



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina
Unidad de Posgrado
Programa de Segunda Especialización en Medicina Humana

**Prevalencia, características clínicas y evolución de la
anemia hemolítica inmune en el Hospital Nacional Dos
de mayo desde enero 2000 hasta enero 2005**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Interna

AUTOR

Jose Belen PINTADO CABALLERO

ASESOR

William Lovel TORRES DAMAS

Lima, Perú

2007



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Pintado J. Prevalencia, características clínicas y evolución de la anemia hemolítica inmune en el Hospital Nacional Dos de mayo desde enero 2000 hasta enero 2005 [Trabajo de investigación]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2007.

Dedicado a mi esposa Ana Carmela y
a mis padres Victoria y Enrique por
su profundo amor y apoyo incondicional.

Dedicado a mis hermanas Patricia y Silvia
por sus consejos e infinito amor.

Dedicado a Carmela, Javier y Rosario
por su cariño.

Reconocido al Hospital Dos de Mayo por ser fuente inagotable de conocimientos y entrega a sus pacientes.

INDICE

Resumen		Pág. 03
CAPÍTULO I	Introducción	Pág. 04
CAPÍTULO II	Objetivos	Pág. 12
CAPÍTULO III	Material y métodos	Pág. 13
CAPÍTULO IV	Resultados	Pág. 15
CAPÍTULO V	Discusión	Pág. 24
CAPÍTULO VI	Conclusiones	Pág. 29
CAPÍTULO VII	Referencias bibliográficas	Pág. 30
Anexos		Pág. 36

Resumen

El objetivo del estudio fue establecer la prevalencia, características clínicas y evolución de las Anemias Hemolíticas Inmunes en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima – Perú durante el periodo enero 2000 - enero 2005. Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo y transversal con el total de pacientes con diagnóstico de Anemia Hemolítica Inmune mayores de 14 años que presentaban evidencia de hemólisis y prueba de Coombs directa positiva, registrados en los archivos del Servicio de Hematología de la institución. El cuadro clínico se caracterizó porque casi todos los pacientes presentaron palidez, acompañada de uno o más signos o síntomas, siendo el más frecuente la palidez e ictericia (23,5%). El nivel de anemia más frecuente fue la severa (55,9%), seguida por la moderada (41,2%) y la leve (2,9%). Predominó la Anemia Hemolítica Autoinmune causada por anticuerpos calientes (85,3%) y la IgG fue el principal patrón antiglobulínico (50%), seguido por la IgG C3d (20,6%) y la IgM (11,8%). La principal enfermedad secundaria fue el Lupus Eritematoso Sistémico (53,8%), aunque también se observó dos casos de cirrosis biliar primaria (5,9%) y dos de síndrome de Evans (5,9%). El 26,5% de pacientes eran refractarios al tratamiento, el 64,7% (n = 22) respondió a los corticoides y el 8,8% presentó cura espontánea. La remisión clínica, serológica y hematológica con la corticoterapia fue más frecuente antes los 6 meses de tratamiento. Se concluye que la Anemia Hemolítica Autoinmune es una enfermedad rara, causada principalmente por anticuerpos calientes que responde normalmente a la terapia convencional con corticoesteroides, aunque su diagnóstico debería alertar sobre la posibilidad de una enfermedad sistémica asociada.

Palabras Clave: *Anemia Hemolítica Autoinmune, prevalencia, características clínicas, evolución.*

Capítulo I

Introducción

La Anemia Hemolítica Autoinmune es uno de los trastornos autoinmunes más frecuentes del ser humano, con una incidencia de 1 – 3 personas por 100.000 (1).

La anemia se define como la disminución de la masa de hemoglobina circulante. La cuantificación de la hemoglobina es el dato que de forma habitual se utiliza para referirse a la capacidad de transportar oxígeno de la sangre; el recuento de hematíes no resulta adecuado debido a las variaciones de tamaño que a menudo experimentan los mismos (2). El hematocrito y la anemia guardan una relación estrecha ($\text{hematocrito} = \text{hemoglobina} \times 3$); aunque esto no puede ser así si hay hiperglicemia, hipernatremia o hiponatremia y también en la leucocitosis extrema.

La Organización Mundial de la Salud (3) se acepta que existe anemia cuando la concentración de hemoglobina en sangre es inferior a 13 gr/dl en los varones y 12 gr/dl en las mujeres.

La hemólisis es la destrucción o remoción de los eritrocitos antes de su vida normal de 120 días. Mientras la hemólisis puede ser una condición asintomática a lo largo de la vida, casi siempre se presenta como anemia cuando la eritrocitosis no puede compensar el ritmo de destrucción de hematíes. La hemólisis se puede manifestar como ictericia, colelitiasis, o como reticulocitosis aislada (4).

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) obedece a un trastorno del sistema inmune por el cual el organismo forma anticuerpos (autoanticuerpos - autoAc) contra la membrana eritrocitaria (1,2). La expresividad clínica es muy variable y se halla relacionada con el mecanismo de la hemólisis, que depende a su vez del tipo de autoAc. (IgG, IgA, IgM), su concentración en plasma y de su capacidad para fijar el complemento (C3b y C4). Se presenta como un síndrome hemolítico que puede ser agudo o crónico. En su forma aguda, la anemia se acompaña de una intensa reticulocitosis, policromatofilia, esferocitosis y esquistocitosis (3).

La prevalencia de anemia hemolítica autoinmune se estima en 10 casos por millón, o en 1 caso por 100 000 (1-3). Es un desorden infrecuente, cuya incidencia es variable y se estima en 1 - 3 casos por 100 000 habitantes por año (2,5).

Aproximadamente 40 - 60% de casos de anemia hemolíticas autoinmunes corresponde a formas primarias (5,6). Puede aparecer en cualquier grupo étnico, con una predominancia del género femenino sobre el masculino en una proporción 2:1. No tiene predilección por razas, pero se sabe de la presencia de más de un caso en una misma familia, encontrándose asociados a ella con mayor frecuencia los tipos de HLA A1, B7 y B8 (4,5,7-9). La anemia hemolítica autoinmune tiene seis categorías: por anticuerpos calientes, por anticuerpos fríos, por ambos anticuerpos, paroxística por anticuerpos fríos, inducida por drogas y asociada a transplante de médula ósea (2,10).

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes

Es el tipo más frecuente (4,11). Se caracteriza porque los autoanticuerpos actúan a la temperatura del organismo (37°C). Estos son de clase IgG y la hemólisis que ocasionan es predominantemente extravascular.

Los autoanticuerpos IgG son autoanticuerpos calientes con escasa capacidad de activar el complemento (C3b) y se adhieren intensamente a la superficie eritrocitaria (1,8). En la AHAI predominan los subtipos IgG1 e IgG3, que son los anticuerpos más efectivos en disminuir la vida media de los eritrocitos. Esto debido a que los macrófagos tienen más afinidad por los receptores Fc de los IgG1 e IgG3 y tienen más capacidad de fijarse al complemento (7).

En la AHAI por anticuerpos calientes la hemólisis es extravascular y obedece a la fagocitosis de los eritrocitos por el bazo, la médula ósea y ocasionalmente el hígado (5). En los casos de anemia hemolítica por anticuerpos calientes, se ha encontrado en aproximadamente 50% de ellos otras enfermedades autoinmunes, siendo las más frecuentes: Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoide, Periarteritis Nodosa, Anemia Perniciosa y Enfermedad Tiroidea Autoinmune (12-14).

Las principales manifestaciones clínicas del síndrome hemolítico son anemia, ictericia y esplenomegalia, cuya intensidad depende de la intensidad de la hemólisis y de su forma de

aparición (aguda, crónica o episódica). La hemólisis aguda (crisis hemolítica) suele acompañarse de fiebre, escalofríos, dolor lumbar y abdominal. Si es muy intensa, puede acompañarse de ictericia y emisión de orinas oscuras (hemoglobinuria) o, más rara vez, un estado de shock (7,11); mientras que la hemólisis crónica puede ser asintomática o causar anemia severa en el que la ictericia y la esplenomegalia pueden acompañarse de astenia, acúfenos, palpitaciones, cefalea, vértigos y disnea de esfuerzo (8).

En una revisión realizada en nuestro país, Díaz (7) reportó como los principales hallazgos: debilidad (88%), esplenomegalia (82%), vértigos (50%), hepatomegalia (45%) y linfadenopatías (34%); mientras que en un estudio realizado en la India, Naithani encontró palidez (94%), fiebre (46%), ictericia (51%), manifestaciones de sangrado (10%) y esplenomegalia (68%); como los hallazgos más frecuentes (6).

