



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO
DE ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y LABORATORIALES
EN PACIENTES CON ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE
IDIOPÁTICA Y LA ASOCIADA A OTRA ENFERMEDAD
EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA
DE 2014 A 2018”

Nombre de la Autora: ANA SUZZET GEOVANA MEJÍA AZAÑERO

Nombre de la Asesora: DRA MARIA PAOLA LUCIA LLOSA ISENRIK

LIMA – PERÚ
2019

I. RESUMEN

La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI), incluye a cuadros anémicos que comparten en común la destrucción precoz de eritrocitos mediado por autoanticuerpos. En casi la mitad de casos no puede determinarse una causa subyacente a lo cual se denomina idiopática; en otros, se encuentra una condición que desencadenante, esta será la secundaria (1).

La importancia de buscar la causa probable desencadenante, que pudiera ser una enfermedad autoinmune, neoplásica, infecciosa o un factor externo como un medicamento, radica en que ello tiene implicancias en el manejo y tratamiento; por tanto es importante conocer si existen diferencias clínicas y de laboratorio en la presentación de AHAI en pacientes ya sea idiopática o primaria y secundaria.

En los servicios de hospitalización y emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, se atienden pacientes con distintos diagnósticos y en estudios anteriores se describe la presentación de casos de Anemia Hemolítica, encontrándose 54.4% de tipo autoinmune y de este total, 70.9% de causa idiopática (2). Teniendo ello en cuenta, resultó importante realizar una investigación actual del tema, para determinar las características de presentación clínicas y laboratoriales, en pacientes con diagnóstico de Anemia Hemolítica Autoinmune Idiopática y secundaria en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza en el periodo de 2014 a 2018; para lo cual se hará una investigación de tipo descriptivo correlacional, retrospectivo; el cual toma como unidad de análisis a pacientes con diagnóstico de AHAI, de quienes se tomará registro en fichas de datos, basado en historias clínicas y registro de pacientes en el servicio de Hematología de dicho Hospital.

PALABRAS CLAVE:

Anemia Hemolítica Autoinmune, Idiopática, Secundaria.

II. INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica, constituye un conjunto de trastornos en los cuales se produce destrucción precoz de los glóbulos rojos, es decir antes de cumplir el tiempo estimado de vida media del hematíe de 120 días; a este proceso se le conoce como hemólisis. Las manifestaciones derivadas de este cuadro de destrucción eritrocitaria se conoce como síndrome hemolítico, el cual se puede presentar con diferente intensidad dependiendo de la velocidad de instalación y la cuantía de la hemólisis que se presente (1).

Teniendo en cuenta que el mecanismo involucrado en este tipo de anemia, es la hemólisis o destrucción de glóbulos rojos por, entonces la producción medular de elementos eritrocitarios no presenta deficiencia, por lo cual se trata de anemias regenerativas, es decir que la hemólisis origina una respuesta en la médula ósea que ocasiona aumento de elementos jóvenes de línea eritrocitaria en la sangre periférica como son los reticulocitos.

El síndrome hemolítico se puede presentar como cuadros leves en los que la hemoglobina no disminuye o disminuye levemente porque la producción de eritrocitos en la médula ósea puede compensar esta destrucción, conociéndose como hemólisis compensada y en otra forma de presentación, hay cuadros tan severos en los que no se logra compensar esta destrucción, lo cual se refleja en caídas bruscas del nivel de hemoglobina, hasta causas anemia severa, lo cual requerirá transfusiones de hemoderivados para soporte, como pueden ser varias unidades de glóbulos rojos y la toma de acciones terapéuticas inmediatas.

