

**TIEMPO A LA ESPLENECTOMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE  
REFRACTARIEDAD EN TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

**ALBERTO MARIO PEREIRA GARZÓN**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE HEMATOLOGÍA**

**BOGOTÁ D.C.**

**2012**

**TIEMPO A LA ESPLENECTOMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO DE  
REFRACTARIEDAD EN TROMBOCITOPENIA INMUNE PRIMARIA**

**ALBERTO MARIO PEREIRA GARZÓN**

**TRABAJO DE GRADO**

**TUTORES:**

**DR. GERMÁN ENRIQUE PÉREZ**

**DR. CARLOS DANIEL BERMÚDEZ**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE HEMATOLOGÍA**

**BOGOTÁ D.C.**

**2012**

## Tabla de Contenido

1. Introducción	5
2. Marco Teórico	7
3. Problema	15
4. Justificación	16
5. Objetivos	17
5.1. Objetivo General	17
5.2. Objetivos Específicos	17
6. Materiales y Métodos	18
6.1. Tipo de Estudio	18
6.2. Población y Muestra	18
6.2.1. Criterios de Inclusión y Exclusión	19
6.3. Variables	19
6.3.1. Variables Independientes	19
6.3.2. Variables Dependientes	21
6.3.3. Definiciones	22
6.4. Recolección de la Información	22
6.5. Revisión Sistemática de la Literatura	24
7. Consideraciones Éticas	37
8. Plan de Análisis	38
9. Resultados	39
10. Discusión y Conclusiones	46
11. Referencias	49

## Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Estudios que mostraron factores pronósticos para TPI refractaria</i> .....	32
Tabla 2. <i>Complicaciones de acuerdo a tipo de esplenectomía</i> .....	33
Tabla 3. <i>Estancia hospitalaria de acuerdo a tipo de esplenectomía</i> .....	34
Tabla 4. <i>Descripción de la población esplenectomizada</i> .....	40
Tabla 5. <i>Comportamiento de plaquetas en pacientes con TPI</i> .....	41
Tabla 6. <i>Distribución de tratamientos por línea de manejo</i> .....	43
Tabla 7. <i>Análisis bivariado de refractariedad</i> .....	44
Tabla 8. <i>Análisis bivariado de refractariedad de acuerdo a número de líneas de tratamiento</i> .....	45

## Lista de Figuras

Figura 1. <i>Diagrama de flujo para la selección de los estudios</i> .....	30
Figura 2. <i>Distribución de edad por sexo en población general con TPI</i> .....	39
Figura 3. <i>Distribución de eventos al diagnóstico</i> .....	41
Figura 4. <i>Tiempo en días desde el diagnóstico hasta la esplenectomía</i> .....	42

## 1. Introducción

La trombocitopenia inmune (TPI), es una enfermedad heterogénea mediada por anticuerpos antiplaquetarios que puede ser primaria o secundaria (1), además su evolución puede ser *de novo*, persistente y crónica (2,3). El tratamiento de primera línea desde hace más de 50 años son los esteroides, con tasas de respuesta entre el 41-89% (2,4-7) que en general termina en recaídas tempranas o tardías, cuando se suspenden, con el inconveniente de múltiples efectos adversos. Es por esto que se han descrito múltiples tratamientos de segunda línea, que van desde medicamentos inmunosupresores hasta esplenectomía. La esplenectomía ha sido uno de los métodos terapéuticos más utilizados, con tasas de respuesta completa y duradera del 64% a 5 años, convirtiéndose en una de las estrategias más eficaces en el manejo de la trombocitopenia inmune (8). Sin embargo existe un subgrupo de pacientes que fracasa a la esplenectomía, denominados pacientes refractarios, definidos como carencia de respuesta con plaquetas menores a 30.000 a los dos meses posteriores al procedimiento, o que luego de haber logrado respuesta presenten nueva disminución del conteo de plaquetas por debajo de 30.000 que obliga a otra intervención terapéutica, esta definición fue propuesta por el grupo de trabajo internacional en TPI (3). Otros desenlaces adversos son sangrado mayor y menor (9), y obligan a ejecutar diversas intervenciones terapéuticas, principalmente medicamentos inmunomoduladores y agonistas del receptor de trombopoyetina. Estos últimos requieren uso continuo y tienen un costo económico alto, además, con la incertidumbre sobre los desenlaces a largo plazo, porque el tiempo de seguimiento de los pacientes, de los estudios existentes, es aún corto (10).

Además, no existen predictores clínicos, demográficos ni paraclínicos, que sugieran cuales pacientes van a fracasar con la esplenectomía, ni cual es el momento ideal para

realizar el procedimiento. Según mostró una revisión sistemática de pacientes con TPI llevados a esplenectomía realizado por Kojouri y cols en el año 2004 (8), que incluyó 4146 pacientes de 56 series de casos, no se observaron factores de riesgo que pronosticaron la eficacia de la esplenectomía.

Al parecer, a medida que evoluciona la enfermedad en el tiempo, aumenta el número de tejidos ectópicos al bazo que generan destrucción plaquetaria, traducándose en refractariedad, lo que hace muy difícil el manejo de esta patología con las estrategias convencionales; esto genera desenlaces adversos con episodios de sangrado (mayores y menores). El objeto de este estudio es analizar una serie de casos de pacientes con TPI primaria con la intención de identificar si hay factores pronósticos de respuesta a la esplenectomía.

## 2. Marco Teórico

De acuerdo al grupo internacional de trabajo (3), la TPI se define como una entidad autoinmune caracterizada por un conteo plaquetario en sangre periférica por debajo de 100.000 por microlitro (uL), independiente de la existencia de síntomas hemorrágicos, en ausencia de otras enfermedades asociadas a trombocitopenia.

Desde el punto de vista histórico, la TPI fue inicialmente denominada púrpura trombocitopénica idiopática, por las manifestaciones clínicas características consistentes con aparición de lesiones purpúricas en la piel. Los primeros en reconocer la púrpura como una manifestación clínica fueron Hipócrates y Galeno en la era Greco-Romana, quienes asociaron estos hallazgos con la ‘fiebre pestilente’ (11). En el año 1025 después de Cristo, en el volumen 14 del tratado monumental ‘El canon de medicina’, Avicenna describió por primera vez un caso de un paciente que encajaba con el diagnóstico de TPI, sin embargo hasta ese momento no se conocía la naturaleza de la enfermedad ni su relación con el conteo plaquetario, en el año 1841 dos médicos ingleses hicieron el primer dibujo de la plaqueta (11). El término plaqueta fue introducido en 1882 por el patólogo italiano Bizzozero, quien encontró una asociación entre esta célula y la hemostasia. En 1883 Brohm reportó una posible asociación entre la aparición de lesiones purpúricas y disminución en los niveles de plaquetas hallazgo que fue corroborado por el Belga Denys en 1887 quien demostró que existía una caída en el recuento plaquetario durante la fase activa de la púrpura y que al cesar el sangrado concomitantemente se encontraba aumento en los niveles de plaquetas (11). Marino en el año 1905 fue el primero en sugerir la naturaleza inmune de la TPI y en el año 1916, Kaznelson propuso que el bazo era la fuente de destrucción plaquetaria en la enfermedad y junto con su profesor Hermann Schloffer, realizaron la primera

esplenectomía terapéutica exitosa a una paciente de 36 años con TPI crónica, documentando unos niveles plaquetarios de 2.000 al momento del procedimiento y de 500.000 a las 4 semanas posterior a la esplenectomía, con resolución de los síntomas (11).

La TPI es una entidad rara, cuya incidencia reportada por un registro italiano fue de 6.8 casos por 100.000 pacientes por año, pero cuando tomaron únicamente los casos de TPI primaria la incidencia fue aún menor (2.6 por cada 100.000 pacientes por año) (12). En general, la enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres como se observó en el registro internacional PARC-ITP en donde el 68% de los casos correspondieron a mujeres y el 38% a hombres (13). Así mismo se encontró que la presentación fue más frecuente en mujeres que en hombres en la población del Pacífico Asiático (14), como también en la población australiana (mujeres 56% vs hombres 44%) (15). La edad de presentación es heterogénea en los diferentes reportes con un rango entre 39-56 años (13,15) y se tiende a equilibrar la razón mujer : hombre en la población mayor de 60 años con TPI (16,17,18).

Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la TPI. Estudios de medicina nuclear con plaquetas radiomarcadas demostraron que la vida media plaquetaria de los pacientes con TPI crónica estaba disminuida con respecto a la población general, indicando un mecanismo de destrucción periférica, pero a su vez la producción plaquetaria en la médula ósea 'recambio plaquetario' no aumentaba para compensar la destrucción. El experimento de Harrington en los años 50 fue la primera evidencia de que la destrucción plaquetaria en la enfermedad es causada por un factor plasmático (19), actualmente se conoce que estos factores corresponden a anticuerpos antiplaquetarios. Estos autoanticuerpos están dirigidos principalmente contra los epítopes más relevantes de la glicoproteína IIb/IIIa, pero también contra la glicoproteína

Ib/IX y otras glicoproteínas de la membrana plaquetaria aunque en menor medida. Esta unión antígeno-anticuerpo condiciona un rápido aclaramiento plaquetario a través del reconocimiento de la fracción Fc por parte del macrófago en el bazo principalmente (20). Adicionalmente, se ha encontrado que los anticuerpos no solo generan destrucción plaquetaria periférica, sino que también inducen disminución de la producción y freno en la maduración del megacariocito, reduciendo la producción plaquetaria a nivel medular (20,21), confirmando así los hallazgos observados en los estudios de medicina nuclear.

Se encontraron otros mecanismos inmunológicos comprometidos en la TPI. En el suero de pacientes con la entidad se ha documentado un aumento de la respuesta Th1, relacionado a proliferación oligoclonal de linfocitos T CD4. Adicionalmente, existe evidencia de alteración de la función de los linfocitos T CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3 reguladores (Treg), lo cual genera alteración de la inmunotolerancia (1,20). Además se encuentran disminuidos los linfocitos T que expresan el marcador KIR (Killer cell immunoglobulin-like receptor), implicados en la regulación a la baja de linfocitos T CD8 citotóxicos, lo cual confirma que estos últimos están envueltos en la destrucción plaquetaria periférica y del megacariocito en la médula ósea (20).

