

# Esplenectomía en enfermedades hemolíticas. Influencia de la enfermedad de Gilbert en la aparición de complicaciones biliares

P. Ortolá, M.E. Carazo, M. Couselo, C. Sangüesa, V. Ibáñez

*Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Valencia.*

## RESUMEN

**Introducción.** En pacientes con enfermedades hemolíticas (EH) se recomienda esplenectomía entre 6-12 años. En aquellos con enfermedad de Gilbert (EG) asociada se ha descrito mayor riesgo de complicaciones biliares (CB), sin establecerse edad quirúrgica óptima. Nuestro objetivo es cuantificar el riesgo de CB en pacientes con EH y EG para valorar el beneficio de esplenectomía temprana.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo de las esplenectomías realizadas en pacientes con EH entre 2000-2017. Se analizó la incidencia de CB, su repercusión clínica (ingreso o tratamiento invasivo) y momento de aparición. Se consideraron dos grupos: pacientes con EG y sin EG. Se obtuvieron curvas de supervivencia y se compararon mediante *log-rank test*.

**Resultados.** Se realizaron 44 esplenectomías, 15 de ellas (34,1%) en pacientes con EH+EG. La edad mediana en la cirugía fue 10,3 años (rango 5,4-14,8). Veintinueve (65,9%) presentaron CB. El 50% de los pacientes con EG las presentaron antes de los 8 años vs. 10,5 años en los casos sin EG (*log-rank* 3,9;  $p=0,05$ ). Los pacientes con EG presentaron más CB (86,7% vs. 55,2%;  $\chi^2=4,37$ ,  $p=0,037$ ). En el grupo EH+EG, 8 casos (53%) necesitaron ingreso vs. 8 (31%) en el grupo sin EG ( $\chi^2=2$ ,  $p=0,1$ ). El tratamiento invasivo fue necesario en 2 pacientes (13%) del grupo EH+EG y 2 pacientes (7,6%) del grupo sin EG ( $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,6$ ).

**Conclusiones.** En nuestra serie, la incidencia de CB fue superior en los pacientes con EG. Existió una tendencia a la presentación más temprana de CB en este grupo, pero ni este dato ni su repercusión clínica nos permiten recomendar la esplenectomía temprana.

**PALABRAS CLAVE:** Esplenectomía; Anemia hemolítica; Enfermedad de Gilbert; Colelitiasis; Coledocolitiasis.

## SPLENECTOMY IN HEMOLYTIC DISORDERS. INFLUENCE OF GILBERT'S DISEASE IN THE OCCURRENCE OF BILIARY COMPLICATIONS

### ABSTRACT

**Introduction.** In patients with hemolytic disorders (HD) splenectomy is recommended between 6-12 years. A higher risk of biliary complications (BC) has been described in those with associated Gilbert's disease (GD), but the ideal surgical age has not been established yet. Our aim is to quantify the risk of BC in patients with HD and GD to assess the benefit of early splenectomy.

**Material and methods.** Retrospective study of splenectomies performed in patients with HD between 2000-2017. The incidence of BC, its clinical consequences (admission or invasive treatment) and time of onset were analyzed. Two groups were considered: patients with GD and without GD. Survival curves were obtained and compared with *log-rank test*.

**Results.** Forty-four patients underwent splenectomy, 15 of them (34.1%) with HD+GD. The median age at surgery was 10.3 years (range 5.4-14.8). Twenty-nine (65.9%) had BC. Half of the patients with GD had BC before 8 years vs. 10.5 years in the cases without GD (*log-rank* 3.9,  $p=0.05$ ). Patients with GD had more BC (86.7% vs. 55.2%;  $\chi^2=4.37$ ,  $p=0.037$ ). In the HD+GD group, 8 cases (53%) required admission vs. 8 patients (31%) in the group HD without GD ( $\chi^2=2$ ,  $p=0.1$ ). Invasive treatment was performed in 2 patients (13%) in the HD+GD group and 2 others (7.6%) in the group HD without GD ( $\chi^2=0.3$ ,  $p=0.6$ ).

**Conclusions.** In our series, the BC incidence was higher in patients with HD and GD. There was a trend towards an earlier presentation of BC in this group, but neither this data nor its clinical consequences allow us to recommend early splenectomy.