Habiendo revisado estas generalidades en cuanto a la Anemia hemolítica, trataremos sobre la forma en que se clasifican y sobre ellos tenemos que existen dos grupos: Anemias Hemolíticas hereditarias y Anemias Hemolíticas Adquiridas. (Ver Anexo N°1). En lo referente a la etiopatogenia de la Anemia Hemolítica, esta se basará en el mecanismo de hemólisis implicado, en el compartimento en que se produce, así puede ser: intra o extravascular, intra o extracorpúscular; según la fisiopatología inmune o no inmune y dependiendo de su velocidad de instauración agudas o crónicas. La clasificación y determinación de todos estos aspectos relacionados con la Anemia Hemolítica, tiene importancia para el diagnóstico específico del tipo de anemia hemolítica y también para el manejo posterior del mismo ya que dependiendo de este se instaurarán diferentes medidas de tratamiento, puesto que en determinados casos y dependiendo de la gravedad que pueden implicar requieren manejo oportuno y precoz con medidas específicas, como es el caso por ejemplo de la púrpura trombótica trombocitopénica, que puede llegar a poner en peligro la vida de un paciente por el compromiso sistémico que implica este tipo de anemia hemolítica y el manejo difiere de los otros tipos.(3)

En el grupo de las Anemias Hemolíticas Hereditarias, existe un defecto de tipo congénito en alguna parte del hematíe lo cual condiciona una disminución en su tiempo de vida media; entre ellas podemos mencionar a los defectos de membrana, alteraciones enzimáticas y hemoglobinopatías.

En el grupo de las Anemias Hemolíticas adquiridas existen dos subgrupos en la clasificación, en uno están las mediadas por una causa autoinmune y otro las de causas no inmunes; en este grupo la más importante es la Anemia Hemolítica de tipo Autoinmune, debido a que es un cuadro que tiene mayor frecuencia de presentación, implicancias clínicas y factores asociados relevantes de estudio.

La Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI), es la causa más frecuente de Anemia hemolítica adquirida, en este tipo de anemia hemolítica, el mecanismo implicado es la destrucción mediada por autoanticuerpos que se dirigen contra los propios hematíes y los destruyen antes de completar su tiempo de vida media estimado de 120 días aproximadamente, todo este cuadro de presentación clínica y manifestaciones se enmarca en la presentación clínica como síndrome anémico hemolítico, el cual es similar en todos los cuadros de hemólisis; pero que puede tener algunas diferencias en cuando a gravedad, síntomas asociados, historia de presentación entre otras características; dependiendo de la etiología de la hemólisis ya sea idiopática o secundaria.(3,4)

Existe un tipo de anemia hemolítica autoinmune aloinmune o isoimmune, en la cual también hay destrucción eritrocitaria mediada por autoanticuerpos, pero con una condición previa en la que se ha producido una sensibilización de un individuo del grupo O y con factor Rh negativo, o alguno de ellos; que puede ser por antecedentes de transfusión de hemoderivados de tipo paquete globular con un grupo y factor diferente al del receptor y la otra forma en la que se puede presentar este mecanismo de hemólisis es en incompatibilidad materno fetal, cuadro en el cual también existe una sensibilización por haber diferencias entre la madre y el producto. Este tipo de AHAI por tener un mecanismo particular en su fisiopatología, no se incluye en esta investigación.

La AHAI, como se ha mencionada está mediada por destrucción globular por autoanticuerpos, este proceso puede suceder en diferentes condiciones, lo cual nos va a determinar las formas de presentación; así se tiene que según la temperatura hallada en la cual se produce esta reacción de anticuerpos, se clasificará las AHAI en dos tipos: AHAI por anticuerpos calientes y AHAI por anticuerpos fríos.