El macrófago adicional a su función de aclaramiento plaquetario en el sistema retículoendotelial, es la célula presentadora de antígeno implicada en la activación de linfocitos T y B auto-reactivos en la enfermedad, independiente de la exposición a glicoproteína IIb/IIIa exógena. La célula madre mesenquimal esta relacionada con efectos inmunoreguladores a través de la modulación de la respuesta Th1 del Linfocito T CD4, mediante la producción de prostaglandinas, interleucina 10 (IL10), indolamina 2,3 dioxigenasa y la inducción de proliferación de Tregs. En pacientes con TPI se ha observado una disminución de la función y de la capacidad proliferativa de esta célula.

Por último en TPI postinfecciosa, los mecanismos fisiopatológicos están en relación con mimetismo molecular, bien documentado entre secuencias específicas de aminoácidos del antígeno IIIa como aa 49-66 y antígenos del virus de la Hepatitis C y el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) (1,20).

La TPI se clasifica según su evolución clínica en *de novo* cuando el paciente se encuentra dentro de los primeros 3 meses desde el diagnóstico, persistente cuando se encuentra entre 3 y 12 meses desde la fecha del diagnóstico y crónica cuando su evolución es mayor a 12 meses (3). El diagnóstico de TPI se hace por exclusión de una causa secundaria de trombocitopenia, teniendo en cuenta que no existe en el momento una prueba que confirme la enfermedad. Hay indicaciones puntuales para la realización de un estudio de médula ósea con la intención de descartar causas diferentes de trombocitopenia, por la existencia de duda en el diagnóstico de TPI. Estas indicaciones son: compromiso de otra línea celular diferente a la plaquetaria en sangre periférica, fracaso a la primera línea de tratamiento incluyendo a los pacientes que se someterán a esplenectomía terapéutica (2,16). La edad mayor a 60 años como única indicación para estudio de médula ósea está en controversia, algunos grupos la recomiendan en todos los pacientes y otros la recomiendan únicamente en TPI de presentación atípica (sangrado mayor, compromiso de más de una línea celular en sangre periférica, síntomas B, etc) (2,16).

Una vez establecido el diagnóstico de TPI, el siguiente paso es descartar causas secundarias por mediación inmune. Las causas de TPI secundaria son infecciosas como Hepatitis C, VIH, *Helicobacter pylori*, Citomegalovirus, Varicella-Zoster; enfermedades autoinmunes como el síndrome de anticuerpos antifosfolípido, lupus eritematoso sistémico; neoplásicas como en el caso de síndromes linfoproliferativos; asociada a medicamentos como la quinina, o posterior a vacunación (2,3,16).

La TPI es una entidad heterogénea con un amplio espectro de síntomas de sangrado a la presentación que comprende desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con sangrado mayor. La TPI severa se define por la presencia de síntomas de sangrado que condiciona inicio de tratamiento o aparición de nuevos síntomas que condicionen una nueva estrategia terapéutica o aumento en la dosis del tratamiento de base (3). La mortalidad global de los pacientes con TPI es 1.6 y 2.3 veces mayor con respecto a la población general ajustada por edad, sexo y comorbilidad, y es 10.6 veces mayor cuando se evalúa específicamente la mortalidad relacionada con sangrado (22). Teniendo en cuenta que la mortalidad relacionada con sangrado en pacientes con TPI esta dada por los casos de sangrado mayor, al evaluar los factores asociados a sangrado mayor durante el curso de la enfermedad se ha encontrado que la edad es una variable pronóstica independiente, observándose que los pacientes menores de 40 años tuvieron una incidencia de 0.4% pacientes-año de sangrado mayor, los pacientes entre 40 y 60 años 1.1% y los pacientes mayores de 60 años 10.4%. Al evaluar el riesgo anual de sangrado fatal en los pacientes con plaquetas persistentemente menores de 30.000/uL de acuerdo a grupo de edad, se encontró que en los menores de 40 años el riesgo fue del 0.4%, en los pacientes entre 40 y 60 años del 1.2% y en los mayores de 60 años del 13% (22).

En cuanto al tratamiento del paciente con TPI, lo primero que se debe establecer es la indicación de iniciar tratamiento. Teniendo en cuenta que los desenlaces modificables con la terapia son sangrado global y complicaciones por sangrado mayor, la decisión de iniciar tratamiento se soporta en la presencia de síntomas de sangrado o en un conteo plaquetario en sangre periférica inferior a 30.000/uL; sin embargo esta decisión debe ser individualizada para cada paciente, teniendo en cuenta factores como la práctica de

deportes de contacto, la edad, la calidad de vida, la preferencia del paciente, los riesgos de la terapia (2).

En general, el tratamiento de primera línea en los pacientes con indicación de manejo son los esteroides, con tasas de respuesta entre el 41-89% (2,4,5,6,7). Solo existe un estudio aleatorizado que comparó esteroide en pulsos a dosis altas con esteroide oral a dosis convencional de uso continuo, el cual mostró que no hay diferencia entre estas dos estrategias terapéuticas en términos de respuesta sostenida a 6 meses (Dexametasona pulsos dosis altas 25% vs prednisona dosis convencional por 4 semanas 36%,  $p=0.33$ ) (23). Sin embargo, se prefiere el uso de esteroides en pulsos por menor tendencia a eventos adversos graves, en relación con un menor tiempo de exposición del paciente al medicamento (23).

Lamentablemente, la gran mayoría de pacientes son refractarios o dependientes de esteroides para mantener un nivel hemostático de plaquetas. Este es el subgrupo de pacientes que requiere terapia de segunda línea. Existen más de 10 opciones terapéuticas en este contexto, pero las más eficaces son la esplenectomía, el rituximab y los agonistas de trombopoyetina. Es difícil seleccionar la mejor opción entre estas tres por que no hay hasta la fecha, estudios aleatorizados controlados que las comparen (20,24,25). Cada una de estas tiene ventajas y desventajas, razón por la cual la elección debe realizarse de manera individual, de acuerdo a las características de cada paciente (25).

El rituximab es un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20, eficaz en los pacientes con TPI primaria refractarios o dependientes de esteroide. En el metanálisis de Auger S et al, las tasas de respuesta global y de respuesta completa al año, en pacientes antes de ser sometidos a esplenectomía, fueron de 57% y 40% respectivamente (26). Sin embargo, el rituximab no está aprobado por la Food and Drug Administration (FDA)

para el manejo de pacientes con TPI primaria, no hay estudios controlados aleatorizados que evalúen su eficacia, presenta efectos adversos como reacciones infusionales, riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva y enfermedad del suero y su costo es alto (25).

Los agonistas de trombopoyetina disponibles en la actualidad son dos: romiplostim y eltrombopag; de los tratamientos de segunda línea, son los únicos evaluados en estudios clínicos aleatorizados controlados, con evidencia de mejoría en las tasas de respuesta plaquetaria y respuesta plaquetaria duradera con respecto a la terapia estandar (10,27,28). Tienen desventajas como el requerir uso continuo para mantener el conteo plaquetario deseado, no hay información sobre los eventos adversos con el uso a largo plazo, hay evidencia de mielofibrosis secundaria y eventos tromboembólicos y su costo es muy alto.

Por último, la esplenectomía es la estrategia terapéutica existente mas eficaz en TPI, con tasas de respuesta completa sostenida del 64% a 5 años (8). Adicionalmente, es un procedimiento menos costoso, puede realizarse de forma segura en mujeres que tienen planeado quedar en embarazo, y las terapias de rescate disponibles para el paciente refractario son eficaces, la esplenectomía laparoscópica ha reducido las complicaciones perioperatorias así como la estancia hospitalaria (8,25). Pero la esplenectomía tiene el inconveniente de ser un procedimiento invasivo que condiciona extracción de un órgano sano, con tasas de complicaciones del 9.6% para la laparoscópica y del 12.9% para la esplenectomía abierta, de acuerdo a lo reportado por Kojouri et al en una revisión sistemática de la literatura (8).

Las complicaciones relacionadas con la esplenectomía se clasifican en perioperatorias cuando están en relación directa con el acto quirúrgico y tardías cuando se asocian a eventos consecuentes a la pérdida del bazo. Las complicaciones perioperatorias mas

importantes descritas son: sangrado intra-abdominal, tromboembolismo venoso e infecciones del sitio operatorio y abscesos abdominales. La complicación mas importante relacionada con asplenia es el riesgo de infecciones severas por gérmenes encapsulados. El riesgo de sepsis en el paciente esplenectomizado es 14 veces mayor dentro del primer año del procedimiento y 4 veces mayor después del año de la intervención con respecto a la población general (25).

Además no existe claridad con respecto a los factores pronósticos de pacientes con TPI que van a fracasar con la esplenectomía. Se han evaluado múltiples variables como: la edad al diagnóstico, la edad al momento de la esplenectomía, el género, el número de líneas de tratamiento antes del procedimiento, la respuesta a esteroides, el sitio de destrucción plaquetaria, el conteo de plaquetas al diagnóstico, el conteo de plaquetas al momento de la esplenectomía, el conteo de plaquetas al día 7 del procedimiento; sin encontrar datos conclusivos respecto a la asociación de una de estas variables de forma independiente con la refractariedad (8). En un trabajo Colombiano, Montaña et al. encontró que la respuesta inicial a esteroides, la edad menor de 40 años al diagnóstico y un recuento plaquetario alto posterior al procedimiento, fueron factores independientes asociados a la respuesta a la esplenectomía ( $p < 0.05$ ) (29). Otra variable que ha sido evaluada como factor pronóstico de TPI refractaria es el tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía, por que se piensa que a medida que evoluciona la enfermedad en el tiempo, aumenta la probabilidad de desarrollar focos ectópicos al bazo de destrucción plaquetaria, lo que podría traducirse en refractariedad. Los trabajos de Wilde et al y den Ottolander et al mostraron que a mayor tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la esplenectomía, era mayor la probabilidad de TPI refractaria (30,31). Sin embargo, otros estudios no ha confirmado estos hallazgos (8).

### **3. Problema**

Teniendo en cuenta que a medida que evoluciona la enfermedad en el tiempo, aumenta la probabilidad de desarrollar focos ectópicos al bazo de secuestro plaquetario, en una serie de casos de pacientes esplenectomizados con TPI primaria es posible que exista asociación entre la refractariedad y el tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la esplenectomía?