El 95% de casos de AHAI por anticuerpos calientes tienen la prueba de Coombs directa positiva. El 20 - 66 % de los casos son únicamente debidos a IgG, el 24 - 63% se atribuyen tanto a IgG como a C3, el 7 - 14% se deben solo a C3 y el 1 - 4% de casos son negativos, dependiendo de la técnica que se emplee (7-9).

Este tipo de AHAI puede ser de presentación aguda, con duración corta y resolución dentro de los 6 meses; o puede ser insidiosa y tendencia a hacerse crónica, lo que ocurre generalmente en niños y adolescentes (10). Ocasionalmente los casos crónicos se resuelven espontáneamente, después de meses o años de deterioro.

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos

El síndrome de aglutininas frías, representa aproximadamente el 16 – 32 % de las anemias hemolíticas autoinmunes (7). Cuando es primario afecta generalmente a los adultos mayores, con un pico de incidencia alrededor de los 70 años de edad (2,15).

Las crioaglutininas o anticuerpos fríos reaccionan mejor con su antígeno correspondiente a bajas temperaturas. Suelen ser de clase IgM, aunque se han descrito algunos de clase IgA y, muy rara vez, de tipo IgG (16). Aunque estos anticuerpos se hallan normalmente en el suero y carecen de

significado clínico, cuando su amplitud térmica aumenta pueden causar hemólisis, lo que se acompaña de un título muy elevado del anticuerpo en suero (17).

Los signos y síntomas pueden o no asociarse a la exposición al frío. Se presenta acrocianosis dolorosa en orejas, punta de la nariz y dedos, que deben diferenciarse de las crisis de Raynaud, aunque no suele haber gangrena (18-20).

El tratamiento para el síndrome de aglutininas frías es generalmente insatisfactorio. Afortunadamente, el desorden no es severo, resultando en una anemia hemolítica crónica leve, con un nivel de hemoglobina que varía entre 9 - 12 g/dl. Algunos pacientes no requieren tratamiento, salvo evitar el frío (18,19).

Anemia hemolítica autoinmune primaria y secundaria

En un 50% de casos, la anemia hemolítica autoinmune aparece espontáneamente, es decir, sin que exista una causa aparente (idiopática), mientras que en el resto lo hace en el curso de una enfermedad subyacente (secundaria) (2,6,20). Dado que la AHAI puede aparecer mucho tiempo antes de que lo haga alguna enfermedad de base, no debe catalogarse como idiopática hasta que el seguimiento clínico de los pacientes durante un periodo prudencial permita llegar a esta conclusión (12,21,22).

La AHAI secundaria ocurre dentro de una enfermedad sistémica, y la anemia hemolítica es una manifestación de esa enfermedad. Puede afectar a pacientes con enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico (7,13) o la colitis ulcerativa (23). También se le ha observada en pacientes con neoplasias como el linfoma de Hodking, linfoma no Hodking, leucemia linfocítica crónica, síndromes mielodisplásicos, inmunodeficiencia, infección por micoplasmas, Citomegalovirus, Virus Epstein-Barr, o uso de drogas (16,19,24-26).

El tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune varía de acuerdo al tipo que presenta el paciente, ya sea del tipo de anticuerpos calientes, síndrome de aglutininas frías, o secundaria a un desorden conocido (15,27).

Los corticoides deben ser el tratamiento inicial de la AHAI por anticuerpos calientes. La prednisona debe ser usada a una dosis de 1 - 1.5 mg/kg/día, aproximadamente 60 - 100 mg/día para un adulto de tamaño promedio; terapéutica que debe mantenerse por un período de 1 - 3 semanas (15,28,29).

La respuesta inicial frecuentemente es excelente, con reducción de la destrucción de glóbulos rojos en aproximadamente el 80% de pacientes (2,30,31).

La suspensión súbita de la terapia, frecuentemente ocasiona recaídas, y uno de los errores más comunes del manejo es suspender el tratamiento con corticoides cuando ocurre la remisión de hemólisis. La dosis inicial de prednisona debe continuarse hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria, y puede ser beneficioso continuar la misma dosis por 1 - 2 semanas después de la estabilización de hemoglobina y hematocrito. Posteriormente, se indica una progresiva pero ligera disminución de la dosis (2,15). Si se requiere más de 15 mg/día de prednisona para mantener el hematocrito sobre 30%, la respuesta debe ser considerada inadecuada, y debe considerarse otras maniobras terapéuticas (31,32).

Generalmente se recomienda 10 mg/día de prednisona como la máxima dosis aceptable para el tratamiento crónico, por sus efectos adversos a largo plazo. Suelen observarse mejorías notables en la primera semana, y la falta de respuesta a la tercera semana sugiere que el tratamiento es ineficaz.

Cuando se alcanzan cifras normales de hemoglobina, se descende progresivamente la prednisona hasta hallar la dosis de mantenimiento, efectuando controles periódicos de hematocrito y reticulocitos. La prueba de Coombs directa e indirecta se efectúa como control a los 15 días del primer examen, repitiéndose luego de manera periódica (4,11). Si se considera que ha habido una mala respuesta a los glucocorticoides o la dosis de mantenimiento de prednisona es mayor a 15-20 mg/día, se debe considerar otras alternativas, por ejemplo, el uso de fármacos inmunodepresores, como azatioprina, a dosis de 2.5 mg/Kg de peso/día (7) y ciclofosfamida, a dosis de 50-150 mg/día (4).

La esplenectomía puede indicarse cuando hay fracaso a los corticoides (32) y también se mencionan la plasmaféresis, administración de plaquetas cargadas con vinblastina o inmunoadsorción de la Ig G del plasma, con diversos resultados (4,10).

Deben evitarse las transfusiones, por el peligro de que el paciente esté sensibilizado a otros aloanticuerpos; aunque una incompatibilidad serológica no debe retrasar una transfusión si está clínicamente bien indicada.

Los pacientes generalmente muestran mejoría dentro de la primera semana, y 70 – 80% dentro de las 3 primeras semanas (2,6,13). Por ello, para hablar de resistencia a esteroides deben esperarse un mínimo de 3 semanas (7,22,35).

Aproximadamente 20 - 30% de los pacientes remiten con corticoterapia, 50% requiere tratamiento con corticoides a bajas dosis por meses y 10 20% no responde a corticoides, por lo que necesitan tratamiento inmunosupresor (15). Los corticoides son menos efectivos en el síndrome de aglutininas frías. Sin embargo, en algunos pacientes con hallazgos clínicos y serológicos atípicos los corticoides pueden ser efectivos (36).

El síndrome de aglutininas frías transitorio (secundario a una infección) puede resolver espontáneamente en 2 - 3 semanas (15). La respuesta a la esplenectomía varían entre 60 - 75%, aunque muchos de estos casos presentarán recaídas o requerirán corticoides de mantenimiento a dosis menores (2,37).

Las drogas inmunosupresoras, tienen una efectividad variable y la remisión alcanzada es corta. La ciclofosfamida produce una tasa de remisión entre 16 - 55%, si la anemia hemolítica es secundaria o primaria; respectivamente. Sin embargo, esta droga debe administrarse por varias semanas para evidenciar su efecto y con frecuencia debe mantenerse de manera indefinida (4,27). En el caso de la azatioprina, las tasas de remisión alcanzan el 40% (33,37).

La remisión completa de la enfermedad se ha definido por una hemoglobina normal para la edad y sexo, con resolución de la hemólisis sin necesidad de transfusión, en pacientes que toman

prednisona a dosis de 10 mg/día o menos (4). Se considera respuesta parcial al tratamiento, cuando la hemoglobina es ≥ 10 g/d, siguiendo al tratamiento e independiente a la transfusión.

Las remisiones completas y permanentes sólo se observa en el 16 - 35% de casos, y estos siempre tendrán Test de Coombs positivo (11,17).

Según algunos autores (17,35,38), no todos los casos de AHAI requieren tratamiento. Así, en los pacientes con Test de Coombs positivo, pero con recuento de reticulocitos moderadamente incrementado y niveles de hemoglobina discretamente disminuidos (<10 g/dl), basta con prevenir la deficiencia de folato.

La corticoterapia sistémica conlleva el riesgo de complicaciones como: osteoporosis, necrosis avascular, susceptibilidad a infecciones, catarata subcapsular posterior, incremento de la presión intraocular, anormalidades de la glucosa y el metabolismo lipídico; lo que depende de la dosis y el tiempo de tratamiento (2,15,32) En pacientes esplenectomizados, la principal complicación son las infecciones sobreagregadas (27).