En la AHAI por autoanticuerpos calientes, estos serán de tipo Ig G y en este caso se presenta actividad hemolítica a una temperatura de 37° C, este tipo de es el más frecuente de presentación, que corresponde aproximadamente 80% de casos de AHAI, en este tipo de presentación la causa es desconocida en casi 50% de casos, a lo cual se conocerá como idiopática o primaria y el resto de casos serán de presentación secundaria a otra enfermedad o cuadro de fondo, entre estos se encuentran Síndromes linfoproliferativos, enfermedades que tienen componente autoinmune, como enfermedades mixtas del tejido conectivo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, entre otras y con alguna menor frecuencia a tumores sólidos de distinta etiología y algunos fármacos como factor desencadenante de inicio de la hemólisis.(4)

En lo referente a epidemiología de AHAI, podemos decir que la incidencia de anemia hemolítica por anticuerpos calientes es de aproximadamente 1 por cada 75000 a 80000 personas. Puede ser diagnosticado en todas las edades, pero es un poco más frecuente en mayores de 40 años y el pico de su

incidencia es alrededor de la séptima década de la vida, lo cual puede deberse al incremento de frecuencia de presentación de los síndromes linfoproliferativos en este grupo etario. La mayoría de los casos primarios pueden surgir de forma esporádica y los casos que son familiares aún más raros. La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes representa en promedio 80 a 90% de los casos de AHAI. La anemia hemolítica autoinmune debida a los anticuerpos calientes de tipo primaria cuenta para 50% de los casos. En el caso de AHAI debida a anticuerpos caliente de tipo secundaria, corresponden a LLC y linfomas y las enfermedades autoinmunes principalmente LES constituyen una proporción importante de este grupo de secundarias.(3)

El síndrome por aglutininas frías es relativamente infrecuente con una incidencia aproximada de 14 casos por millón de habitantes, 10 a 20% de casos. Estos pacientes son mayormente de edad media a mayor, pero existen casos post neumonía que suelen ser más jóvenes de entre 20 a 45 años de edad.(3)

Durante la niñez podría ocurrir pero de forma muy rara ; existen algunos pacientes que presentan anticuerpos fríos y calientes, lo cual se conoce como Donath Landsteiner; de los cuales la mayoría se asocia con LES en aproximadamente 2% y esta es la más infrecuente de las AHAI, puede asociarse a sífilis terciaria y a algunas infecciones por virus, como mononucleosis infecciosa, parotiditis, infección por citomegalovirus y sarampión y se presenta en varones jóvenes principalmente.

La hemólisis es extravascular, es decir los hematíes sensibilizados, que presentan el autoanticuerpo pegado a su membrana, son destruidos por el sistema fagocítico monoculcear (SMF) hepático y esplénico y en la médula ósea por eritrofagocitosis. Los macrófagos del SMF presentan receptores para el fragmento Fc de las IgG y para las fracciones C3 y C4 del complemento, por medio de los cuales reconocen a los hematíes sensibilizados y los fagocitan parcial o totalmente. En el caso de la AHAI por anticuerpos fríos, puede ocurrir en intravascular y esta mediada por anticuerpos de tipo IgM y también por activación de vías de complemento.

En cuanto a las manifestaciones clínicas que se presentan en este síndrome, pueden ser variables dependiendo del tiempo de instalación, severidad y si son manifestación secundaria de una enfermedad de fondo; entonces el grado de hemólisis es variable y si no presentan una respuesta medular adecuada, aparece el síndrome anémico. En la exploración física hay ictericia y esplenomegalia en relación con la gravedad de la hemólisis. En casos secundarios se presenta además síntomas asociados al proceso de fondo (adenopatías, síntomas B, etc.) (4). Para el diagnóstico, nos podemos valer de hallazgos clínicos como laboratoriales, entre los signos clínicos, serán cuadros compatibles con este cuadro clínico mencionado anteriormente y que sean compatibles con el mismo en mayor menos grado y de entre los hallazgos laboratoriales, podemos mencionar los siguientes