**KEY WORDS:** Splenectomy; Hemolytic anemia; Gilbert disease; Cholelithiasis; Choledocholithiasis.

**Correspondencia:** Dra. Paula Ortolá Fortes. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario y Politécnico La Fe. Av. de Fernando Abril Martorell, 106, 2F. 46026 Valencia  
E-mail: paula.ortola.fortes@gmail.com

*Trabajo presentado como comunicación oral en el LVII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica; Granada, Mayo 2018.*

Recibido: Mayo 2018

Aceptado: Septiembre 2018

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades hematológicas, fundamentalmente las anemias hemolíticas, son la principal indicación de esplenectomía en pacientes pediátricos<sup>(1-4)</sup>. La más frecuente es la esferocitosis hereditaria, seguida por la eliptocitosis, la anemia de células falciformes y la talasemia<sup>(3,4)</sup>. Además, otras enfermedades hematológicas –como la anemia hemolítica

autoinmune o la púrpura trombocitopénica idiopática (PTI)–son también indicaciones frecuentes de cirugía<sup>(3,4)</sup>.

El objetivo de la esplenectomía en las enfermedades hemolíticas (EH), realizada habitualmente de manera programada, es evitar complicaciones hematológicas (hiperesplenismo, dependencia transfusional...) <sup>(4-6)</sup>, así como complicaciones biliares (CB) como litiasis, infección o cólico. La aparición de estas últimas ocurre en un 20-63% de los casos<sup>(1,3,5)</sup> y puede llegar a suponer ingreso hospitalario, necesidad de tratamiento invasivo –colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o cirugía– o incluso otro tipo de complicaciones graves como pancreatitis.

Actualmente no existen recomendaciones concretas sobre el momento adecuado para realizar la esplenectomía. Los trabajos más recientes recomiendan la cirugía en el intervalo de tiempo entre los 6 y 12 años de vida<sup>(5)</sup>. La demora en la indicación quirúrgica hace más frecuente la aparición de las ya citadas CB; sin embargo, las potenciales complicaciones postesplenectomía (sepsis fulminante y eventos tromboembólicos) son el motivo de esto<sup>(1,4-6)</sup>, si bien su frecuencia disminuye con la edad del paciente. Además, una correcta preparación perioperatoria (antibióterapia profiláctica postquirúrgica, vacunación) y un seguimiento estrecho posteriormente, disminuyen aún más la incidencia de complicaciones postesplenectomía<sup>(5,7)</sup>.

En pacientes con EH y enfermedad de Gilbert (EG) asociada, se ha descrito un riesgo de eventos o complicaciones biliares hasta cinco veces mayor comparado con pacientes sin EG<sup>(8,9)</sup>, lo que hace plantearse una esplenectomía más temprana. Sin embargo, como ya se ha mencionado, el intervalo de edad aconsejado para la cirugía es amplio y las recomendaciones no son estrictas<sup>(5)</sup>.

Nuestro objetivo es determinar el riesgo de presentar CB en pacientes con EH (con y sin EG asociada). De este modo, si se logra predecir el momento de aparición más probable de estas complicaciones, será posible ajustar más el momento idóneo para realizar la esplenectomía y prevenir así la aparición de las mismas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo llevado a cabo entre enero de 2000 y diciembre de 2017 en nuestro centro, un hospital de tercer nivel. Los criterios de inclusión fueron todos los pacientes menores de 15 años a los que se realizó esplenectomía por EH en el período de tiempo establecido.

Todos los pacientes habían sido valorados, seguidos y remitidos por Hematología Infantil, valorando la indicación y momento de cirugía en conjunto con nuestro servicio (esferocitosis hereditarias moderadas o graves y resto de EH con complicaciones hematológicas –dependencia transfusional, secuestro celular, esplenomegalia...– y/o CB). Se realizó estudio genético para el diagnóstico de enfermedad de Gilbert en todos los pacientes. Además, se había procedido a la vacu-

**Tabla I. Descripción de la muestra.**

		n (%)
Sexo	Varón	24 (54,5)
	Mujer	20 (45,5)
EH + EG	Sí	15 (34,1)
	No	29 (65,9)
Enfermedad hemolítica	Esferocitosis hereditaria	34 (77,3)
	Púrpura trombocitopénica idiopática	4 (9)
	Diseritropoyesis congénita	2 (4,5)
	Anemia de células falciformes	1 (2,3)
	Talasemia	1 (2,3)
	Trombocitopenia autoinmune EH no especificada	1 (2,3)
		<i>Mediana (rango)</i>
Edad en la cirugía		10,3 años (5,4-14,8)