#### **4. Justificación**

Ya existe un estudio en Colombia que evaluó factores pronósticos para respuesta a la esplenectomía en pacientes con TPI (Montaño J y cols), el cual mostró que la edad menor de 40 años al momento del procedimiento, el antecedente de buena respuesta a esteroides y el conteo de plaquetas mayor a 150.000 posterior a la esplenectomía ( $p < 0.005$ ), fueron variables que de forma independiente se asociaron a respuesta a la esplenectomía. Sin embargo no existen datos locales respecto a el tiempo entre el diagnóstico y la realización del procedimiento como factor pronóstico de refractariedad. La idea del trabajo es describir y analizar en una serie de casos de pacientes con TPI primaria y esplenectomizados, y explorar si existió asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la esplenectomía, con refractariedad; con base en estos resultados se plantearía que el llevar más tempranamente al paciente a esplenectomía mejoraría las tasas de TPI refractaria y reduciría las complicaciones relacionadas con el uso crónico de medicamentos como esteroides e inmunosupresores, lo que redundaría en una mejor calidad de vida de los pacientes.

## **5. Objetivos**

### **5.1. Objetivo General**

Observar si hay asociación entre el tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la esplenectomía con refractariedad.

### **5.2. Objetivos Específicos**

1. Describir el porcentaje de pacientes que son llevados a esplenectomía como medida terapéutica para trombocitopenia inmune primaria en una serie de pacientes, así como las tasas de respuesta y respuesta duradera.
2. Describir las características clínicas de los pacientes con TPI primaria sometidos a esplenectomía de la serie.
3. Estimar las tasas de morbilidad y mortalidad secundarias a esplenectomía, en la población descrita.
4. Establecer si es posible, otros factores pronósticos de refractariedad, diferentes al tiempo a la esplenectomía, de acuerdo a variables clínicas, paraclínicas y demográficas.

## **6. Materiales y Métodos**

### **6.1. Tipo de Estudio**

Serie de casos, con inclusión de todos los pacientes con diagnóstico de trombocitopenia inmune primaria esplenectomizados y no esplenectomizados, con registro de las principales variables que pudiesen comportarse como factores pronósticos de TPI refractaria, haciendo una observación retrospectiva de los datos.

### **6.2. Población y Muestra**

Se incluyeron todos los pacientes con 15 o mas años de edad y diagnóstico de trombocitopenia inmune (TPI) primaria, determinado de forma clínica luego de haber descartado otras causas de trombocitopenia o con hallazgos en el estudio de médula ósea sugestivos como hiperplasia de la línea megacariocítica, manejados en el Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego de la Ciudad de Bogotá (Colombia) entre el 1º de enero de 2009 hasta el 31 de octubre de 2012.

Se tuvieron en cuenta únicamente los pacientes con TPI primaria. Los pacientes con evidencia de causa secundaria de TPI como infección por VIH, hepatitis C, hepatitis B, lupus eritematoso sistémico, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, neoplasia de célula b madura, medicamentos, no se incluyeron en el estudio.

## 6.2.1 Criterios de inclusión y exclusión

### Criterios de inclusión:

- Edad mayor o igual a 15 años
- Criterios clínicos o de médula ósea para trombocitopenia inmune primaria
- Seguimiento mínimo de 6 meses desde el diagnóstico

### Criterios de exclusión:

- Edad menor a 15 años
- Causa diferente de trombocitopenia documentada
- Evidencia clínica o paraclínica de causa secundaria de TPI
- Seguimiento menor a 6 meses
- Síndrome de Evans

## 6.3. Variables

### 6.3.1. Variables Independientes

Variables	Descripción	Escala de Medición	Naturaleza de la Variable	Codificación
Edad al Diagnóstico	Intervalo de tiempo entre el día de nacimiento de un individuo y el día de diagnóstico de TPI registrado por un médico en la historia clínica, en años	Intervalo	Cuantitativa	
Sexo	Género de un individuo	Nominal	Cualitativa, dicotómica	Masculino o Femenino
Fecha de Diagnóstico	El día calendario en el cual el médico hace el diagnóstico de TPI, registrado en la historia clínica	Tiempo	Cuantitativa	
Evento al Diagnóstico	La manifestación clínica con la cual hace su presentación la enfermedad	Nominal	Cualitativa	Sangrado mayor=1, Sangrado menor=2, Asintomático=3
Conteo de Plaquetas al Diagnóstico	Recuento de plaquetas en células por microlitro en sangre periférica de	Células por microlitro	Continua, Cuantitativa	

	forma manual o automatizada, con las cuales se hizo el diagnóstico de TPI			
Terapia de Primera Línea	Estrategia terapéutica utilizada al momento de hacer el diagnóstico de TPI	Nominal	Cualitativa	Esteroides Dosis Altas=1, Esteroides Oral Dosis Estandar=2, IgG=3, Esplenectomia=4, Danazol=5, Agonistas Trombopoyetina=6, Espectante=7, Otros=8
Terapia de Segunda Línea	Estrategia terapéutica utilizada luego de haber recibido una primera línea de manejo	Nominal	Cualitativa	Esteroides Dosis Altas=1, Esteroides Oral Dosis Estandar=2, IgG=3, Esplenectomia=4, Danazol=5, Agonistas Trombopoyetina=6, Espectante=7, Otros=8
Terapia de Tercera Línea	Estrategia terapéutica utilizada luego de haber recibido 2 líneas de manejo	Nominal	Cualitativa	Esteroides Dosis Altas=1, Esteroides Oral Dosis Estandar=2, IgG=3, Esplenectomia=4, Danazol=5, Agonistas Trombopoyetina=6, Espectante=7, Otros=8
Terapia de Cuarta Línea	Estrategia terapéutica utilizada luego de haber recibido 3 líneas de manejo	Nominal	Cualitativa	Esteroides Dosis Altas=1, Esteroides Oral Dosis Estandar=2, IgG=3, Esplenectomia=4, Danazol=5, Agonistas Trombopoyetina=6, Espectante=7, Otros=8
Eventos Adversos	Manifestación indeseable bien sea clínica o paraclínica secundario a la exposición a una medida terapéutica	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No
Esplenectomia	Acción de extraer el bazo mediante un acto quirúrgico	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No
Fecha de Esplenectomia	El día calendario en el que se llevo a cabo la esplenectomia	Tiempo	Cuantitativa	
Edad a la Esplenectomia	Intervalo de tiempo entre el día de nacimiento de un individuo y el día de realización de la esplenectomia en años	Intervalo	Cuantitativa	
Tipo de Esplenectomia	Forma de abordaje quirúrgico para extracción del bazo, la cual puede ser abierta o vía laparoscópica	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Abierta=1, Laparoscópica=2
Conteo Plaquetas a la Esplenectomia	Recuento de plaquetas en células por microlitro en sangre periférica de	Células por microlitro	Continua, Cuantitativa	

	forma manual o automatizada, dentro de las 24 horas previas a la realización de la esplenectomía			
Conteo Plaquetas al día 7 de Esplenectomía	Recuento de plaquetas en células por microlitro en sangre periférica de forma manual o automatizada, a los 7 días posterior a la realización de la esplenectomía	Células por microlitro	Continua, Cuantitativa	
Complicaciones Asociadas a Esplenectomía	Evento no deseado relacionado con el acto quirúrgico de extraer el bazo	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No
Muerte por Esplenectomía	Fallecimiento secundario a complicación de la esplenectomía	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No
Terapia de Rescate	Estrategia terapéutica empleada al documentar enfermedad refractaria	Nominal	Cualitativa	Esteroides Dosis Altas=1, Esteroides Oral Dosis Estandar=2, IgG=3, Esplenectomía=4, Danazol=5, Agonistas Trombopoyetina=6, Espectante=7, Otros=8
Fecha de Último Seguimiento	El último día calendario en el cual hay registro de la existencia del paciente	Tiempo	Cuantitativa	
Estado del Último Seguimiento	Condición biológica bien sea vivo o muerto, en la cual se encuentra un individuo en la fecha de último seguimiento	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Vivo=1, Muerto=2

### 6.3.2. Variables Dependientes

VARIABLES	DESCRIPCIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	NATURALEZA DE LA VARIABLE	CODIFICACIÓN
Tipo de Respuesta	Categorización del efecto de la estrategia terapéutica, en términos clínicos y de conteo plaquetario	Nominal	Cualitativa	Respuesta completa=1, Respuesta=2, No Respuesta=3
Recaída	Disminución del conteo de plaquetas por debajo de 30.000 y/o episodio de sangrado, luego de haber logrado respuesta o respuesta completa (8)	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No
Enfermedad Refractaria	No respuesta (R) luego de 2 meses posterior a la esplenectomía o recaída posterior a la esplenectomía, con requerimiento de tratamiento alternativo (8)	Nominal	Cualitativa, Dicotómica	Si o No

### **6.3.3. Definiciones**

*Sangrado Mayor:* sangrado de acuerdo a la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) grado 3-4 (10).

*Sangrado Menor:* sangrado de acuerdo a la escala de la OMS menor de grado 3 (10).

*Escala de la OMS de sangrado en TPI:*

*-Grado 0: No sangrado*

*-Grado 1: Petequias*

*-Grado 2: Perdida sanguínea leve*

*-Grado 3: Perdida sanguínea marcada*

*-Grado 4: Perdida sanguínea debilitante*

*Tiempo desde el Diagnóstico hasta la Esplenectomía:* intervalo de tiempo entre la fecha del diagnóstico y la fecha de la esplenectomía.

*Mortalidad Global:* muerte por cualquier causa (9).

*Tipo de Respuesta:*

*Respuesta Completa (CR):* aumento en el conteo de plaquetas por encima de 100.000 sin evidencia de sangrado, posterior a una intervención terapéutica (3).

*Respuesta (R):* aumento en el conteo de plaquetas por encima de 30.000 sin evidencia de sangrado, posterior a una intervención terapéutica (3).

*No Respuesta (NR):* conteo de plaquetas por debajo de 30.000 o persistencia de síntomas de sangrado, posterior a una intervención terapéutica (3).

*Síndrome de Evans:* TPI primaria asociado a anemia hemolítica autoinmune.

### **6.4. Recolección de la Información**

La recolección de la información fue realizada en 2 pasos. En el primer paso se llevó a cabo la construcción del instrumento de recolección de datos en el programa EXCEL

2008. Para esto, fue necesario realizar una revisión sistemática de la literatura (ver 6.5) con el fin de identificar las variables mas importantes analizadas en las publicaciones existentes y así incluirlas en la estructura del trabajo; para poder comparar los resultados existentes en la literatura mundial con los observados en el presente estudio.