Alteraciones en el hemograma, en el que en un paciente con cuadros de hemólisis, los valores de hemoglobina pueden ser próximos a lo normales o alcanzar valores muy bajos como hemoglobina, dependiendo de la severidad de la hemólisis. En cuanto a las constantes, el VCM suele hallarse por encima de lo normal > 100 fL, lo que refleja la presencia de eritrocitos inmaduros o jóvenes, que viene a ser los

reticulocitos y así como por el desarrollo de megaloblastosis por consumo del ácido fólico. El nivel de reticulocitos se hallan elevados en la mayoría de los casos, salvo en fases iniciales donde pueden encontrarse disminuidos y se debe tener en cuenta que existe la posibilidad de que estos elementos también puedan ser destruidos por los anticuerpos generados contra los glóbulos rojos. La magnitud de la reticulocitosis y la velocidad de caída de hemoglobina constituyen los parámetros más importantes para evaluar la severidad del proceso hemolítico instaurado. La presencia de eritrocitos nucleados conocidos como ortocromáticos suele ser interpretada por los contadores automáticos como leucocitosis, lo cual debe tenerse presente para evitar una confusión diagnóstica. Los leucocitos en realidad, suelen estar normales o disminuidos.(5)

Los recuentos plaquetarios no suelen afectarse, excepto en dos circunstancias que son la primera, pueden coexistir auto anticuerpos anti plaquetarios, lo que llevará al desarrollo de cuadro de Púrpura Trombocitopénica Idiopática, la cual sumada a AHAI se conoce como Síndrome de Evans y en el segundo caso, puede desarrollarse falsa trombocitosis debido a que los contadores automáticos suelen confundir la presencia de microesferocitos, que son fragmentos de hematíes producidos por una fagocitosis incompleta por los macrófagos del bazo, con plaquetas

Adicionalmente al hemograma en el que se valora numéricamente las alteraciones, también es de suma importancia la valoración del frotis de sangre periférica, en el cual se debe evaluar la morfología eritrocitaria principalmente, pero también de las otras series, ya que esto asociado al cuadro clínico y forma de presentación puede orientar al diagnóstico más acertado del paciente. Es así que para el caso de anemia hemolítica se evalúa forma de los glóbulos a determinar presencia de esferocitos, presencia de policromatofilia, la presencia de normoblastos como respuesta a los cuadros agudos de hemólisis como evidencia de respuesta medular, búsqueda de esquistocitos en caos en lo que haya asociada presencia de plaquetopenia, síntomas neurológicos en los que se plantea probable Purpura Trombótica Trombocitopénica; presencia de células en gota y otras características solo evidenciables por medio del frotis de sangre periférica en lo referente a la serie roja; adicionalmente se evaluará otras alteraciones en los leucocitos tanto en morfología, como presencia de células que no debieran encontrarse en torrente periférico como pueden ser blastos o elementos inmaduros de esta serie, que pueden inducir a sospecha diagnóstica de malignidades hematológicas, lo cual se valorará asociado al cuadro clínico, antecedentes y finalmente valoración de plaquetas, tanto en forma como en cantidad, puesto que muchas veces los mecanismos automatizados de valoración de hemograma pueden variar en valor numérico de los conteos manuales, por presencia de macroplaquetas, plaquetas aglutinadas, entre otros factores.

En cuanto a las alteraciones en la bioquímica sérica, están relacionadas con el proceso de destrucción de los glóbulos rojos, tanto de forma directa como indirecta; de ellos algunos parámetros nos sirven tanto para el diagnóstico como para la valoración del seguimiento en la evolución del cuadro al instalar el tratamiento y la valoración de la respuesta y control de la hemólisis; estas son:

Alteración a las Bilirrubinas: Las bilirrubinas suelen elevarse con predominio de la bilirrubina indirecta, no existe un valor determinado para hablar de hemólisis, ya que puede variar en diferente cuantía dependiendo de otros factores como presencia

de hepatopatía por ejemplo; sin embargo se debe tener en cuenta que éstas no son un parámetro totalmente confiable para evaluar la severidad de la hemólisis dado que, en cerca del 40% de casos de anemias hemolíticas adquiridas, estas no se hallan incrementadas o presentan un discreto aumento.