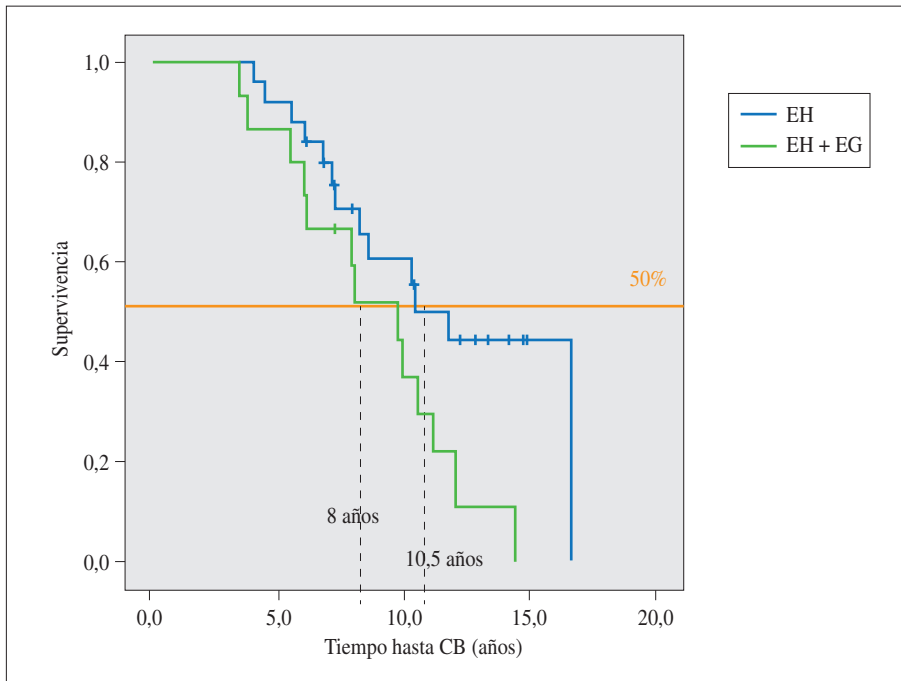
nación completa según el protocolo establecido por las guías de práctica clínica. Previamente a la cirugía, se estudiaron por ecografía la vía biliar y el bazo, así como el resto de cavidad abdominal para descartar la presencia de bazos accesorios u otras anomalías. Se definió de este modo la presencia o no de CB (barro biliar, colelitiasis, coledocolitiasis y/o dilatación de la vía biliar extra o intrahepática). La vía de abordaje fue laparoscópica y la técnica quirúrgica fue la misma para todos los procedimientos<sup>(10)</sup>. Una vez realizada, la pieza se extrajo tras morcelación, con bolsa de extracción de órganos.

Se recogieron y describieron variables demográficas, indicación de esplenectomía, asociación de EG, características del procedimiento quirúrgico, aparición de CB durante su seguimiento antes de la esplenectomía, momento de aparición de las mismas y repercusión clínica: ingreso para tratamiento médico o necesidad de tratamiento invasivo (CPRE o cirugía). Se dividió la población en dos grupos, en función de si presentaban EG asociada o no.

Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS 20.0. Las variables continuas se compararon con t de Student o U de Mann-Whitney en función del cumplimiento de los criterios de normalidad. Las variables discretas se compararon mediante el test de  $\chi^2$ . Se obtuvieron curvas de supervivencia y se compararon mediante el *log-rank test*. Se estableció significación estadística con un p valor < de 0,05.

## RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se intervinieron 44 pacientes con EH. Las características de estos pacientes se muestran en la Tabla I. En 15 casos (34,1%) los pacientes presentaban



**Figura 1.** Mediana de supervivencia para la aparición de CB en pacientes con EH y con EH + EG.

**Tabla II.** Características de las complicaciones biliares (CB).

		n (%)	EH (29) n (%)	EH + EG (15) n (%)
Tipo de CB	Ninguna	15 (34,1)	13 (86,7)	2 (13,3)
	Leve	16 (36,4)	9 (56,2)	7 (43,8)
	Grave	13 (29,5)	7 (53,8)	6 (46,2)
Tratamiento CB	Médico	25 (86,2)	14 (56)	11 (44)
	Invasivo	4 (13,8)	2 (50)	2 (50)

EH y EG: en 14 de ellos (93,3%) la EH era esferocitosis hereditaria y en 1 (6,7%) era talasemia.