En las AHAI por anticuerpos calientes secundarios, el pronóstico se relaciona con la respuesta de la enfermedad de base; mientras que en las formas idiopáticas es muy variado. Los pacientes con AHAI secundaria a Síndrome de Evans, tienen un porcentaje significativo de neutropenia, lo que incrementa su morbilidad y mortalidad (30).

Los pacientes con AHAI mixta, con anticuerpos IgG e IgM suelen tener mal pronóstico (20). La mortalidad de las AHEI es del 18%, que se relaciona con las complicaciones de las causas secundarias de la AHAI. La media de supervivencia con el diagnóstico de síndrome de aglutininas frías, es de 12.5 años; mientras que la transformación a un linfoma agresivo es de 3.5% durante 10 años de seguimiento (17).

Se menciona como factores de mal pronóstico: el grado de anemia al inicio del cuadro, recuento de reticulocitos $> 10\%$, y patrón antiglobulínico IgG + C3 positivo; entre otros (28,30). Por ello, es importante identificar precozmente los factores de mal pronóstico que pueden predecir la forma

clínica y evolución del paciente, con el fin de tomar las medidas terapéuticas oportunas y descartar enfermedades asociadas.

El Servicio de Medicina Interna del Hospital Nacional Dos de Mayo viene atendiendo patologías diversas, entre las que destacan las anemias hemolíticas inmunes, cuya incidencia se viene incrementando de manera sostenida a lo largo de las últimas décadas. Por esta razón se hace necesario precisar las características demográficas y clínicas de las mismas, lo que permitirá determinar las necesidades futuras del servicio para poder brindar una mejor atención a los pacientes. Lo que cobra más importancia al no existir estudios previos en acerca de prevalencia, características clínicas y evolución de la anemia hemolítica inmune en la institución.

Capítulo II

Objetivos

Objetivo General

- Establecer la prevalencia, características clínicas y evolución de las Anemias Hemolíticas Inmunes en el Hospital Nacional Dos de Mayo durante el periodo Enero 2000- Enero 2005.

Objetivos específicos

- Identificar el perfil epidemiológico de los pacientes con Anemias Hemolíticas Inmunes en relación a edad, sexo, procedencia y tiempo de enfermedad.
- Determinar los signos y síntomas más frecuentes de la Anemia Hemolítica Inmune.
- Identificar los hallazgos de laboratorio más frecuentes en esta patología.
- Identificar las principales enfermedades secundarias encontradas en pacientes con Anemia Hemolítica Inmune.
- Determinar la respuesta clínica al tratamiento.

Capítulo III

Material y métodos

Se realizó un estudio descriptivo observacional, retrospectivo y transversal con el total de pacientes con diagnóstico de Anemia Hemolítica Inmune atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima – Perú durante el período comprendido entre el 1º de Enero del 2000 y el 31 de Enero del 2005.

Se incluyó en el estudio a la totalidad de pacientes diagnosticados con Anemia Hemolítica Inmune mayores de 14 años que presentaban signos generales de evidencia de hemólisis y prueba de Coombs directa positiva, registrados en los archivos del Servicio de Hematología del Hospital Nacional Dos de Mayo, con historia clínica accesible y con información requerida completa. Los pacientes menores de 14 años, mujeres gestantes, pacientes con diagnóstico de algún tipo de anemia congénita, anemia hemolítica relacionada a fármacos y aquellos con historia clínica no disponible o con información requerida incompleta fueron excluidos del estudio.

Se definió como anemia a la disminución de los valores de hemoglobina (Hb), por debajo de 12 g/dl para ambos sexos; clasificándose como leve (Hb = 10 – 12 g/dl), moderada (Hb = 8 – 10 g/dl), severa (Hb = 5 – 8 g/dl) y muy severa (Hb < 5 g/L).

Se consideró como test de Coombs directo a la prueba realizada en sangre venosa para determinar que tipo de globulinas (IgG o complemento) actúan contra los glóbulos rojos y son los causantes de la hemólisis. La negatividad de la prueba no excluyó el diagnóstico de Anemia Hemolítica Inmune.

La Anemia Hemolítica autoinmune se diagnosticó en base a la presencia de un test de Coombs directo positivo, bilirrubina indirecta > 0,7 mg/dl y recuento de reticulocitos > 2% . Se clasificó como anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes (diagnosticada por la presencia de autoanticuerpos de clase IgG, con mayor frecuencia) y anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos (diagnosticada con mayor frecuencia por la presencia de autoanticuerpos de clase IgM).

Se consideró como enfermedades secundarias encontradas en casos de Anemia Hemolítica Autoinmune a la presencia de lupus eritematoso sistémico, infección por el virus de la Inmunodeficiencia Humana, hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, linfoma de Hodgkin y síndrome de Evans. Por el diseño retrospectivo del estudio, se requirió que el diagnóstico de estas enfermedades se encuentre consignado y documentado en las respectivas historias clínicas.

La respuesta clínica al tratamiento incluyó la mejoría hematológica, definida por un aumento de la hemoglobina en relación al tratamiento recibido; la mejoría clínica, caracterizada por la disminución de la ictericia, fiebre esplenomegalia y otras manifestaciones clínicas; y la mejoría serológica, evaluada por el test de Coombs.

Los resultados frente al tratamiento se clasificó como: respuesta favorable, cuando la hemoglobina por encima de 10 g/dl dentro de las primeras tres semanas de corticoterapia; refractario, cuando no hubo respuesta a los corticoides después de tres semanas de tratamiento; resolución espontánea, cuando el paciente se curó de la enfermedad; y mortalidad, cuando el paciente falleció teniendo como causa básica de muerte a la Anemia Hemolítica Autoinmune.

Se gestionó la autorización de la Dirección del Hospital Nacional Dos de Mayo y la recolección de datos se hizo de fuente primaria y estuvo a cargo del propio investigador.

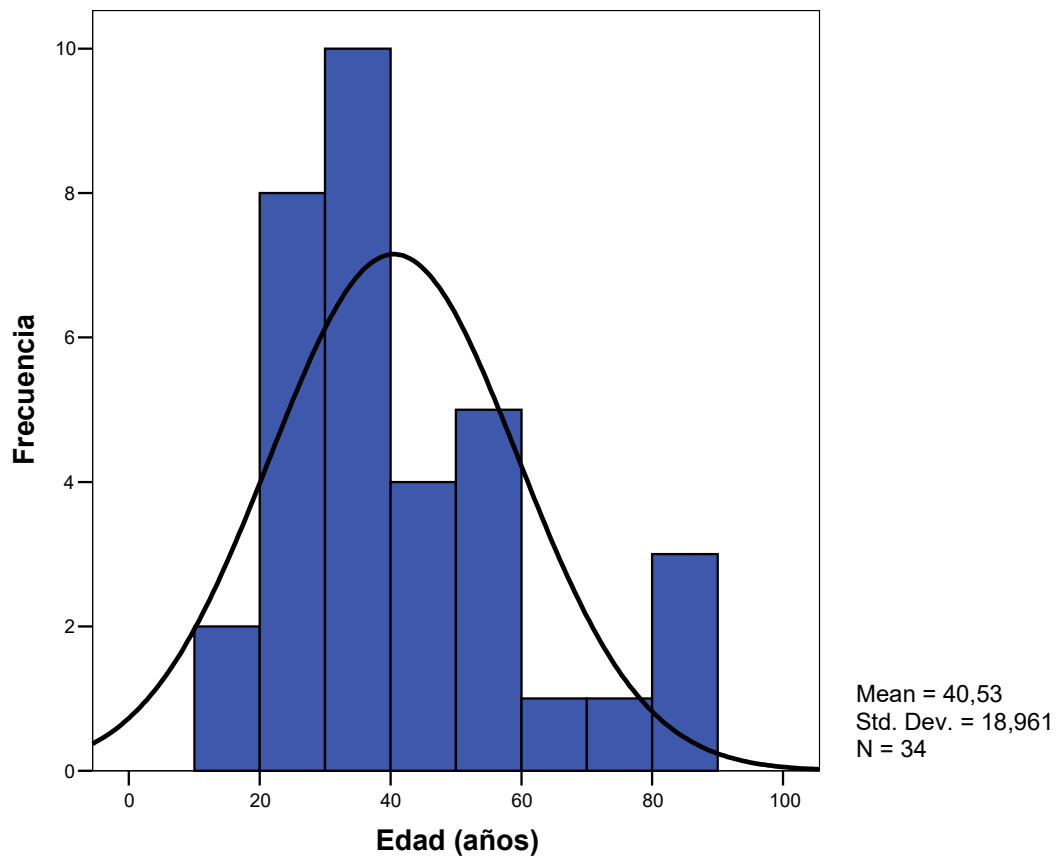
Los datos se registraron en una base elaborada en la hoja de cálculo del programa *SPSS versión 14.0*, con el que se realizó el análisis estadístico, determinándose frecuencias y porcentajes.