Con el instrumento de recolección armado, se procedió con el segundo paso del proceso. Este consistió en la identificación de los casos de TPI primaria de la institución, atendidos en la consulta externa de Hematología entre el 1 de enero de 2009 hasta el 31 de octubre de 2012, a través del sistema CITISALUD mediante el código CIE-10 D693 para TPI primaria, lo cual arrojó un número de identificación de los posibles casos. Con el número de identificación de cada paciente, se buscó en la historia clínica de cada individuo si cumplía con los criterios de inclusión y exclusión predeterminados. Al ser seleccionado un caso para inclusión en el estudio, se buscó y registró toda la información necesaria para alimentar las variables del instrumento prediseñado. Fue necesario revisar la historia clínica de consulta externa, la historia clínica en físico de las hospitalizaciones, los archivos en Microsoft Word 2004 de cada caso y como último recurso se contactó al paciente o sus allegados para obtener la información faltante. La información específica de la esplenectomía, fue obtenida a través de los informes quirúrgicos y el registro de la historia de hospitalización del momento de la cirugía.

Al completar el instrumento de recolección de datos con todas las variables de cada paciente, se realizó un análisis descriptivo de la población general y posteriormente se procedió a describir específicamente las variables ya señaladas de la población con TPI que fue sometida a esplenectomía. Con base en esos resultados, se instauró un modelo (ver plan de análisis) para búsqueda de asociaciones entre las principales variables y

TPI refractaria incluido el tiempo desde el diagnóstico hasta la realización de la esplenectomía.

## **6.5. Revisión Sistemática de la Literatura**

Mediante una revisión sistemática de la literatura, se procedió con la búsqueda de la información para identificar las variables más frecuentemente descritas en los estudios disponibles hasta el momento en el mundo, para estructurar el instrumento de recolección del trabajo. Se incluyeron estudios que evaluaran desenlaces de eficacia en pacientes con TPI esplenectomizados y artículos que incluyeran factores pronósticos para desenlaces de esplenectomía.

### **Objetivos de la revisión sistemática**

- Describir las principales características de los pacientes llevados a esplenectomía como estrategia terapéutica en TPI.
- Evaluar la eficacia de la esplenectomía en los pacientes con TPI.
- Evaluar seguridad de la esplenectomía en pacientes con TPI de acuerdo al tipo de procedimiento, laparoscópico vs abierto.
- Determinar los principales factores pronósticos para TPI refractaria, incluyendo el tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía.

Criterios para considerar la inclusión de estudios para la revisión

### **Tipos de estudios:**

Estudios clínicos, metanálisis, guías práctica clínica, estudios aleatorizados controlados, reporte de casos, estudios clínicos fase II, fase III, fase IV, estudios comparativos, estudios clínicos controlados.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes adultos únicamente
- Humanos
- Pacientes con TPI que requirieran esplenectomía como estrategia terapéutica, con evaluación de eficacia
- Estudios que incluyeran factores pronósticos para desenlaces de esplenectomía en pacientes con TPI
- Estudios que incluyeran 15 o más pacientes con TPI esplenectomizados

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes menores de 15 años
- Pacientes no esplenectomizados
- Estudios con menos de 15 pacientes esplenectomizados por TPI
- Estudios que no evaluaran desenlaces de eficacia en esplenectomía para TPI, ni factores pronósticos para desenlaces de esplenectomía en TPI
- Estudios de TPI secundaria
- Síndrome de Evans
- Pacientes con trombocitopenia de causa diferente a TPI

## **Tipos de intervención**

Esplenectomía laparoscópica o abierta como estrategia terapéutica para pacientes con TPI

## **Tipos de desenlaces medidos**

- a) Eficacia: respuesta, respuesta completa, enfermedad refractaria, sobrevida global, sobrevida libre de recaída, tiempo a la recaída.
- b) Factores pronósticos para TPI refractaria.
- c) Complicaciones asociadas a la esplenectomía de acuerdo a tipo de procedimiento (Laparoscópica vs abierta).
- d) Mortalidad asociada al procedimiento.

## **Método de búsqueda para identificación de los estudios**

En la base de datos de Pubmed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)), con registros publicados entre Abril de 2002 y Abril de 2012, se procedió con la siguiente estrategia de búsqueda: ("purpura, thrombocytopenic, idiopathic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "idiopathic"[All Fields]) OR "idiopathic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("idiopathic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "purpura"[All Fields])) AND ("splenectomy"[MeSH Terms] OR "splenectomy"[All Fields]) AND (hasabstract[text] AND "humans"[MeSH Terms] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Case Reports[ptyp] OR Clinical Trial, Phase II[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Clinical Trial, Phase IV[ptyp] OR Comparative Study[ptyp] OR Controlled Clinical

Trial[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Italian[lang] OR Spanish[lang])  
AND "adult"[MeSH Terms] AND "2002/04/28"[PDat] : "2012/04/24"[PDat])

Se tomaron en cuenta, artículos publicados en los idiomas Inglés, Francés, Italiano y Español.

## **Recolección de los datos y análisis**

### **Selección de los estudios:**

Uno de los autores independientemente reviso las referencias arrojadas por la estrategia de búsqueda establecida, aplicando los criterios de inclusión y exclusión. La selección de los estudios fue monitorizada por un segundo autor. Cada artículo fue identificado por el número asignado por la estrategia de búsqueda, que los ordenó cronológicamente de forma descendente.

### **Extracción de los datos:**

Se extrajeron los datos de cada estudio a través de una herramienta previamente establecida, por uno de los autores con la asesoría de dos mas de ellos. Se tomaron en cuenta las siguientes características de cada estudio:

- Numero pacientes evaluados.
- Edad de la población estudiada.
- Género de la población evaluada.
- Tipo de estudio.
- Tipo de esplenectomía (Abierta vs laparoscópica).
- Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía.

- Porcentaje de respuesta en pacientes tratados para trombocitopenia inmune primaria (TPI) con esplenectomía.
- Mediana de tiempo a la respuesta.
- Desenlaces de sobrevida.
- Factores pronósticos para TPI refractaria.
- Tratamientos previos a la esplenectomía recibidos.
- Tratamientos de rescate en pacientes con enfermedad refractaria y su eficacia.
- Complicaciones relacionadas con esplenectomía de acuerdo a tipo de procedimiento (Laparoscópica vs abierta).
- Mortalidad asociada al procedimiento.

## **Resultados**

### **Selección de los Estudios**

Luego de establecer la estrategia de búsqueda, se identificaron 165 referencias. De estas se excluyeron 138, luego de revisar los títulos y resúmenes de cada una por las siguientes razones: 59 correspondían a trabajos con menos de 15 pacientes, 43 fueron estudios que no evaluaron desenlaces de eficacia en pacientes esplenectomizados por TPI ni evaluaron factores pronósticos para desenlaces de esplenectomía en TPI, 17 fueron estudios de TPI secundaria, 6 fueron estudios en pacientes no esplenectomizados, 6 correspondieron a pacientes con síndrome de Evans, 6 estudios fueron realizados en pacientes con diagnósticos diferentes a TPI, 1 fue realizado en población pediátrica. Se escogieron 27 estudios que cumplieron con los criterios de inclusión (Fig. 1). Los 27 estudios fueron revisados en texto completo, de los cuales se excluyeron a su vez 11 estudios, 10 por que eran trabajos que no evaluaron los

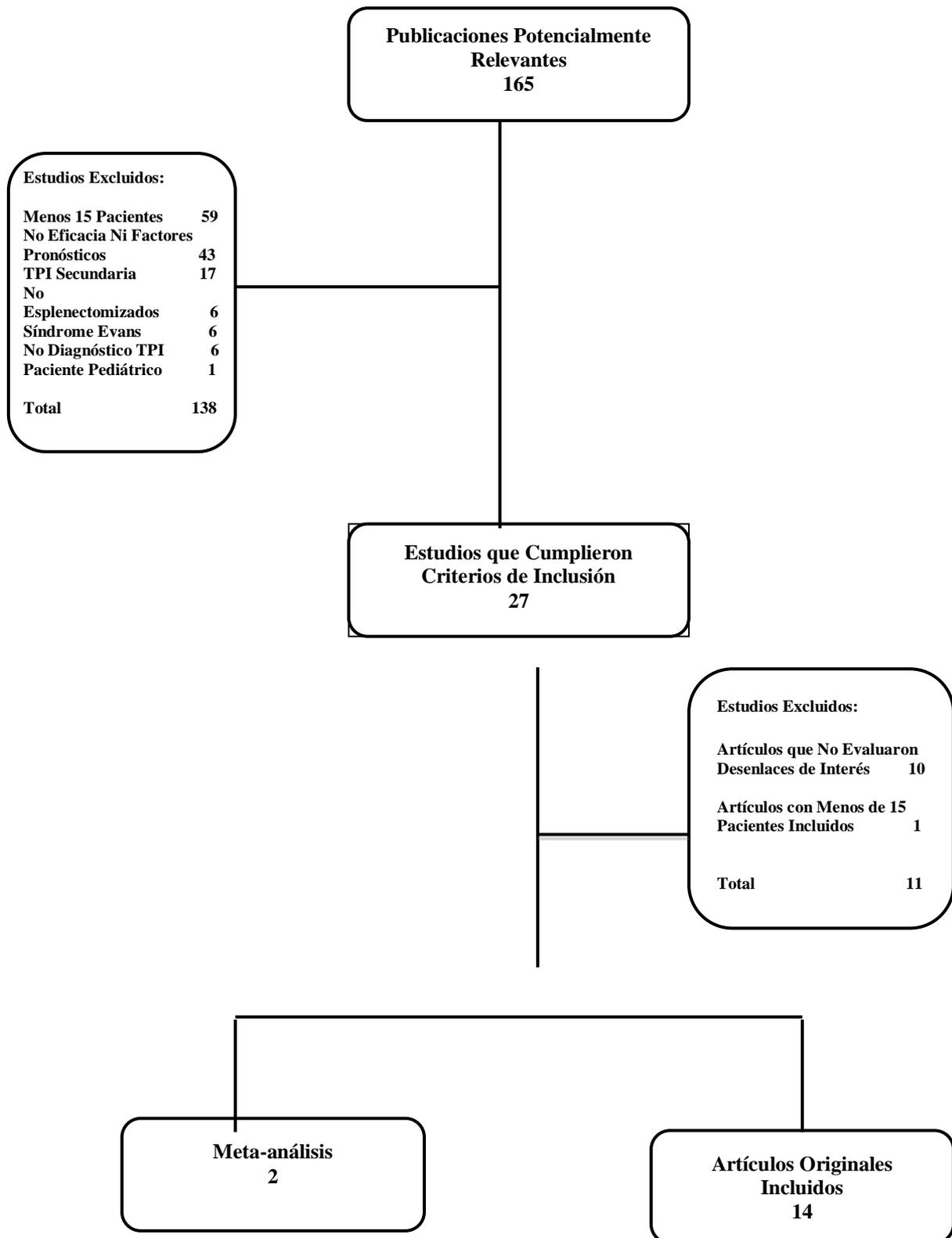
desenlaces de interés (32,33,34,35,10,36,37,38,39,40) y 1 por que incluyó menos de 15 pacientes esplenectomizados (41). Finalmente se incluyeron 14 estudios originales (42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55) y 2 metanálisis (56,8), los cuales fueron analizados de forma independiente (Fig. 1).