Se produjeron CB en 29 casos (65,9%), reflejadas en la Tabla II. Las clasificamos, según la probabilidad de producir clínica, en leves (barro biliar y/o coledocistitis) y graves (dilatación de la vía y/o evidencia de coledocolitiasis). Todas las complicaciones graves y dos casos de complicación leve (coledocistitis) presentaron manifestaciones clínicas –cólico biliar y/o ictericia–. El resto de complicaciones –leves en todos los casos– fueron un hallazgo ecográfico casual. El tratamiento médico consistió en hiperhidratación, dieta de protección biliar y ácido ursodesoxicólico. El tratamiento invasivo se realizó finalmente en 4 casos (13,8%), tras no respuesta al tratamiento médico después de 20-30 días de ingreso. En 3 de ellos se realizó CPRE y en uno cirugía (apertura de vía biliar y extracción directa de la litiasis, por no disponibilidad de CPRE para uso pediátrico en nuestro centro en esa fecha). No se registraron complicaciones secundarias a la realización de estas técnicas.

**Tabla III.** Características de la intervención quirúrgica sobre la vesícula biliar.

	n (%)
Colecistectomía asociada	23 (52,3)
Colecistostomía asociada	2 (4,5)
Colecistectomía previa	2 (4,5)

En el grupo de pacientes con EH y EG la mitad de la muestra sufrió una CB antes de los 8 años de edad (mediana de supervivencia), mientras que en el grupo de pacientes con EH sin EG esto se produjo a los 10,5 años (*log-rank* 3,9;  $p=0,05$ ; Fig. 1). Además, los pacientes con EH y EG presentaron mayor porcentaje de CB que aquellos sin EG (86,7% vs. 55,2%;  $\chi^2=4,37$ ,  $p=0,037$ ), siendo el riesgo de CB un 57% superior en los pacientes con EH + EG (RR 1,57; IC 95% 1,07-2,31). Por otro lado, en el grupo EH + EG, 8 casos (53%) necesitaron ingreso, frente a 8 (31%) en el grupo de EH sin EG ( $\chi^2=2$ ,  $p=0,1$ ). El tratamiento invasivo fue necesario en 2 pacientes (13%) del grupo EH + EG y 2 pacientes (7,6%) del grupo de EH sin EG ( $\chi^2=0,3$ ,  $p=0,6$ ).

Por otro lado, con respecto al tratamiento quirúrgico de la patología esplénica, el abordaje de elección en todos los pacientes fue laparoscópico. Se requirió conversión a cirugía abierta en 4 ocasiones (9%), dos de ellas por gran tamaño esplénico, otra por cirugía sobre la vía biliar y otra por daño vascular, terminando con éxito la intervención por esta vía en todos. Los datos referentes a la intervención quirúrgica sobre la vesícula biliar se resumen en la Tabla III. Todos los pacientes a los que se realizó colecistectomía en el mismo

acto quirúrgico (23 casos, 52,3%) habían presentado CB. En 2 casos (4,5%) se decidió realizar colecistostomía y extracción del cálculo por colelitiasis única asintomática persistente tras años de evolución –ambas realizadas en los últimos 3 años que abarca el estudio–. En 2 pacientes (4,5%) se había practicado colecistectomía previa a la esplenectomía: en uno de ellos se había realizado esplenectomía parcial y colecistectomía –dada su edad (4 años)–, por dependencia transfusional, pero ante persistencia de crisis hemolíticas se decidió completar esplenectomía; en el otro paciente se realizó únicamente colecistectomía tras episodio único de coledocolitiasis, por ausencia de otra clínica hematológica asociada.

Se registró un caso (2,3%) de complicación postoperatoria –atelectasia pulmonar– y no hubo ninguno de complicación a medio-largo plazo (sepsis postesplenectomía y/o eventos tromboembólicos). Tampoco se evidenció durante el seguimiento ningún caso de bazo ectópico residual ni recidiva de litiasis en la vía biliar en aquellos en los que se realizó colecistostomía.

Los pacientes fueron remitidos posteriormente al Servicio de Hematología Infantil para control. El seguimiento medio fue de 45 meses (rango 1-147). Actualmente, 30 (68,2%) siguen controles en nuestro centro y 13 (29,5%) han sobrepasado la edad pediátrica y son controlados por especialistas de adultos. Se registró pérdida de seguimiento en un caso (2,3%), por cambio de domicilio a otro país.