Capítulo IV

Resultados

En el Hospital Nacional Dos de Mayo de Lima – Perú durante el período comprendido entre el 1° de enero del 2000 y el 31 de enero del 2005, un total de 34 pacientes tuvieron diagnóstico de Anemia Hemolítica Autoinmune y cumplieron los criterios de inclusión; con una prevalencia de 33% (34/103) del total de hemólisis. De ellos, el 61,8% (n = 21) fueron mujeres y el 38,2% (n = 13) restante, varones.

La edad del total de la población en estudio tuvo una distribución unimodal y varió entre los 18 y 82 años, con una media de 40,5 +/- 18,9 años (figura 1).



Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

Figura 1. Distribución de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune según edad. Enero 2000 – Enero 2005

El tiempo de enfermedad varió entre 1 – 24 años, con una media de 5,5+/- 5,0 años. La tabla 1 resume las características demográficas de la población en estudio.

Tabla 1. Características demográficas de de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune. Enero 2000 – Enero 2005

Característica demográfica	Frecuencia	Porcentaje (%)
Procedencia		
Lima	13	38,2
Provincia	21	61,8
Raza		
Negra	2	5,9
Mestiza	13	38,2
Blanca	18	52,9
Asiática	1	2,9

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

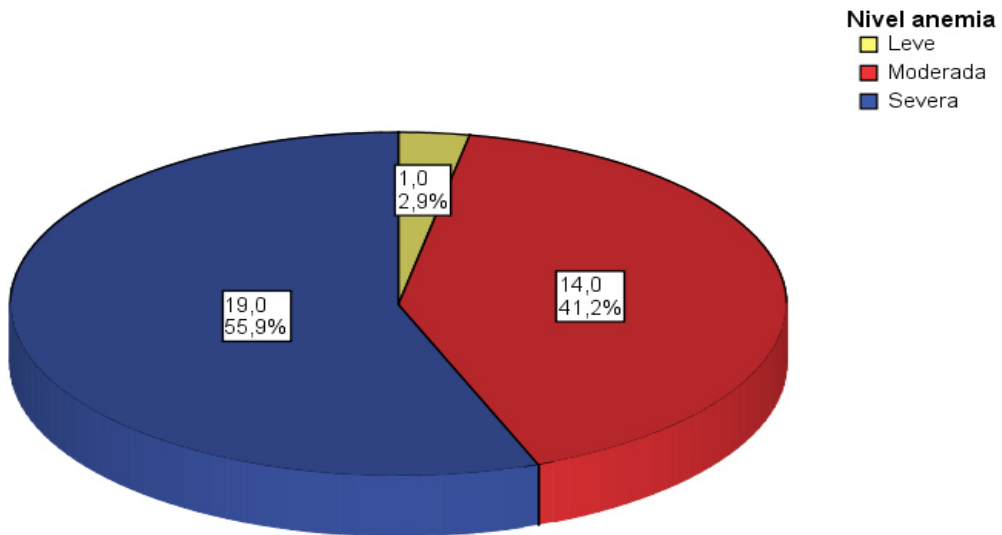
El cuadro clínico de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune se caracterizó porque casi todos presentaron palidez, acompañada de uno o más signos o síntomas. El cuadro clínico incluyó más frecuentemente: palidez e ictericia (23,5%, n = 8), palidez más ictericia mas esplenomegalia y disnea (11,8%, n = 4); palidez y fiebre (8,8%; n = 3), palidez más fiebre y disnea (5,9%; n = 2), palidez con fenómeno de Raynaud (5,9%; n = 2), palidez mas ictericia y fiebre (5,9%; n = 2) y dolor abdominal con esplenomegalia (5,9%; n = 2).

Tabla 2. Cuadro clínico de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune. Enero 2000 – Enero 2005

Cuadro clínico	Frecuencia	Porcentaje (%)
Palidez + ictericia	8	23,5
Palidez + ictericia + esplenomegalia + disnea	4	11,8
Palidez + fiebre	3	8,8
Palidez + fiebre + disnea	2	5,9
Palidez + fenómeno de Raynaud	2	5,9
Palidez + ictericia + fiebre	2	5,9
Dolor abdominal + esplenomegalia	2	5,9
Palidez	2	5,9
Palidez + disnea + livedo	1	2,9
Palidez + ictericia + disnea	1	2,9
Palidez + ictericia + dolor abdominal + fiebre + disnea	1	2,9
Palidez + ictericia + fiebre + disnea + hemoglobinuria	1	2,9
Palidez + esplenomegalia + fiebre	1	2,9
Palidez + ictericia + esplenomegalia + disnea + hemoglobinuria	1	2,9
Palidez + ictericia + dolor abdominal	1	2,9
Palidez + disnea + fenómeno de Raynaud	1	2,9
Palidez + disnea	1	2,9
Total	34	100

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

La figura 2 permite observar que en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune, el nivel de anemia más frecuente fue la severa (55,9%), seguida por la moderada (41,2%) y la leve (2,9%). No se observó ningún caso con anemia muy severa.



Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

**Figura 2. Nivel de anemia en la población estudiada.
Enero 2000 – Enero 2005**

Tabla 3. Distribución de pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune según el tipo de anticuerpos. Enero 2000 – Enero 2005

Exámenes auxiliares	Frecuencia	Porcentaje (%)
Anticuerpos calientes		
No tuvo	5	14,7
IgG 1+	9	26,5
IgG 2+	13	38,2
IgG 3+	3	8,8
IgG 4+	4	11,8
Anticuerpos fríos		
No tuvo	29	85,3
IgG 1+	1	2,9
IgM	1	2,9
IgM 1+	2	5,9
IgG 3+	1	2,9

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

La tabla 3 muestra que el tipo más frecuente de Anemia Hemolítica Autoinmune fue la causada por anticuerpos calientes (85,3%). En el 14,7% (n = 5) restante de casos, se observó anticuerpos fríos.

El recuento de reticulocitos varió entre 2 – 50%, con una media de 6,8 %.

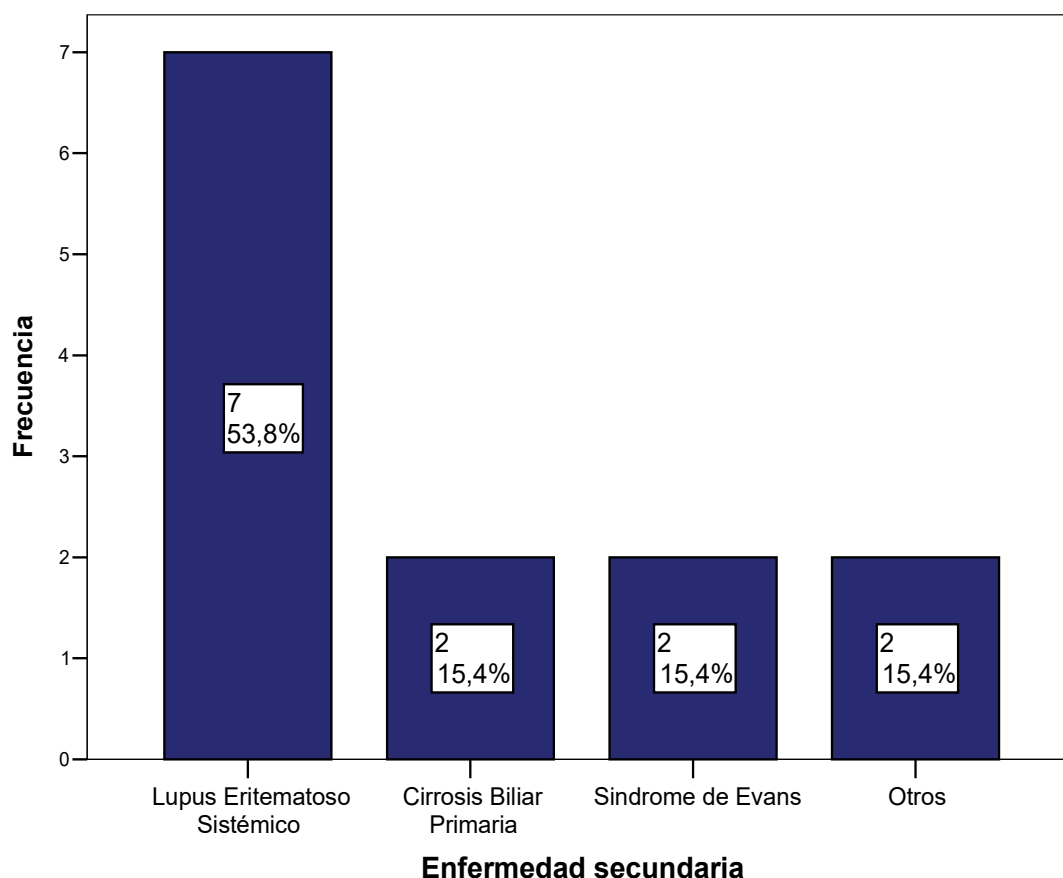
La IgG fue el principal patrón antiglobulínico (50%; n = 17), seguido por la IgG C3d (20,6%; n = 7) y la IgM (11,8%; n = 4). Ver tabla 4.

