mofetil in a patient with systemic lupus erythematosus. *J Korean Med Sci*

2005;20:883–5.

42. Abu-Shakra M, Shoenfeld Y. Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2001;10(3):152-3.

43. Lateef A, Lahiri M, Teng GG, *et al*. Use of rituximab in the treatment of refractory systemic lupus erythematosus: Singapore experience. *Lupus* 2010;19:765–70.

44. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Sandoval-Cruz M, *et al*. Anti-CD20 therapy in patients with refractory systemic lupus erythematosus: a longitudinal analysis of 52 Hispanic patients. *Lupus* 2010;19:213–9.

45. Maroun MC, Ososki R, Andersen JC, Dhar JP. Eltrombopag as steroid sparing therapy for immune thrombocytopenic purpura in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015 Jun;24(7):746-50

46. Jallouli M, Frigui M, Marzouk S, *et al*. Clinical implications and prognostic significance of thrombocytopenia in Tunisian patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2012;21:682–687.

47. Zhao H, Li S, Yang R. Thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus: significant in the clinical implication and prognosis. *Platelets*. 2010;21:380–385.

48. Li, R., Liu, G. *et al*. Splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus in 11 Chinese patients. *Rheumatol Int*. 2011 Jan;31(1):9-15.

49. Coon WW. Splenectomy for cytopenias associated with systemic lupus erythematosus. *Am J Surg* 1988;155:391–4.

50. Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, *et al*. Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1985;102:325–8.

51. Alarcon-Segovia D. Splenectomy has a limited role in the management of lupus with thrombocytopenia. *J Rheumatol* 2002;29:1–2.

52. Rivero SJ, Alger M, Alarcon-Segovia D. Splenectomy for hemocytopenia in systemic lupus erythematosus. A controlled appraisal. *Arch Int Med* 1979;139:773–6.

53. Hakim AJ, Machin SJ, Isenberg DA. Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the response to splenectomy. *Semin Arthritis Rheum* 1998;28:20–5.

54. Mestanza-Peralta M, Ariza-Ariza R, Cardiel MH, Alcocer-Varela J (1997) Thrombocytopenic purpura as initial manifestation of systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 24(5):867–870

55. Zhou, J., Wu, Z., Zhou, Z. *et al.* Efficacy and safety of laparoscopic splenectomy in thrombocytopenia secondary to systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol.* 2013 Aug;32(8):1131-8.
56. Bragodia N, Button MS, Spanheimer PM, et al. Morbidity and mortality following elective splenectomy for benign and malignant hematologic conditions. Analysis of the American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program Data. *JAMA Surg* 2014; 149 (10):1022-1029.
57. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. *BMJ.* 1996;312:430-4.
58. Giuseppe Leone, Eligio Pizzigallo. Bacterial Infections Following Splenectomy for Malignant and Nonmalignant Hematologic Diseases. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2015; 7(1).
59. Khan PN1, Nair RJ. Postsplenectomy reactive thrombocytosis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2009 Jan;22(1):9-12.