De los estudios originales seleccionados 10 estaban escritos en el idioma Inglés, 3 en Español y 1 en Italiano. Los 2 meta-análisis estaban escritos en Inglés. 5 de los estudios originales habían sido incluidos en alguno de los dos metanálisis.

### **Análisis de los estudios originales**

De los 14 estudios originales a evaluar, 14 fueron series de casos. Estos 14 estudios incluyeron 1037 pacientes, con una media de edad de 39 años (33-49), 625 fueron mujeres (64%) y 351 hombres (36%), razón mujer : hombre 1.78:1. De los pacientes evaluados por tipo de procedimiento, a 627 (70%) se les practicó esplenectomía abierta y a 268 (30%) laparoscópica. La media de tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía fue 17 meses (5.5-39), en 8 estudios que evaluaron este desenlace. Los tratamientos previos a la esplenectomía fueron: esteroide 777/794 (97.8%), inmunoglobulina G 193/652 (29.6%), vincristina 10/215 (4.6%), danazol 44/215 (20.4%), azatioprina 9/215 (4.1%), Ig antiD 3/186 (1.6%), ciclofosfamida 2/215 (0.9%). Los tratamientos de rescate utilizados en los pacientes con TPI refractaria (Refractarios/Recaídos postesplenectomía) y su eficacia fueron: esteroide 28 de 29 (96.5%), Respuesta Global: 11/28 (39.2%); danazol recibieron 6/7 (85.7%), Respuesta Global: 4/6 (66.6%); azatioprina recibieron 3/7 (42.8%), Respuesta Global: 2/3 (66.6%).

**Figura 1.** Diagrama de flujo para la selección de los estudios.



**Eficacia:**

Se evaluó respuesta inmediata: Respuesta Global (Respuesta + Respuesta Completa) 800/949 (84.29%) y Respuesta Completa 626/895 (69.94%) en los pacientes en quienes se evaluó este desenlace.

Respuesta a largo plazo (Respuesta al final del seguimiento en los pacientes incluidos en estudios con mediana de seguimiento superior a 5 años): Respuesta Global 486/722 (67.31%), en 8 estudios en donde se evaluó este desenlace.

El tiempo a la respuesta no se evaluó en ninguno de los estudios.

Los desenlaces de tiempo al evento fueron evaluados en 5 estudios, en los cuales no fue posible evaluarlos de manera conjunta por que las definiciones de los desenlaces fueron muy heterogéneas entre ellos. De forma individual se encontró lo siguiente:

- Artículo 90 (43): sobrevida global 96.9% a 5 y 10 años.
- Artículo 89 (44): mediana de sobrevida global 15 años (5-26). Mediana de tiempo a la progresión de los pacientes que lograron respuesta completa, no lograda. Mediana de tiempo a la progresión de los pacientes que lograron respuesta parcial 5.8 años.
- Artículo 109 (49): Sobrevida libre de recaída 75% a 5 años. Mediana de sobrevida libre de recaída no lograda, con una mediana de seguimiento de 57 meses (1-498).
- Artículo 123 (52): Sobrevida libre de enfermedad a 10 años 80.4%. Media de seguimiento 54 meses (4-118).
- Artículo 159 (53): Sobrevida libre de enfermedad a los 5 años 86% y a los 10 años 58%.

### Factores pronósticos para TPI refractaria:

Este desenlace se evaluó en 7 estudios. Se analizaron múltiples variables en los diferentes estudios con resultados muy heterogéneos. La edad se mostró como factor pronóstico de refractariedad en 4 estudios (42, 44, 50, 52) y no mostró ser factor pronóstico en 2 estudios (artículos 43, 49). Otras variables que mostraron ser pronósticas de TPI refractaria fueron: plaquetas al día 7 de esplenectomía (en 3 estudios, referencias 43, 44, 49), plaquetas al momento de la esplenectomía (en 2 estudios, referencias 49, 50), número de líneas de tratamiento previo a la esplenectomía (en 1 estudio, referencia 49) (Tabla 1). El tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía no mostró ser factor pronóstico de refractariedad (no factor pronóstico en 5 estudios, referencias 42, 43, 44, 49, 50) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estudios que mostraron factores pronósticos para TPI refractaria.

Variable	Pronósticos (Número de referencia)	No Pronósticos (Número de referencia)	Total
Edad	42, 44, 50, 52 <sup>3</sup> (4)	43, 49 (2)	6
Tiempo a la Esplenectomía		42, 43, 44, 49, 50 (5)	5
Sexo		42, 43, 44 (3)	3
Plaquetas al día 7 (de Esplenectomía)	43, 44, 49 (3)		3
Tipo Esplenectomía		43 (1)	1
Perdida Sanguínea		43 (1)	1
Peso del Bazo		43, 44 (2)	2
Plaquetas al Diagnóstico		43, 44 (2)	2
Respuesta Inicial a Esteroides	46 (1)	44 (1)	2
Plaquetas al momento de Esplenectomía	49, 50 (2)	44 (1)	3
Número de Líneas de Tratamiento pre-esplenec.	49 (1)		1

\* Los números corresponden a el número de referencia.

### Complicaciones asociadas a la esplenectomía de acuerdo a tipo de procedimiento:

Este desenlace se evaluó en 10 estudios. Se encontró una mayor frecuencia de complicaciones en los pacientes que fueron llevados a esplenectomía laparoscópica con respecto a los que fueron llevados a esplenectomía abierta (20.9% vs 9.2%). Esta diferencia se observó principalmente por una mayor tendencia de sangrado intra-abdominal en los pacientes de esplenectomía laparoscópica con respecto a esplenectomía abierta (7.1% vs 0.8%) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Complicaciones de acuerdo a tipo de esplenectomía.

Tipo Complicación	Esplenectomía Laparoscópica *n=181 (%)	Esplenectomía Abierta *n=672 (%)
Sangrado Intra-abdominal	13 (7.18)	6 (0.89)
Ileo	4 (2.2)	2 (0.2)
Fiebre	0	6 (0.89)
ISO	5 (2.76)	8 (1.1)
Neumonía	2 (1.1)	13 (1.93)
Pleuritis	0	1 (0.14)
Adhesión Peritoneal	0	1 (0.14)
Trombo-embolismo Venoso <sup>κ</sup>	1 (0.5)	14 (2.0)
Pancreatitis	3 (1.65)	1 (0.14)
Trombosis Espleno-Portal	2 (1.1)	0
Eviseración	0	1 (0.14)
Absceso Subfrénico	1 (0.5)	2 (0.29)
Uro-sepsis	0	1 (0.14)
Hueco Bolsa de Retiro	4 (2.2)	0
Dehiscencia de Herida Quirúrgica	0	4 (0.59)
Choque Anafiláctico	1 (0.5)	0
Fístulas Pancreáticas	2 (1.1)	0
Seroma Pared Abdominal	0	1 (0.14)
Trombosis Arteria Renal	0	1 (0.14)
Tasa de Complicaciones Global	38 (20.9)	62 (9.22)

\*Pacientes evaluables para este desenlace. <sup>κ</sup>: Trombosis venosa de sitio diferente al abdomen. ISO: Infección del sitio operatorio.

A su vez, se evaluó el tiempo de estancia hospitalaria entre los pacientes sometidos a esplenectomía laparoscópica con respecto a esplenectomía abierta en 4 estudios. Se encontró una tendencia a menos días de estancia hospitalaria entre los pacientes

llevados a esplenectomía laparoscópica con respecto a los pacientes sometidos a esplenectomía abierta (media 3.3 días vs 7.7 días) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Estancia hospitalaria de acuerdo a tipo de esplenectomía.

Numero Estudio	Esplenectomía Laparoscópica. (días)	Esplenectomía Abierta. (días)	Valor p
75. Ruiz-Tovar J	3	9.4	< 0.001
70. Campos-Campos S F	2.07	5.0	< 0.05
63. Ruiz-Tovar J	3	-	-
127. Berends F J	5.5	8.9	< 0.001
Media	3.39	7.7	

Mortalidad relacionada con la esplenectomía:

Este desenlace fue informado en 12 estudios. En ninguno de estos se reportó muertes relacionadas con el procedimiento (mortalidad asociada a la esplenectomía 0%).

### **Descripción de los 2 meta-análisis**

El primer meta-análisis incluido correspondió al artículo de Mikhael J y cols (56) de la revisión sistemática. Este incluyó 1223 pacientes con una media de edad de 41 años, de los cuales 844 (69%) fueron mujeres y 379 (31%) hombres, con una razón mujer : hombre de 2.22:1. La mayoría de la población fue llevada a esplenectomía laparoscópica 1152 pacientes y solo 71 fueron sometidos a esplenectomía abierta. La media de tiempo desde el diagnóstico a la esplenectomía fue de 26 meses. Los tratamientos previos a la esplenectomía fueron: esteroides 83%, inmunoglobulina G 89%, otras opciones (plasmaféresis, glóbulos rojos, antimetabolitos, esteroides parenterales, danazol) 28%. No reportaron tratamientos de rescate en TPI refractaria.

En términos de eficacia, reportaron la tasa de falla a corto plazo definida como carencia de respuesta plaquetaria hasta 24 semanas posterior a la esplenectomía, en 8.2%. La tasa

de recaída a largo plazo definida como los pacientes que no tuvieron una falla a corto plazo y recayeron posteriormente calculada como número de eventos dividido por persona-tiempo de seguimiento, fue de 43.6 por 1000 pacientes/año. No informaron tiempo a la respuesta ni desenlaces de tiempo al evento.

No reportaron factores pronósticos para TPI refractaria ni complicaciones relacionadas con el procedimiento. Además, no registraron la mortalidad relacionada con la esplenectomía.