Tabla 4. Distribución de pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune según el patrón antiglobulínico. Enero 2000 – Enero 2005

Patrón antiglobulínico	Frecuencia	Porcentaje (%)
IgG	17	50,0
IgG C3d	7	20,6
IgM	4	11,8
IgG C3b	3	8,8
IgG C3c	2	5,9
IgG C3cC3d	1	2,9

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

La Anemia Hemolítica Autoinmune fue secundaria a otra enfermedad en el 38,2% de casos (n = 13). La figura 3 permite observar que el Lupus Eritematoso Sistémico (53,8; n = 7) fue la principal enfermedad secundaria. También se observó dos casos (5,9%) de cirrosis biliar primaria y dos de síndrome de Evans.



Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

Figura 3. Enfermedades secundarias en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune. Enero 2000 – Enero 2005

Tres pacientes (8,8%) con Anemia Hemolítica Autoinmune requirieron transfusión sanguínea. No se registró ningún caso de muerte en la población estudiada.

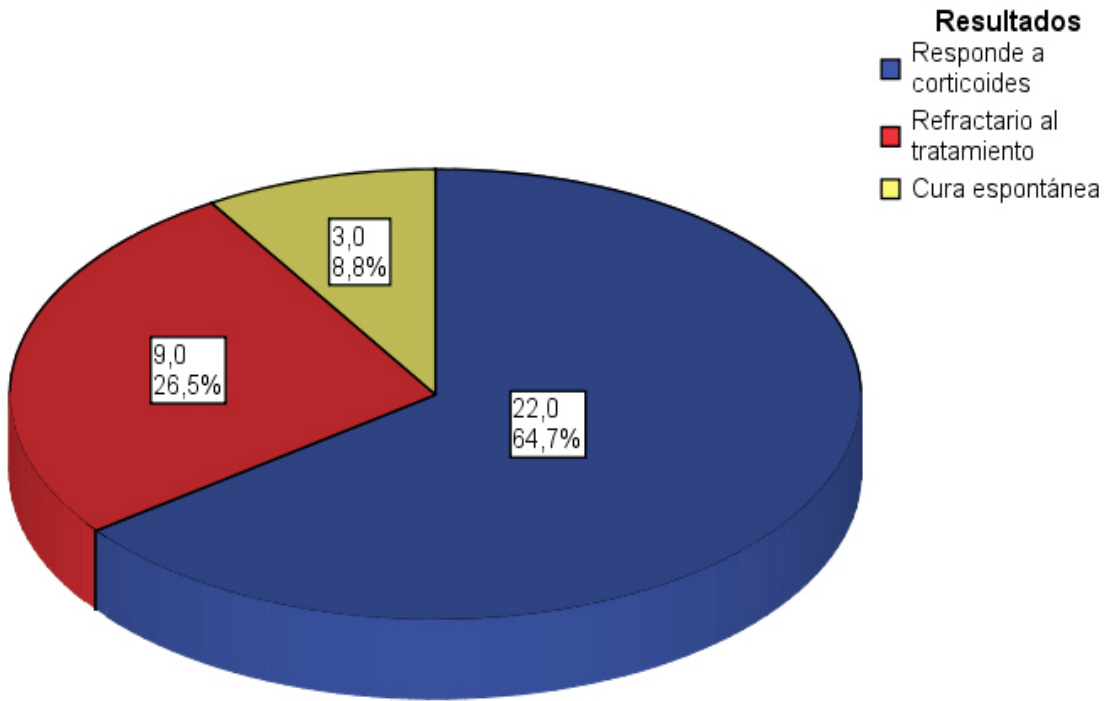
Con el tratamiento se observó mejoría hematológica en la totalidad de pacientes, siendo más frecuente (52,9%; n = 18) entre la primera y tercera semana de tratamiento. La mejoría clínica ocurrió en el 50% de casos (n = 17) en la primera semana del tratamiento, y en el 50% de pacientes restantes, se presentó después de este período de tiempo. El 70,6% (n = 24) de pacientes evidenció mejoría serológica en los primeros seis meses de tratamiento, mientras que el 29,4% (n = 10) la presentó después de seis meses. Ver tabla 5.

Tabla 5. Mejoría con el tratamiento en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune. Enero 2000 – Enero 2005

Mejoría	Frecuencia	Porcentaje (%)
Hematológica		
En la primera semana del tratamiento		
De 1 – 3 semanas	7	20,6
Después de las 3 semanas	18	52,9
	9	26,5
Clínica		
En la primera semana	17	50,0
Después de la primera semana	17	50,0
Serológica		
En los primeros 6 meses de tratamiento	24	70,6
Después de los 6 meses	10	29,4

Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

En relación a los resultados con el tratamiento instaurado en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune, la figura 4 permite observar que el 26,5% (n = 9) de pacientes eran refractarios al tratamiento, el 64,7% (n = 22) respondió a los corticoides y el 8,8% (n = 3) presentó cura espontánea.



Fuente: Hospital Nacional Dos de Mayo

Figura 4. Resultados del tratamiento en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune. Enero 2000 – Enero 2005

Capítulo V

Discusión

El hematíe es una célula que presenta importantes diferencias con respecto a otras células del organismo. En primer lugar, no tiene núcleo, por lo que le falta la capacidad de división. Ni tampoco tiene mitocondrias o ribosomas, ni ADN o ARN. No obtiene energía del ciclo de Krebs, y no tiene un sistema de transporte de electrones para la fosforilación oxidativa. A pesar de estas deficiencias, el hematíe es una célula compleja y metabólicamente activa cuya vida media es de alrededor de 120 días. La integridad del hematíe depende de la integración de tres unidades celulares, que lo capacitan para realizar su función primaria de transporte de oxígeno y CO₂. Estas tres unidades celulares son la hemoglobina, la membrana eritrocitaria, y los elementos solubles intracelulares (enzimas, coenzimas, y substratos del metabolismo de la glucosa). La alteración de una de estas unidades celulares da lugar a alteraciones en las otras dos, dando como resultado un acortamiento de la vida media eritrocitaria o hemólisis (3).

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) podría ser considerada como un componente de una compleja enfermedad multisistémica secundaria a una disfunción del sistema inmune. En la AHAI, la hemólisis se produce por la presencia en la superficie eritrocitaria de anticuerpos dirigidos contra los constituyentes antigénicos de los hematíes (1,2). Se conoce poco sobre los mecanismos de producción de estos autoanticuerpos. Probablemente, en el organismo siempre hay clones de linfocitos B capaces de producir autoanticuerpos, pero su actividad está frenada por la acción reguladora de los linfocitos T (7). Cuando se pierde este mecanismo autorregulador se producen autoanticuerpos en cantidades suficientes para desencadenar la destrucción de los hematíes; así algunas enfermedades (infecciones víricas, enfermedades sistémicas y neoplasias) estimulan la producción de autoanticuerpos antieritrocitarios, originando las AHAI secundarias, mientras que en otros casos no se halla una enfermedad subyacente y se denominan AHAI idiopáticas (8,9).

El mayor conocimiento de estas anemias y la mayor precisión en los diagnósticos han motivado que el número de AHAI idiopáticas sea cada vez menor (9,11).

Según los datos obtenidos en este estudio, no se observó que la Anemia Hemolítica predomine en un determinado grupo etáreo, concordando con lo descrito en la literatura (39); la misma que señala que existe un incremento general en su incidencia a lo largo de la vida, con un incremento dramático después de los 50 años de edad, explicándose las diferencias en su frecuencia reportada por lo difícil de reconocer las formas leves y compensadas de la enfermedad (40). Aunque algunos autores no encuentran diferencia de la frecuencia entre ambos sexos (41), en este estudio se encontró que el sexo femenino fue más frecuente en los pacientes diagnosticados con Anemia Hemolítica Autoinmune, concordando con Sokol *et al* (40) quienes reportaron una relación varones:mujeres de 1: 1,3.