## DISCUSIÓN

Las EH más comunes en la infancia (esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, anemia de células falciformes y talasemia) son patologías congénitas en las que o bien la estructura del glóbulo rojo o de la hemoglobina se encuentra alterada y hace que la destrucción de estas células se vea aumentada y, con ello, se eleven los niveles de bilirrubina en sangre<sup>(4)</sup>. Esto puede producir crisis hemolíticas con necesidad de transfusión, disminución del recuento celular, esplenomegalia y CB en un 20-63% de los casos<sup>(1,3,5)</sup>, incidencia muy similar a la obtenida en nuestro estudio.

Por su parte, la EG es también una patología hereditaria que causa hiperbilirrubinemia por un defecto enzimático en el ciclo metabólico de la bilirrubina. La concomitancia de EG y EH hace que estos pacientes tengan niveles aún más elevados de bilirrubina y que aumente en hasta 5 veces el riesgo de aparición de CB<sup>(8,9)</sup>. En nuestra serie, el riesgo de CB es un 57% superior en los pacientes con EH + EG frente a aquellos con EH aislada.

La esplenectomía es el tratamiento quirúrgico de elección en los casos moderados y severos de esferocitosis hereditaria, así como en casos seleccionados de otro tipo de EH<sup>(4,5)</sup>. Su objetivo, además de prevenir las CB, es el de mejorar los síntomas causados por la anemia, las crisis hemolíticas o la esplenomegalia<sup>(4,6)</sup>. En ningún caso es un tratamiento curativo de la patología de base. La edad recomendada para realizar esta intervención en pacientes con EH es a partir de los 6 años y antes de los 12<sup>(5)</sup>.

Sin embargo, no existen recomendaciones claras con respecto a aquellos pacientes en los que coexisten EH y EG, a pesar del riesgo aumentado de CB descrito<sup>(5,8,9)</sup>. El motivo de esta demora son las potenciales complicaciones postesplenectomía (sepsis fulminante y eventos tromboembólicos)<sup>(11-13)</sup>, siendo su incidencia mayor por debajo de los 5 años<sup>(1,4-6)</sup>. A pesar de ello, una correcta preparación perioperatoria (antibioterapia profiláctica postquirúrgica, vacunación) y un seguimiento estrecho posteriormente, disminuyen esta incidencia incluso en casos intervenidos por debajo de dicho intervalo<sup>(5,7)</sup>.

En nuestra serie, la edad mediana en la esplenectomía se encuentra en el rango de edad recomendado por las guías clínicas<sup>(5)</sup>. Además, y como han demostrado otros autores previamente<sup>(8,9)</sup>, hemos comprobado un mayor número y riesgo de CB en pacientes con EH y EG que en pacientes con sólo EH, así como una tendencia hacia la aparición de las mismas a una edad más temprana en el primer grupo. No obstante, este último resultado debe valorarse con cautela; no es estadísticamente significativo, lo que no nos permite recomendar la esplenectomía temprana (antes de los 6 años) en casos de EH y EG asociada. Por otro lado, las CB en el grupo con EH + EG tuvieron una mayor repercusión, tanto con respecto a la necesidad de ingreso hospitalario como de tratamiento invasivo, aunque esta diferencia tampoco obtuvo significancia estadística.

En cuanto a la realización de colecistectomía en el mismo tiempo quirúrgico, se recomienda en casos de CB sintomáticas<sup>(1-3,5)</sup>. En aquellos en los que no haya repercusión clínica no está bien definida la mejor actitud terapéutica, aunque la mayoría de grupos también la realiza<sup>(5)</sup> –como en nuestro centro–. En caso de que el paciente no presente clínica hematológica pero sí CB, está indicada la colecistectomía sin esplenectomía<sup>(5)</sup>. Se ha descrito también la colecistostomía como opción quirúrgica en casos de litiasis única asintomática, siendo necesario el control ecográfico posterior para comprobar que no existe recidiva<sup>(5)</sup>. En nuestra muestra, de los 29 casos con CB se asoció colecistectomía en 23 (52,3%) y colecistostomía en 2 (4,5%), sin evidencia posterior de recidiva litiasica. En 2 (4,5%) ya se había realizado colecistectomía previamente. En los dos casos restantes con CB, no se realizó cirugía sobre la vesícula biliar por resolución de la colelitiasis –asintomática– previa a la intervención en uno de ellos y por CPRE y extracción de la coledocolitiasis en el otro.