El segundo metanálisis incluido, correspondió al artículo de Kojouri K y cols (8) de la revisión sistemática. Este incluyó 2623 pacientes analizables para el desenlace de respuesta, 4146 pacientes evaluables para factores pronósticos de TPI refractaria y 6264 pacientes evaluables para complicaciones relacionadas con el procedimiento. No se informó ni la edad ni el sexo de la población estudiada. A 4955 pacientes se les practicó esplenectomía abierta y a 1301 esplenectomía laparoscópica. El tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía no se reportó, tampoco los tratamientos previos a la esplenectomía ni los tratamientos de rescate en los pacientes con TPI refractaria.

La eficacia se informó en términos de respuesta global definida como respuesta + respuesta completa, la cual fue del 88% y la respuesta completa del 66%. Cuando evaluaron únicamente estudios con una mediana de seguimiento mayor a 5 años, la respuesta completa al final del seguimiento fue del 64% con una mediana de seguimiento de 7.2 años. No reportaron tiempo a la respuesta ni desenlaces de tiempo al evento.

Ninguna de las variables evaluadas se mostró como pronóstica de TPI refractaria de forma uniforme e independiente.

La tasa de complicaciones de los pacientes que fueron llevados a esplenectomía abierta fue de 12.9% mientras que en los sometidos a esplenectomía laparoscópica fue de 9.6%. La mortalidad asociada al procedimiento fue del 1% en quienes fueron llevados a esplenectomía abierta y del 0.2% en los de esplenectomía laparoscópica.

## **7. Consideraciones Éticas**

Según la resolución numero 008430 de 1993, se establece que durante el presente estudio no se realizaron intervenciones que pusieran en peligro la vida del paciente, recolectando los datos a través de la revisión de historias clínicas. Por lo tanto el nivel de riesgo del estudio de investigación se clasifica, sin riesgo. No requieren consentimiento informado por parte del paciente, condición presentada al comité de ética médica y de investigación de la institución Centro de Investigaciones Oncológicas Clínica San Diego que autorizo la realización del estudio.

## **8. Plan de Análisis**

La base de datos se llevó en EXCEL® y el análisis estadístico se desarrollo en PASW® versión 18. Se realizaron estadísticas descriptivas para obtener medidas de tendencia central, dispersión y frecuencia; en el caso de las variables numéricas promedios, desviación estándar (DE), medianas, y para las variables categóricas porcentajes.

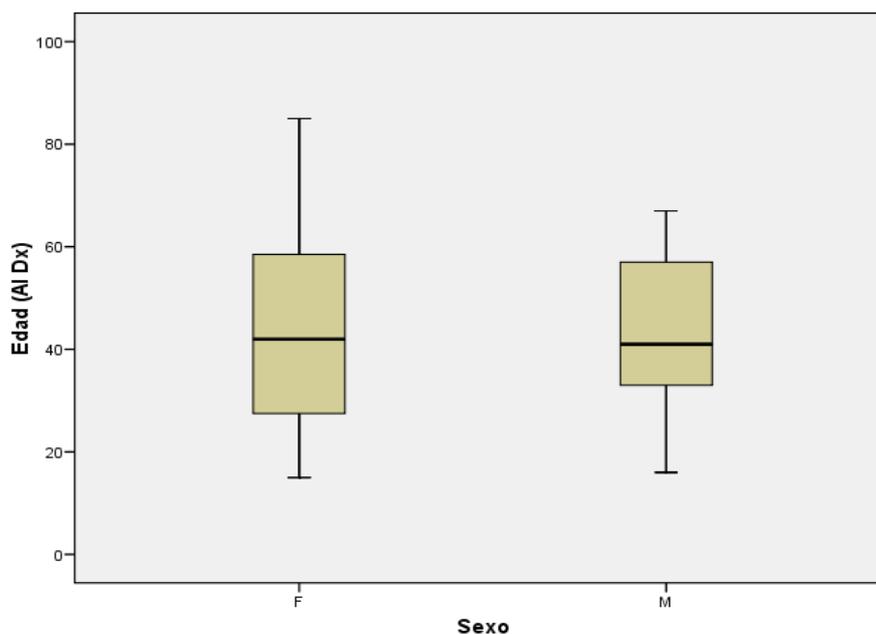
Se realizó análisis de tipo univariado obteniendo el comportamiento de las mismas; la prueba de normalidad que se utilizó fue Shapiro Wilk para muestras menores de 200 observaciones, con la cual se estableció el comportamiento no normal ( $p = < 0,05$ ) de las variables y la necesidad de utilizar pruebas no paramétricas. Se estableció un nivel de significancia estadística menor del 0,05 e intervalos de confianza del 95%.

El análisis de tipo bivariado, se llevó a cabo mediante la utilización de las Pruebas: U Mann Whitney y Fisher cuando se trató de variables categóricas de tipo binomial con desenlace numérico y variables categóricas binomiales con desenlace binomial respectivamente, todas con comportamiento no normal.

## 9. Resultados

Se obtuvieron un total de 105 pacientes con TPI primaria que fueron manejados en la institución durante el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2009 y el 31 de octubre de 2012; el promedio de edad observado fue de 43,6 años ( $DE \pm 18,6$ ), evidenciando una edad mínima de 15 años y máxima de 85. Del total de la población con TPI, el 80% ( $n=84$ ) fueron de sexo femenino y el 20% ( $n=21$ ) masculino, lo que representó una razón mujer, hombre de 4 a 1. Como se observa en la figura 2, la mediana de edad en las mujeres fue de 42 años y la de los hombres de 41 años, la distribución de las mujeres fue más homogénea y la de los hombres tuvo una tendencia a desviarse hacia la izquierda, lo que significa que un gran porcentaje de pacientes se ubicó por debajo de los 41 años; no se observaron valores atípicos que afectaran la distribución.

Figura 2. Distribución de edad por sexo en población general con TPI



## Población esplenectomizada

Sobre el total de pacientes evaluados, el 21,9% (n=23) fue sometido a esplenectomía. Dentro de estos, el 21,6% (n=6) perteneció al sexo masculino y 73,9% (n=17) al sexo femenino manteniéndose la razón mujer, hombre de 4:1 (Tabla 4). El promedio de edad observado fue de 40,1 años (DE  $\pm$  17,7), la edad mínima en pacientes esplenectomizados fue de 16 años y la máxima de 69 años, lo que no establece diferencias significativas con el grupo total.

**Tabla 4. Descripción de la población esplenectomizada**

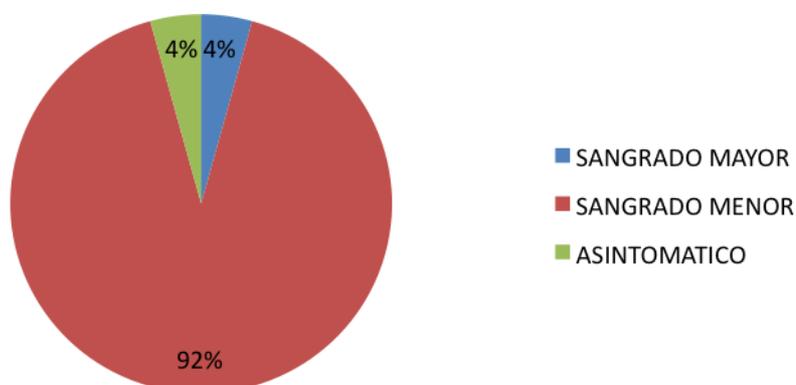
	n	%
<b>SEXO</b>		
FEMENINO	17	73,9
MASCULINO	6	26,1
<b>TIPO DE EVENTO AL DIAGNOSTICO</b>		
SANGRADO MAYOR	1	4,3
SANGRADO MENOR	21	91,3
ASINTOMATICO	1	4,3
<b>TIPO DE ESPLENECTOMIA</b>		
ABIERTA	20	87
LAPAROSCOPICA	3	13
<b>COMPLICACIONES</b>		
SI	9	39,1
NO	14	60,9
<b>MUERTE POR ESPLENECTOMIA</b>		
SI	1	4,3
NO	22	95,7
<b>TIPO DE RESPUESTA A LA ESPLENECTOMIA</b>		
COMPLETA	19	82,6
RESPUESTA	1	4,3
NO RESPUESTA	3	13,0
<b>RECAIDA</b>		
SI	5	25
NO	15	75
<b>ENFERMEDAD REFRACTARIA</b>		
SI	8	34,8
NO	15	65,2

Al analizar el comportamiento de las plaquetas desde el diagnóstico de TPI hasta la evolución posterior a la esplenectomía, se observó como el número fue incrementado en razón del tiempo, evidenciando una media previa a la esplenectomía de 9.145 cels/uL, seguida de una media al momento de la esplenectomía de 90.578 cels/uL y 344.483 cels/uL el día 7 posterior al procedimiento (Tabla 5). Al realizar un análisis de cuantos pacientes tenían menos de 15.000 plaquetas al momento del diagnóstico, solo se encontró un paciente que representó el 4,3% y que perteneció al sexo femenino. El 92% (n=21) de los pacientes esplenectomizados presentó sangrado menor al momento del diagnóstico de TPI, 4% (n=1) sangrado mayor y 4% (n=1) asintomático (Figura 3).

**Tabla 5. Comportamiento de plaquetas en pacientes con TPI**

	Plaquetas al Diagnóstico	Plaquetas a la Esplenectomía	Plaquetas 7 días Postoperatorio
X	9.145	90.578	344.483
DE	12.467	69.310	212.797
Min.	1.900	4.200	6.300
Max	63.000	289.000	985.000

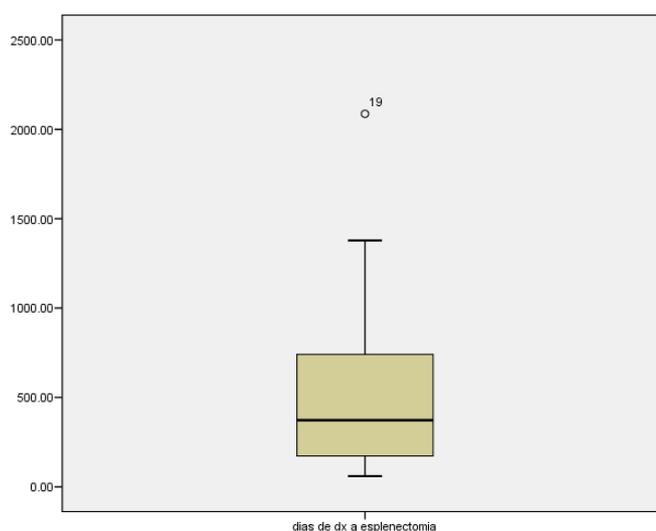
**Figura 3. Distribución de eventos al diagnóstico**



La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía fue de 373 días, con la presencia de un valor extremo de 2087 días (5,7 años), así como un periodo mínimo de 60 días, como se observa en la figura 4. La figura permite evidenciar una desviación hacia la izquierda, lo que representa que un 52,2% (n=12) de los pacientes tuvo un tiempo desde el diagnóstico hasta el procedimiento inferior o igual a 373 días, es decir que la mayoría de pacientes de la serie fue sometida a esplenectomía dentro del primer año de diagnóstico.