El tiempo de enfermedad en este estudio varió entre 1 – 24 años, con una media de 5,5 años; lo que confirmó la cronicidad de la Anemia Hemolítica Autoinmune (1,7,8). En estos pacientes, con frecuencia puede la anemia descubrirse en las pruebas de laboratorio, pero la historia y el examen clínico puede orientar sobre la presencia de hemólisis y la causa subyacente (11). El cuadro clínico puede cursar con fatiga, anemia, palidez, dolor abdominal e ictericia de intensificación progresiva, coluria a consecuencia de la hemoglobinuria, fiebre, debilidad general, artralgias, mareos, confusión, intolerancia a la actividad física, hepatoesplenomegalia, taquicardia, linfadenopatías, entre otros (2,7). Se puede observar que en la anemia hemolítica por anticuerpos fríos se presenta también con acrocianosis o fenómeno de Raynaud (sudoración y frialdad distal en los dedos de manos y pies y la coloración azulada o rojiza parcheada de la piel de los dedos) (7,9). En este estudio predominó como signo la palidez, acompañada de uno o más signos o síntomas. Esto podría explicarse por el hecho que la prevalencia de anemia en el Perú, es una de las más altas de América Latina (41), y los pacientes anémicos suelen ser asintomáticos a consecuencia de la cronicidad de la anemia (42). Asimismo, el hecho que el 55,9% de pacientes, hayan tenido anemia severa (Hb = 5 – 8 g/dl) y el 41,2% anemia moderada (Hb = 8 – 10 g/dl) también explicaría el cuadro clínico observado en esta serie de pacientes; y concuerdan con lo reportado por Salawu y Durosinmi (43), quienes encontraron anemia moderada – severa en la totalidad de pacientes que estudiaron; y con el

estudio de Oliveira *et al* (44) que encontraron un nivel promedio de hemoglobina de 5,2 g/dl (anemia severa).

El recuento de reticulocitos en este estudio (6,8%) fue menor a lo reportado en otras investigaciones (15,33, 43,44).

De acuerdo con otros autores (39,41) se observó que el predominio de las Anemias Hemolíticas se encuentra en pacientes de raza blanca. Le siguió en frecuencia la raza mestiza, que se explica porque la mayor parte de la población peruana es producto del mestizaje. Sin embargo, cabe señalar que algunos reportes colombianos no consideran que las Anemias Hemolíticas Autoinmunes sean afectadas por la raza (45).

La Anemia Hemolítica Autoimmune ocurre en forma secundaria en el contexto de una enfermedad de fondo, y la hemólisis es sólo una manifestación de aquella enfermedad; puede afectar pacientes con inmunodeficiencias primarias, enfermedades vasculares del colágeno, enfermedades linfoproliferativas, síndromes linfoproliferativos autoinmunes, y otras enfermedades inflamatorias autoinmunes, como la colitis ulcerativa (34, 44).

Muchos años pueden pasar entre el inicio del proceso hemolítico y los primeros signos y síntomas de la enfermedad subyacente. En este estudio, seis pacientes (38,2%) fueron clasificados como AHAI secundaria a una enfermedad sistémica, concordando con el rango de 5 – 43% descrito por Salawu y Durosinni (43), pero algo mayor al 24% reportado por Oliveira *et al* (44). Al igual que lo observado por otros autores (13,46) el lupus eritematoso sistémico fue una de las enfermedades asociadas con mayor frecuencia a la Anemia Hemolítica Autoimmune, observándose también dos casos de síndrome de Evans y dos de cirrosis biliar primaria.

El síndrome de Evans se caracteriza por el desarrollo simultáneo o secuencial de trombocitopena autoinmune y anemia hemolítica autoinmune (en casi la mitad de casos), aunque un significativo número de pacientes también tiene neutropenia (47). A pesar de las intervenciones terapéuticas, la gran mayoría de pacientes con este síndrome tienen un curso crónico con recaídas, lo que se asocia con una morbilidad y mortalidad significativas (48). Se ha demostrado la presencia de

autoanticuerpos contra eritrocitos, plaquetas y neutrófilos en el síndrome; documentada por los resultados de estudios *in vitro* que sugieren el papel de autoanticuerpos reactivos dirigidos contra determinantes antigénicos de eritrocitos y plaquetas, lo que orienta a pensar en una disregulación inmune generalizada (48,49).

La cirrosis biliar primaria, que se observó en el 5,9% de pacientes es un proceso coleostático que puede asociarse a diferentes manifestaciones autoinmunes tales como síndrome "sicca", artritis reumatoidea, esclerodermia, síndrome CREST, fenómeno de Raynaud, enfermedades tiroideas, anemia perniciosa, etc. (50). La AHAI es un proceso de etiología diversa comúnmente idiopático, que se ha descrito con escasa frecuencia en asociación con la cirrosis biliar primaria (13, 51).

Es bien conocido que en algunos pacientes con evidencia clínica de hemólisis inmune no se detectan anticuerpos eritrocitarios por los métodos convencionales, siendo la frecuencia de *test* de Coombs negativos en el 10 – 13% de casos (52), lo que se explica por la limitación de la prueba, ya que existe una cantidad límite de anticuerpos en los hematíes por debajo de la cual la prueba es negativa (200 – 500 moléculas de IgG por hematíes), aunque a estas bajas concentraciones los anticuerpos son capaces de producir hemólisis. Este hallazgo, no se pudo evaluar en el presente estudio porque se incluyó únicamente a aquellos pacientes con resultado positivo para la prueba de Coombs.

Al igual a lo reportado en otras series (2,27,31,39,43) se confirmó que el tipo más frecuente de Anemia Hemolítica Autoinmune es la causada por anticuerpos calientes, que constituyó el 85,3% del total de casos.

La literatura describe múltiples subclases de inmunoglobulinas asociadas a la Anemia Hemolítica Autoinmune (3,5,40). Sin embargo, la IgG es de lejos la más frecuente (3,40), encontrándose como el principal patrón antiglobulínico en el 50% de casos en este estudio, aunque esta cifra es menor al 98% descrito por Sokol *et al* (53).

En relación al tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, al igual que otros autores (2,3,14,43) se confirmó que la mayoría de pacientes responden a la corticoterapia, que un menor

grupo curan espontáneamente y que otro grupo son refractarios al tratamiento. La mayoría de este último grupo de pacientes, si no son todos, sufren esplenectomía, y reciben corticoterapia y otras drogas inmunosupresoras después de la esplenectomía. A menudo estas incluyen: danazol, vincristina, vinblastina, ciclofosfamida, azatioprina y dexametasona en pulsos (54,55). Se confirmó también que la remisión clínica, serológica y hematológica es más frecuente antes los 6 meses de tratamiento con corticosteroides (2,3,8,9,40,43).

Capítulo VI

Conclusiones

- La Anemia Hemolítica Autoinmune es una enfermedad rara, con una prevalencia del (33%), del total de hemólisis.
- El cuadro clínico se caracterizó porque casi todos los pacientes presentaron palidez, acompañada de uno o más signos o síntomas, siendo el más frecuente la palidez e ictericia (23,5%).
- El nivel de anemia más frecuente fue la severa (55,9%), seguida por la moderada (41,2%) y la leve (2,9%).
- El tipo más frecuente de Anemia Hemolítica Autoinmune es la causada por anticuerpos calientes y la IgG fue el principal patrón antiglobulínico (50%).
- El diagnóstico de Anemia Hemolítica Autoinmune debe alertar sobre la posibilidad de una enfermedad sistémica asociada.
- El 26,5% de pacientes eran refractarios al tratamiento, el 64,7% respondió a los corticoides y el 8,8% presentó cura espontánea.
- La remisión clínica, serológica y hematológica con la corticoterapia fue más frecuente antes de los 6 meses de tratamiento.