La esplenectomía laparoscópica es una intervención segura, con bajo riesgo de complicaciones postquirúrgicas (1-15%; hemorragia, infección local, fístula, esplenosis, pancreatitis...)<sup>(1,5,6,11)</sup>; en nuestra población sólo se registró un caso (2,3%: atelectasia pulmonar). Además, no hubo ningún caso de complicación a medio-largo plazo (sepsis postesplenectomía y/o eventos tromboembólicos a nivel portal, cardiaco o cerebral; hipertensión pulmonar...)<sup>(1,4-6,11-13)</sup>. Estos resultados muy probablemente están relacionados con el hecho de que todos nuestros pacientes siguieron el calendario vacunal establecido, así como la profilaxis antibiótica postquirúrgica y controles clínicos y radiológicos regulares<sup>(5,7)</sup>.

Dentro de las limitaciones de este trabajo, además de su carácter retrospectivo, cabe señalar el tamaño muestral y la inclusión de un grupo heterogéneo de pacientes –con diversas enfermedades hemolíticas–.

En conclusión, en nuestra serie los pacientes con EG presentan más CB. Existe una tendencia a la presentación más temprana de CB en este grupo, pero ni este dato ni su repercusión clínica nos permiten recomendar la esplenectomía temprana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rescorla FJ. Splenic Conditions. En: Holcomb GW III, Murphy PJ, Ostlie DJ, editores. *Ashcraft's Pediatric Surgery*. 6<sup>th</sup> Ed. Elsevier; 2014. p. 648-59.
2. Rescorla FJ. Laparoscopic splenectomy. En: Holcomb GW III, Georgeson KE, Rothenberg SS, editores. *Atlas of Pediatric Laparoscopy and Thoracoscopy*. Elsevier; 2008. p. 121-6.
3. Martínez Ferro M, Elmo G, Dibenedetto V, Bailez M, Bignon H. Esplenectomía laparoscópica en pediatría. Análisis de 72 casos consecutivos. *Cir Pediatr*. 2004; 17: 189-94.
4. Iolascon A, Andolfo I, Barcellini W, Corcione F, Garçon L, De Franceschi L, et al. Recommendations regarding splenectomy in hereditary hemolytic anemias. *Haematologica*. 2017; 102: 1304-13.
5. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. *Br J Haematol*. 2012; 156: 37-49.
6. Rice HE, Englum BR, Rothman J, Leonard S, Reiter A, Thornburg C, et al. Clinical outcomes of splenectomy in children: Report of the Splenectomy in Congenital Hemolytic Anemia (SICHA) Registry. *Am J Hematol*. 2015; 90: 187-92.
7. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011; 155: 308-17.
8. Miraglia del Giudice EM, Perrotta S, Nobilli B, Specchia C, d'Urzo G, Iolascon A. Coinheritance of Gilbert syndrome increases the risk for developing gallstones in patients with hereditary spherocytosis. *Blood*. 1999; 94: 2259-62.
9. Lee HJ, Moon HS, Lee ES, Kim SH, Sung JK, Lee BS, et al. A case of concomitant Gilbert's syndrome and hereditary spherocytosis. *Korean J Hepatol*. 2010; 16: 321-24.
10. Corcione F, Esposito C, Cuccurullo D, Settembre A, Miranda L, Capasso P, et al. Technical standardization of laparoscopic splenectomy: experience with 105 cases. *Surg Endosc*. 2002; 16: 972-74.
11. Gómez Alonso A, Santos Benito FF, González Fernández L, Gómez Gómez JM, Bellido Luque A, González Fraile MI, et al. Complicaciones de la esplenectomía. Análisis de nuestra casuística. *Cir Esp*. 2001; 69: 224-30.
12. Winslow ER, Brunt LM, Drebin JA, et al. Portal vein thrombosis after splenectomy. *Am J Surg*. 2002; 184: 631-6.
13. Brink JS, Brown AK, Palmer BA, Moir C, Rodeberg DR. Portal vein thrombosis after laparoscopy-assisted splenectomy and cholecystectomy. *J Pediatr Surg*. 2003; 38: 644-47.