Durante el tiempo previo al procedimiento, los pacientes recibieron distintas líneas de tratamiento, de ellos el 95,6% recibió esteroides en pulsos a dosis altas, el 79,1% recibió esteroides orales a dosis estándar, el 38,3% inmunoglobulina G, 27,3% recibió danazol, 18,7% tuvieron manejo expectante y 9,54% de los pacientes tuvieron un manejo conjugado de esteroides orales dosis estándar, danazol e inmunoglobulina G. Como se presenta en la Tabla 6, estos tratamientos fueron instaurados en 4 distintas líneas.

**Figura 4. Tiempo en días desde el diagnóstico hasta la esplenectomía**



**Tabla 6. Distribución de tratamientos por línea de manejo**

	Terapia 1ª Línea		Terapia 2ª Línea		Terapia 3ª Línea		Terapia 4ª Línea	
	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Esteroides Pulsos Dosis Altas</b>	12	52,20	6	26,10	2	9,52	2	12,50
<b>Esteroides Pulsos Dosis Altas e Inmunoglobulina G</b>	0	0,00	0	0,00	1	4,76	0	0,00
<b>Esteroides Orales Dosis Estándar</b>	10	43,50	6	26,10	2	9,52	0	0,00
<b>Inmunoglobulina G</b>	0	0,00	3	13,00	4	19,05	1	6,25
<b>Danazol</b>	0	0,00	3	13,00	3	14,29	0	0,00
<b>Danazol e Inmunoglobulina G</b>	0	0,00	0	0,00	1	4,76	0	0,00
<b>Expectante</b>	1	4,30	0	0,00	3	14,29	0	0,00
<b>Otros</b>	0	0,00	4	17,40	0	0,00	2	12,50

Al evaluar la eficacia del procedimiento, se observó respuesta completa en el 82,6% (n=19) de los pacientes, respuesta en 4,3% (n=1) y sin respuesta en el 13% (n=3). De los pacientes que respondieron (respuesta completa o respuesta) (n=20), el 25% (n=5) recayó con una mediana de seguimiento desde el momento de la esplenectomía hasta el final del seguimiento de 382 días (rango de 20 a 2554 días). De acuerdo a la definición de enfermedad refractaria (No respuesta o recaída posterior a la esplenectomía), se encontró esta condición en el 34,8% (n=8) de los casos al final del seguimiento (Tabla 4). El 65,2% de los pacientes se mantuvo en algún tipo de respuesta (respuesta + respuesta completa) al final del seguimiento.

De acuerdo al tipo de procedimiento, el 87% de los casos (n=20) fue sometido a esplenectomía abierta y el 13% (n=3) a laparoscópica. Se presentaron complicaciones en el 39,1% (n=9) de los pacientes. Se encontró un caso de muerte asociada al procedimiento, lo que representa una tasa de mortalidad de 4,3% (Tabla 4).

Se continuó con el análisis bivariado para búsqueda de factores pronósticos para TPI refractaria, previo a la evaluación del comportamiento de las variables, donde se utilizó

la prueba estadística de Shapiro que mostró que las variables no tienen un comportamiento normal ( $p < 0,05$ ), por lo tanto fue necesario aplicar pruebas no paramétricas, en este caso específico U Mann Whitney y la prueba exacta de Fisher. Como se evidencia en la tabla 7, existe una asociación estadísticamente significativa entre el conteo de plaquetas al momento de la esplenectomía y la refractariedad ( $p \leq 0,024$ ). La edad al diagnóstico y al momento del procedimiento, el tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía, el conteo plaquetario al diagnóstico y al día 7 de la cirugía y el número de líneas de tratamiento recibidas antes del procedimiento (Tabla 8), no mostraron asociación estadística con refractariedad ( $p > 0,05$ ).

**Tabla 7. Análisis bivariado de refractariedad**

	Refractariedad a la esplenectomía				P*
		n	X	DE	
<b>Edad al diagnóstico</b>	SI	8	43,8	19,4	<b>0,48</b>
	NO	15	38,1	17	
<b>Edad a la esplenectomía</b>	SI	8	44,3	19,2	<b>0,578</b>
	NO	15	39,8	17,3	
<b>Días desde el diagnóstico a la esplenectomía</b>	SI	8	289,1	261,9	<b>0,118</b>
	NO	15	622,1	540,9	
<b>Conteo de plaquetas al momento del diagnóstico</b>	SI	8	14.075,00	20.015,90	<b>0,166</b>
	NO	14	6.328,60	3.441,90	
<b>Conteo de plaquetas al momento de la esplenectomía</b>	SI	8	47.050,00	54.252,60	<b>0,024</b>
	NO	15	113.793,30	66.461,60	
<b>Conteo de plaquetas 7 días posterior a la esplenectomía</b>	SI	8	230.787,50	212.248,10	<b>0,059</b>
	NO	15	405.120,00	193.151,10	

\*U de Mann Whitney

**Tabla 8. Análisis bivariado de refractariedad de acuerdo a número de líneas de tratamiento**

	<u>refractariedad a la esplenectomía</u>				<b>P</b>	<b>OR</b>	<u>I.C. 95%</u>	
	<b>Si</b>		<b>No</b>				<b>MIN</b>	<b>MAX</b>
	<b>Si</b>	<b>%</b>	<b>No</b>	<b>%</b>				
<b>3 o menos líneas terapéuticas</b>	2	28,6	5	71,4	<b>0,533</b>	<b>1,143</b>	<b>0,625</b>	<b>2,089</b>
<b>4 líneas terapéuticas</b>	6	37,5	10	62,5				

## 10. Discusión y Conclusiones

En el presente estudio, encontramos que únicamente el 21.9% del total de pacientes manejados con TPI primaria de la institución fueron sometidos a esplenectomía. Estos datos son congruentes con lo encontrado en la literatura actual en donde el 23% de los pacientes con TPI de una cohorte de 321 fueron llevados a esplenectomía (53). Esta observación se explica por que en la actualidad la tendencia general es a realizar menos esplenectomías terapéuticas en pacientes con TPI primaria por la disponibilidad de nuevas herramientas de manejo como es el caso del rituximab y los agonistas de trombopoyetina.

Los datos demográficos de la población esplenectomizada de nuestro estudio son similares a los registrados en la literatura mundial, en donde observamos que la mediana de edad fue de 40 años y la razón mujer : hombre fue de 4:1, datos muy similares a los encontrados en la revisión sistemática de la literatura realizada. Además, el tipo de evento al diagnóstico fue en su gran mayoría sangrado menor lo cual es típico de esta enfermedad. Esto muestra que la naturaleza de la enfermedad en nuestra población de pacientes es muy similar a la observada en el resto del mundo.

Por otro lado observamos que la mayoría de pacientes del estudio fueron esplenectomizados dentro del primer año del diagnóstico, contrario a la tendencia mundial actual, como se mostró en la revisión sistemática donde la media de tiempo desde el diagnóstico a la esplenectomía fue de 17 meses. Es probable que en nuestro medio se lleve más tempranamente al paciente a esplenectomía teniendo en cuenta que es una intervención ampliamente disponible y menos costosa que otras estrategias terapéuticas. En ese lapso antes de someter al paciente al procedimiento, las estrategias terapéuticas con los pacientes fueron muy similares a las que se usan en el resto del

mundo, en donde los esteroides se utilizan en más del 90% de los pacientes, así como la inmunoglobulina G y el danazol, medicamentos que le siguen en frecuencia.

Al evaluar la eficacia de la esplenectomía, encontramos que mostró ser similar a lo que se informa en la literatura si tenemos en cuenta la revisión sistemática y los 2 metanálisis. Estos resultados confirman que la esplenectomía es la intervención terapéutica más eficaz dentro del manejo de la TPI primaria. La mediana de seguimiento desde el momento de la esplenectomía hasta la fecha del último seguimiento fue de 382 días, el porcentaje de pacientes que mantuvo al menos respuesta al final del seguimiento fue del 65.2%, resultado muy similar a lo encontrado en la literatura, con lo que podemos concluir que tanto en la población global como en nuestra población, las 2/3 partes de los pacientes sometidos al procedimiento se curan de la enfermedad.

Sin embargo, más allá de estos resultados encontramos que la tasa de complicaciones fue casi el doble de lo reportado en la literatura y la mortalidad fue cuatro veces mayor, por lo tanto a la hora de elegir una intervención terapéutica de segunda línea en pacientes con TPI primaria, habrá que tener presente estos resultados y hacer un balance riesgo-beneficio con el fin de individualizar cada paciente, seleccionando los mejores candidatos a esplenectomía como aquellos que tengan el menor riesgo de complicaciones perioperatorias, principalmente pacientes jóvenes sin comorbilidades con el beneficio de una estrategia terapéutica potencialmente curativa.

No es claro en la actualidad cuáles factores predicen TPI primaria refractaria. En la revisión sistemática encontramos que el conteo plaquetario al día 7 del procedimiento y el número de líneas de tratamiento recibido antes del procedimiento, de forma constante son factores pronósticos independientes de TPI primaria refractaria. Otras variables como el conteo plaquetario al momento de la esplenectomía, mostraron ser pronósticas

de TPI refractaria en la mayoría de estudios, pero en otros no se confirmó este hallazgo. Nuestro estudio mostró que de forma similar a lo evidenciado en esta revisión, el conteo plaquetario al momento del procedimiento fue factor pronóstico de refractariedad (47.050 cels/uL vs 113.793 cels/uL,  $p=0.024$ ). A su vez, se encontró claramente en la revisión que el tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía no fue una variable independiente asociada a refractariedad, ya que de cinco estudios que evaluaron esta variable ninguno halló asociación con TPI refractaria. De igual forma, en el presente estudio se observó que el tiempo desde el diagnóstico hasta la realización del procedimiento no fue factor pronóstico de refractariedad (289 días en el grupo de TPI refractaria vs 622 días en el grupo de TPI no refractaria,  $p=0.118$ ), incluso con una tendencia (aunque no estadísticamente significativa) a menor tiempo a la esplenectomía entre los pacientes refractarios.