Capítulo VII

Referencias Bibliográficas

1. Rosse W, Hillmen P, Schreiber A. Immune Mediated Hemolytic Anemia.. *Hematology* 2004; 5: S207 – 12.
2. Gehrs C, Friedberg R. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Haematol* 2002; 69: 258 - 71.
3. Harrison. Principios de Medicina Interna. Decimoquinta edición. Editorial McGraw – Hill Interamericana, S.A.U, Madrid 2002; pág. 787 – 819 .
4. Moyo V, Smith D, Brodsky I, *et al.* High-dose Cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 2002; 100: 704 - 6.
5. Lee R, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer J, Rodgers G. Wintrobe's Clinical Hematology (10th ed.). Vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999.
6. Naithani R, Agrawal N, Mahapatra M, Pati H, Kumar R, Choudhary V. Autoimmune hemolytic anemia in India. Clinico-hematological spectrum of 79 cases hemolytic anemias. *Hematology* 2006; 11: 73 – 6.
7. Díaz D. Anemia Hemolítica Autoimmune. *Diagnóstico* 2005; 44: 3
8. Sans-Sabafen J, Besses C, Vivens-Corrans J. Hematología Clínica, Quinta edición, Elsevier Science, España; 2006.
9. Hoffman R. Hematology: Basic Principles and Practice. 4th. edition. London: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
10. Shanafelt T, Madueme H, Wolf R, Tefferi A. Rituximab for Immune Cytopenias in Adults: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, Autoimmune Hemolytic Anemia and Evans Syndrome. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1340 – 46.
11. Dhaliwal G, Cornett P, Tierney L. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2599 – 2606.

12. Turgut M. Pulmonary Tuberculosis Associated with Autoimmune Hemolytic Anemia. An Inusual Presentation. *Turk J Hematol* 2002; 19: 447 – 80.
13. Sultan S, Begum S, Isenberg D. Prevalence, patterns of disease and outcome in patients with Systemic Lupus Erythematosus who develop severe haematological problems. *Rheumatology* 2003; 42: 230 – 4.
14. De Medeiros C. Autoimmune Hemolytic Anemia Hemolytic Anemia as complication of Primary Biliary Cirrhosis. *Turk J Haematol* 2004; 21: 153 – 5.
15. Petz L. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Curr Opin Hematol* 2001, 8; 411 – 6.
16. Mechanick J. Coomb's Positive Hemolytic Anemia following Sulfasalazine Therapy in Ulcerative Colitis. *Mt Sinai J Med* 1985; 52: 667 – 70.
17. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, *et al.* Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica* 2006; 91: 460 – 6.
18. Nanan R, Scheurlen W, Gerlich M, *et al.* Severe low-titer cold-hemagglutinin disease responsive to steroid pulse therapy. *Ann Hematol* 1995, 71: 101 – 2.
19. Quintanilla J, Marchena M, Gourzong Ch. Síndrome aglutininas frías. *Acta Med Costarricense* 2004; 46: 4.
20. Mauro F, Foa R, Cerretti R, *et al.* Autoimmune Hemolytic Anemia in chronic lymphocytic leukemia: clinical, therapeutic and prognostic features. *Blood* 2000; 95: 2786 – 2792.
21. Enberg M, Yaquich P, Pilasi C, Thompson L, Oddó D, Bronfman L. Anemia hemolítica autoinmune en paciente infectado por virus de inmunodeficiencia humana y enfermedad de Castleman. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 231 – 6.
22. Curtis K, Northfelt D. 74 Year Old Woman With Dyspnea on Exertion and Anemia. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 393 – 6.

23. Valderrama M. Anemia Hemolítica Autoinmune: una rara complicación de la colitis ulcerosa. *An Med Int* (Madrid) 2003; 20: 78 – 80.
24. Levine A, Thornton P, Forman S. Positive Coombs Test in Hodgking's Disease: Significance and Implications. *Blood* 1980, 55: 607 - 11.
25. Oh Y, Carr-Lopez S, Probasco J, *et al*: Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1010 – 3.
26. Lightfoot T. Drug-Induced Immune Hemolytic Anemia. *Transfusion Medicine Quarterly*; 2002: 1 – 4.
27. Hashimoto C. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Clin Rev Allergy Immunology* 1998; 16: 285 – 95.
28. Ramanathan S, Koutts J, Hertzberg M. Two Cases of Refractory Warm Autoimmune Hemolytic Anemia Treated with Rituximab. *Am J Hematol* 2005; 78: 123 – 6.
29. Knecht H, Baumberger M, Tobón A, Steck A. Sustained remission of CIDP associated with Evans Syndrome. *Neurology* 2004; 63, 730 – 2.
30. Villiger P. IgG2 y IgG4 subclass deficiency and Evans's Syndrome in an adult patient. *J Alerg Clin Immunol* 1992; 90: 693 – 4.
31. Zarandona J, Yazer M. The role of the Coombs Test in evaluating hemolysis in adults. *CMAJ* 2006; 174: 305 - 7.
32. Kaptan K. Megadose Methylprednisolone in the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in ulcerative colitis. *Haema* 2006, 9: 158 – 9.
33. Campbell R, Marik P. Severe Autoimmune Hemolytic Anemia Treated by Paralysis, Induced Hypothermia, and Splenic Embolization. *Chest* 2005; 127, 678 -81.

34. Ruivard M, Tournilhac O, Montel S. Plasma Exchanges Do Not Increase Red Blood Cell Transfusion Efficiency in Severe Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Clinical Apheresis* 2006, 21: 202 – 6.
35. Valderrama M, Rodríguez F, L Alvarez, Torres F, Millán J. Anemia Hemolítica Autoimmune: una rara complicación de la colitis ulcerosa. *An Med Interna (Madrid)* 2003; 20: 78 – 80.
36. Schattner A, Friedman J, Klepfish A, Berrebi A. Immune Cytopenia as the presenting finding in Primary Sjogren's Syndrome. *Q J Med* 2000; 93: 825 - 9.
37. Engelfriet C, Overbeeke M, von dem Borne A. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Semin Hematology* 1992; 29: 3 – 12.
38. Lyckholm L, Edmond M. Seasonal Hemolysis Due to Cold-Agglutinin Syndrome. *NEJM* 1996; 334: 437.
39. Hurst W. Hemólisis Inmune. Cap. 4. Sección 12. Medicina para la práctica clínica. 4ta. Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires - Argentina 1996. Pag. 819 – 821.
40. Sokol R, Booker D, Stamps R. The pathology of autoimmune haemathology. *J Clin Pathol* 1992; 45: 1047 – 52.
41. Wintrobe M. Anemia immunohemolítica. Hematología clínica. Tomo I. Editorial Interamericana. Buenos Aires 1989; pag. 918 - 930.
42. UNICEF. La situación de las niñas, niños y adolescentes peruanos. En: <http://www.unicef.org/peru/spanish/overview.html>.
43. Salawu L, Durosinmi M. Autoimmune haemolytic anaemia: pattern of presentation and management outcome in a Nigerian population: a ten-year experience. *Afr J Med Med Sci* 2002; 31: 97 - 100.
44. Oliveira M, Oliveira B, Murao M, Vieira Z, Gresta L, Viana M. Clinical course of autoimmune hemolytic an observational study. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82: 58 – 62.

45. Restrepo A. Anemias Hemolíticas Adquiridas. Hematología. 4^{ta} ed. Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín Colombia 1992; pag. 122 - 9.
46. Casado R, Lado F, Rodríguez I, Rodríguez I. Anemia hemolítica autoinmune como forma de presentación de lupus eritematoso sistémico. *An Med Interna* 2003; 20: 499 – 502.
47. Liu H, Shao Z, Cui Z, *et al.* An analysis of relapse and risk factors of autoimmune hemolytic anemia and Evans' syndrome. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2003; 24: 534 – 7.
48. Hauswirth A, Skrabs C, Schützinger C, Gaiger A, Lechner K, Jäger U. Autoimmune hemolytic anemias, Evans' syndromes, and pure red cell aplasia in non-Hodgkin lymphomas. *Leuk Lymphoma* 2007; 48: 1139 – 49.
49. Süreyya Savasan, Indira Warriar and Yaddanapudi Ravindranath. The spectrum of Evans' syndrome. *Arch Di. Child* 1997; 77: 245 – 8.
50. Brackstone M, Ghent C. Primary biliary cirrhosis and hemolytic anemia confusing serum bilirubin levels. *Can J Gastroenterol* 2000; 14: 445-7.
51. Fuller S, Kumar P, Weltman M, Wiley J. Autoimmune hemolysis associated with primary biliary cirrhosis responding to ursodeoxycholic acid as sole treatment. *Am J Hematol* 2003; 72: 31- 3.
52. Garrity G. Pathophysiology of autoimmune hemolytic anemia. AABB. Annual Meeting; 2001: 505 – 11.
53. Sokol R, Hewitt S, Booker D, Bailey A. Erythrocyte autoantibodies, subclasses of IgG and autoimmune haemolysis. *Autoimmunity* 1990; 6: 99- 104.
54. Kumar S, Diehn F, Gertz M, Tefferi A. Splenectomy for immune thrombocytopenic purpura: long-term results and treatment of postsplenectomy relapses. *Ann Hematol.* 2002; 81: 312 - 19.

55. Bourgeois E, Caulier M, Delarozee C, Brouillard M, Bauters F, Fenaux P. Long-term follow-up of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura refractory to splenectomy: a prospective analysis. *Br J Haematol.* 2003; 120: 1079 - 88.

Capítulo VIII

Anexos

8.1 Definición Operativa de Términos

1) ANEMIA

Para este estudio el punto de corte será con valores de hemoglobina = 12 g/dl para ambos sexos. El grado de severidad, será definido por:

- Leve: Hb > 10 g/dl y < 12 g/dl.
- Moderada: Hb entre 8 y 10 g/dl.
- Severa: Hb entre 5 y 8 g/dl.
- Muy Severa: Hb < 5 g/dl.

2) TEST DE COOMBS DIRECTO

Se menciona que el 95% de casos de AHAI por anticuerpos calientes tienen prueba de Coombs directa positiva. El 20 a 66 % de los casos son únicamente debidos a Ig G, del 24 a 63% será tanto Ig G como C3, del 7 al 14% será solo C3 y del 1 a 4% será negativo, dependiendo de la técnica que se emplee.

La negatividad no excluye el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.

3) ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE

- Test de Coombs Directo positivo.
- Bilirrubina indirecta > 0.7 mg/dl.
- Reticulocitos > 2%.

4) ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES

Autoanticuerpos de clase Ig G, con mayor frecuencia.

5) ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS FRIOS

Autoanticuerpos de clase Ig M, con mayor frecuencia.

6) ENFERMEDADES SECUNDARIAS

A) LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Es una enfermedad multisistémica de carácter inflamatorio, con curso y pronóstico variable, cuya alteración subyacente primordial es la producción exagerada de autoanticuerpos.

Criterios Diagnósticos:

1. Rash Malar.
2. Lupus Discoide, eritema, escama y atrofia.
3. Fotosensibilidad.
4. Ulceras Orales, no dolorosas.
5. Artritis, no erosiva
6. Serositis : pleuritis o pericarditis
7. Compromiso renal: proteinuria persistente > 0.5 g/ día, o cilindros celulares.
8. Compromiso neurológico: convulsiones o psicosis.
9. Compromiso hematológico: anemia hemolítica, leucopenia $< 4\ 000$, linfopenia < 1500 , trombocitopenia $< 100\ 000$, mínimo en 2 ocasiones.
10. Desorden inmunológico : anti DNA positivo, anti Sm positivo, Ac antifosfolipido
11. Anticuerpos Antinucleares.

El diagnóstico se establece cuando se encuentran 4 de los 11 criterios utilizados.

B) INFECCION POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA

El diagnóstico de la infección se establece mediante la detección de anticuerpos frente al VIH.

Se emplean las técnicas de ELISA y Western Blot. La primera detecta anticuerpos frente a múltiples antígenos del VIH, por tanto, es una técnica muy sensible, pero poco específica.

En caso de que el ELISA sea positivo, el resultado se debe confirmar con una prueba más específica, el Western Blot, que detecta anticuerpos frente a tres proteínas del VIH (gp 41, gp 120 y gp 24).

C) HEPATITIS AUTOINMUNE

Hepatopatía necroinflamatoria crónica de etiología desconocida asociada a autoanticuerpos circulantes y elevación de las gammaglobulinas. Así tenemos:

-HAI Tipo 1: Antinucleares (ANA) y Anti-músculo liso (AML).

-HAI Tipo 2: Anti –LKM 1 y Anti-citosol hepático 1.

El diagnóstico se basa generalmente en patrón de colestasis marcada, hipergammaglobulinemia, la exclusión de otras hepatopatías y la presencia de autoanticuerpos ya descritos.

D) CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

Es una hepatopatía coléstica crónica y progresiva de causa desconocida.

Existe elevación de fosfatasa alcalina en todos los pacientes. Aumento de lípidos, a veces con colesterol de más de 1 000 mg/dl. En el 70 – 80 % de los casos se ve aumento de la Ig M.

En el 95% presencia de anticuerpos antimitocondriales (AMA – M2), con una especificidad del 97%.

E) LINFOMA DE HODGKIN

Neoplasia, que se define por la presencia de células de Sternberg-Reed en biopsia.

Hay aparición de adenopatías, fundamentalmente cervicales, y en segundo lugar mediastínicas, no dolorosas.

Pueden existir síntomas B : presencia de fiebre tumoral, sudoración nocturna y pérdida de peso inexplicada superior al 10% previo en los 6 últimos meses.

F) SINDROME DE EVANS

Es una anemia hemolítica autoinmune asociada a PTI, con aparición de esferocitos en sangre periférica, siendo a veces difícil el diagnóstico diferencial entre ambas.

La principal diferencia entre ellas estriba en el Test de Coombs Directo Positivo en el Síndrome de Evans.

7) TRATAMIENTO

1. Corticoides: Prednisona, Dexametasona, Metilprednisolona.
2. Inmunosupresores: Ciclofosfamida, Azatioprina.
3. Esplenectomía: Puede indicarse cuando hay fracaso a corticoides.
4. Transfusiones: Por lo general deben evitarse, por el peligro de sensibilización a otros aloanticuerpos.

8) EVOLUCION

a) MEJORIA HEMATOLOGICA

Aumento de hematocrito, relacionado al tratamiento recibido (3) (24).

b) MEJORIA CLINICA

Disminución de ictericia, fiebre, esplenomegalia, y de otras manifestaciones clínicas .

c) MEJORIA SEROLOGICA

Remisión serológica (test de coombs directo) con corticoides u otro tratamiento.

9) RESULTADOS

a) RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE CORTICOIDES

Aumento del hematocrito superior a 30, dentro de las 3 semanas de corticoterapia (26).

b) CASOS REFRACTARIOS

No respuesta a los corticoides después de 3 semanas (24).

c) RESOLUCION ESPONTANEA

Se presenta generalmente en el caso de pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos fríos (35).

d) MORTALIDAD

Según la literatura revisada, se presenta entre un 10 a 31% (3) (27).

8.2 FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:

I. Filiación:

Nº de HC: _____ Edad : _____ Sexo: M / F

Procedencia (Regiones): _____

Tiempo de enfermedad: _____

Forma de inicio: Brusco () Insidioso ()

II. Antecedentes :

Diabetes () HTA () TBC () Enfermedades Autoinmunes ()

Otras enfermedades: _____

III. Cuadro Clínico

Síntoma:	Marcar X
Palidez	
Ictericia	
Dolor abdominal	
Esplenomegalia	
Fiebre	
Disnea de esfuerzo	
Hemoglobinuria	
Fenómeno de Raynaud	
Livedo Reticularis	
Alteraciones tróficas	
Lesiones isquémicas severas	

IV. Exámenes auxiliares:

1. Anemia :

Leve : _____ Moderado : _____ Severa : _____

Muy Severa : _____

2. Plaquetas: _____ 3. Bilirrubinas: _____ 4. Reticulocitos : _____

5. Test de Coombs Directo : Positivo: _____ Negativo: _____

6. Anticuerpo caliente: _____ 7. Anticuerpo frío: _____

8. Complemento: _____ 9. Titulo de Crioaglutininas : _____

10. Hallazgos de frotis de sangre periférica :

Esferocitos () Esquizocitos () Reticulocitos ()

Otros,especificar:_____

V. Enfermedad secundaria encontrada, marcar con un aspa:

a) Lupus Eritematoso Sistémico: ()

b) VIH: ()

c) Hepatitis Autoinmune: ()

d) Linfoma de Hodking: ()

e) Cirrosis Biliar Primaria: ()

f) Sd. Evans: ()

g) Otras: ()

VI. Tratamiento :

		Dosis en fármacos
Corticoides		
Inmunosupresores		
Esplenectomía		
Transfusiones		

VII. Evolución :

8.1) Mejoría hematológica :

a) Menor de 1 semana () b) De 1 a 3 semanas () c) Mayor de 3 semanas ()

8.2) Mejoría clínica:

a) Menor de 1 semana () b) Mayor de 1 semana ()

8.3) Mejoría serológica:

a) Antes de 6 meses () b) Después de 6 meses ()

VIII. Resultados :

1. Respuesta al tratamiento con corticoides ()
2. Caso refractario ()
3. Resolución espontánea ()
4. Mortalidad ()