En conclusión, las características de los pacientes con TPI primaria en nuestro medio son similares a las descritas en la literatura universal. La esplenectomía sigue siendo una estrategia terapéutica altamente eficaz en TPI primaria, pero a expensas de altas tasas de complicaciones y mortalidad. Definitivamente el tiempo desde el diagnóstico hasta la esplenectomía no es factor pronóstico de refractariedad.

## 11. Referencias

1. Cines D, Bussel J, Liebman H, Luning E. The ITP syndrome: pathogenic and clinical Diversity. *Blood* 2009; 113:6511-21.
2. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:4190-4207.
3. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold D, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an International Working Group. *Blood* 2009; 113:2386-93.
4. Andersen J. Response of resistant idiopathic thrombocytopenic purpura to pulsed high-dose dexamethasone therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1560-64.
5. Stasi R, Brunetti M, Pagano A, Stipa E, Masi M, Amadori S. Pulsed intravenous high-dose dexamethasone in adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis* 2000; 26:582-86.
6. Cheng Y, Wong R, Soo Y, Chui C, Lau F, Chan N, et al. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexametasone. *N Engl J Med* 2003; 349:831-36.
7. Mazzucconi MG, Fazi P, Bernasconi S, De Rossi G, Leone G, Gugliotta L, et al. Therapy with high-dose dexamethasone (HD-DXM) in previously untreated patients affected by idiopathic thrombocytopenic purpura: a GIMEMA experience. *Blood* 2007; 109:1401-07.
8. Kojouri K, Vesely S, Terrell D, George J. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term

- platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104:2623-34.
9. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood* 2004; 104:956-60.
  10. Cheng G, Saleh M, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for Management of chronic immune trombocitopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402.
  11. Stasi R, Newland A. ITP: a historical perspective. *Br J Haematol* 2011; 153:437-450.
  12. Galdarossa M, Vianello F, Tezza F, Allemand E, Treleani M, Scarparo P, et al. Epidemiology of primary and secondary trombocitopenia: first análisis o fan administrative database in a major italian institution. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2012; 23:271-277.
  13. Kuhne T, Berchtold W, Michaels L, Wu R, Donato H, Espina B, et al. Newly diagnosed immune trombocitopenia in children and adults: a comparative prospective observational registry of the Intercontinental Cooperative Immune Trombocitopenia Study Group. *Haematologica* 2011; 96:1831-1837.
  14. Heng L, Caguioa P, Chin N, Chiou J, Lee J, Miyakawa Y, et al. Chronic adult primary immune trombocitopenia (ITP) in the Asia-Pacific region. *Int J Hematol* 2011; 94:142-149.
  15. Choi P, Gordon J, Harvey M, Chong B. Presentation and outcome of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single Australian centre. *Intern Med J* 2012; 42:841-845.

16. Provan D, Stasi R, Newland A, Blanchette V, Bolton-Maggs P, Bussel J, et al. International consensus report on the investigation and Management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115:168-186.
17. Neylon A, Saunders P, Howard M, Proctor S, Taylor P. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol* 2003; 122:966-974.
18. Segal J, Powe N. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost* 2006; 4:2377-2383.
19. Harrington W, Minnich V, Hollingsworth J, Moore C. Demonstration of a thrombocytopenic factor in the blood of patients with thrombocytopenic purpura. *J Lab Clin Med* 1951; 38:1-10.
20. Stasi R. Immune thrombocytopenia: pathophysiologic and clinical update. *Semin Thromb Hemost* 2012; 38:454-462.
21. Barsam S, Psaila B, Forestier M, Page L, Sloane P, Geyer J, et al. Platelet production and platelet destruction: assessing mechanisms of treatment effect in immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117:5723-5732.
22. Frederiksen H, Christiansen C, Norgaard M. Risk and prognosis of adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* 2012; 5:219-228.
23. Bae S, Ryoo H-M, Lee W, Joo Y, Lee K, Lee J-H, et al. High dose dexamethasone vs conventional dose prednisolone for adults with immune thrombocytopenia: a prospective multicenter phase III trial. *ASH Annual Meeting Abstracts* 2010; 116 (21):3687.
24. Pels S. Current therapies in primary immune thrombocytopenia. *Semin Thromb Hemost* 2011; 37:621-630.

25. Ghanima W, Godeau B, Cines D, Bussel J. How i treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood* 2012; 120:960-969.
26. Auger S, Duny Y, Rossi J, Quittet P. Rituximab before splenectomy in adults with primary idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis. *Br J Haematol* 2012; 158:386-398.
27. Kuter D, Rummel M, Boccia R, Macik G, Pabinger I, Selleslag D, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2010; 363:1889-1899.
28. Kuter D, Bussel J, Lyons R, Pullarkat V, Gernsheimer T, Senecal F, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:395-403.
29. Montaña J, Cuellar F, Maya L, Gil M, Álvarez L, Mondragón M. Púrpura trombocitopénica autoinmune crónica en adultos. Análisis de 80 pacientes observados durante una década. *Acta Med Colomb* 1992; 17:221-228.
30. Wilde R, Ellis L, Cooper W. Splenectomy for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 1967; 95:344-350.
31. den Ottolander G, Gratama J, de Koning J, Brand A. Long-term follow-up study of 168 patients with immune thrombocytopenia. *Scand J Haematol* 1984; 32:101-110.
32. Bilgir O, Bilgir F, Kebapçilar L, Bozkaya G, Çalan M, Kirbiyik H, et al. Comparison of conventional dose steroid treatment and high dose steroid treatment as run-in regime for splenectomy in immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfus Apher Sci* 2011; 44:239-242.

33. Arnold D, Nazi I, Santos A, Chan H, Heddle N, Warkentin T, et al. Combination immunosuppressant therapy for patients with chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2010; 115:29-31.
34. Bussel J, Provan D, Shamsi T, Cheng G, Psaila B, Kovaleva L, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009; 373:641-648.
35. George J, Mathias S, Go R, Guo M, Henry D, Lyons R, et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. *Br J Haematol* 2009; 144:409-415.
36. Snyder C, Mathias S, Cella D, Isitt J, Wu A, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based Survey. *Curr Med Res Opin* 2008; 24:2767-2776.
37. Pasa S, Altintas A, Cil T, Danis R, Ayyildiz O. The efficacy of rituximab in patients with splenectomized refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Thrombolysis* 2009; 27:329-333.
38. Sapucahy M, Faintuch J, Bresciani C, Bertevello P, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. Laparoscopic versus open splenectomy in the management of hematologic diseases. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo* 2003; 58:243-249.
39. Jamali F, Lemery S, Ayalew K, Robottom S, Robie-Suh K, Rieves D. Romiplostim for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology* 2009; 23:704-709.
40. Mohamed S, Abdel-Nabi I, Inam A, Bakr M, El Tayeb K, Saleh A. Systemic thromboembolic complications after laparoscopic splenectomy for idiopathic

- thrombocytopenic purpura in comparison to open surgery in the absence of anticoagulant prophylaxis. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2010; 3:71-77.
41. Keidar A, Sagi B, Szold A. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura in patients with severe refractory thrombocytopenia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2003; 33:116-119.
  42. Schwartz J, Leber M, Gillis S, Giunta A, Eldor A, Bussel J. Long term follow-up after splenectomy performed for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Am J Hematol* 2003; 72:94-98.
  43. Ojima H, Kato T, Araki K, Okamura K, Manda R, Hirayama I. Factors predicting long-term responses to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World J Surg* 2006; 30:553-559.
  44. Johansson E, Engervall P, Landgren O, Grimfors G, Widell S, Rezai S, et al. Response to splenectomy is durable after a certain point in time in adult patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2006; 77:61-66.
  45. Ruiz-Tovar J, Alonso Hernández N, Pérez de Oteyza J, Aguilera Velardo A, Rojo Blanco R, Collado Guirao M, et al. Esplenectomía laparoscópica o esplenectomía abierta en el tratamiento de la púrpura trombocitopénica idiopática. *Cir Esp* 2007; 81:192-196. Spanish.
  46. Sampath S, Meneghetti A, MacFarlane J, Nguyen N, Benny W, Panton O. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2007; 193:580-583.
  47. Campos-Campos S, Lara-Olmedo J, Cervantes-Cruz J, Licona-Hernández J, Delgadillo-Teyer G, Garcés-Monterrubio M. Esplenectomía en pacientes con

- enfermedades hematológicas autoinmunes. Estudio comparativo entre técnicas laparoscópica y abierta. *Cir Cir* 2007; 75:75-80. Spanish.
48. Ruiz-Tovar J, Pérez de Oteyza J, Aguilera-Velardo A, Rojo-Blanco R, Collado-Guirao M, García-Villanueva A. Esplenectomía laparoscópica. Experiencia de siete años. *Cir Cir* 2007; 75:287-291. Spanish.
49. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi M, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005; 90:72-77.
50. Duperier T, Brody F, Felsher J, Walsh M, Rosen M, Ponsky J. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Arch Surg* 2004; 139:61-66.
51. Berends F, Schep N, Cuesta M, Bonjer H, Kappers-Klunne M, Huijgens P, et al. Hematological long-term results of laparoscopic splenectomy for patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a case control study. *Surg Endosc* 2004; 18:766-770.
52. Ismet A, Irfan K, Emin K, Ali E, Ramazan U, Mustafa B, et al. Splenectomy results in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 years of experience in Turgut Ozal medical center. *Clin Lab Haematol* 2004; 26:211-214.
53. Pamuk G, Pamuk O, Baslar Z, Ongoren S, Soysal T, Ferhanoglu B, et al. Overview of 321 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Retrospective analysis of the clinical features and response to therapy. *Ann Hematol* 2002; 81:436-440.

54. Gadenstatter M, Lamprecht B, Klingler A, Wetscher G, Greil R, Schmid T. Splenectomy versus medical treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg* 2002; 184:606-609.
55. Pugliese R, Maggioni D, Scandroglio I, Sansonna F, Grillo G, Di Lernia S, et al. La splenectomia nelle malattie ematologiche. Indicazioni clinicopatologiche e aspetti di tecnica chirurgica. *Chir Ital* 2005; 57:283-291. Italian.
56. Mikhael J, Northridge K, Lindquist K, Kessler C, Deuson R, Danese M. Short-term and long-term failure of laparoscopic splenectomy in adult immune thrombocytopenic purpura patients: a systematic review. *Am J Hematol* 2009; 84:743-748.