La haptoglobina es una proteína plasmática, la cual se une a la hemoglobina libre formando complejos, cuando la hemoglobina está presente en el plasma, es capturada por la haptoglobina y el complejo formado, es removido por los hepatocitos al ser catabolizado en el parénquima hepático. En casos de hemólisis sus niveles séricos disminuyen considerablemente ya que se van a encontrar en forma de los complejos mencionados. Sin embargo, su interpretación se halla dificultada por el hecho que la haptoglobina también es un reactante de fase aguda, por lo que su síntesis está incrementada en casos de procesos inflamatorios, infecciosos y en enfermedades malignas; con lo cual podría interferir en el valor real para el caso de cuadros hemolíticos; la haptoglobina se puede hallar disminuida en hemólisis extravascular como son la anemia falciforme, esferocitosis hereditaria, eliptocitosis, deficiencia de enzimas como piruvato kinasa y anemias megaloblásticas. El nivel bajo de haptoglobina indica que existe un alto porcentaje de probabilidades de estar frente a un cuadro de anemia hemolítica. En caso de hepatopatía crónica o aguda, el valor puede no ser real; pues su síntesis está disminuida y si a esto se suma la posibilidad de encontrar valores normales en caso de hemólisis secundaria a neoplasias o inflamación crónica, hace que su interpretación sea cautelosa.

La deshidrogenasa láctica (DHL), se encuentra incrementada en el caso de la enfermedad hemolítica, ya que es liberada a partir de los eritrocitos tras su destrucción. En promedio, alcanza valores por encima de 500 U/ mL. De las isoenzimas, la DHL2 predomina en las formas hemolíticas, mientras que la DHL1 predomina en las condiciones megaloblásticas. Dada su poca especificidad, no debe considerarse como una medida de la severidad de la hemólisis (1,2).

La Prueba de Aglutinación Directa o Prueba de Coombs Directa (PAD), que casi en 95% de casos de AHAI por anticuerpos calientes esta prueba resulta positiva. El 20 hasta 66% de casos son únicamente debidos a Ig G, entre el 24 a 63% puede ser tanto por IgG como C3, y del 7 a 14% será solo por C3 y de 1 a 4%, podría ser negativo, según la técnica que se haya empleado. En pacientes con LES son particularmente proclives a hacer hemólisis por complemento (2).

La severidad de la hemólisis está en correlación con el número de anticuerpos que se unen a la célula y según la intensidad de la prueba de Coombs. Hay que señalar que con PAD negativo no necesariamente implica que no exista hemólisis o a la inversa. Las causas de una prueba negativa van desde errores en la técnica hasta que el proceso de hemólisis se deba a Inmunoglobulina de tipo A.

Se puede encontrar alteración en la hemoglobina glicosilada: La Hb AI se halla disminuida en caso de enfermedad hemolítica, en promedio por debajo del 3% (Valor Normal: 6,0 a 8,0%) mientras que en otras causas de anemias los valores permanecen normales. Los niveles de Hb AI están en relación con la magnitud o severidad del proceso hemolítico durante las 4 a 8 semanas previas. Siempre que se

haya excluido diabetes mellitus y hemorragias, su medición puede permitir valorar hemólisis previa.

Sobre hemoglobinuria, se conoce que una al exceder la capacidad de fijación de la haptoglobina, entonces los dímeros de hemoglobina serán excretados en la orina; sin embargo hay casos en los que aparecerá insuficiencia renal aguda. El color de la orina puede ser variable de rosado a oscuro, no sólo dependerá de la concentración de hemoglobina sino de su estado de oxidación y el grado de disociación del grupo Hemo y las estercobilinas hará las heces oscuras.

Una vez establecido el diagnóstico AHAI, valiéndonos de la sospecha clínica y los exámenes complementarios, se debe determinar el tipo de AHAI y las características de la misma, de entre ellas la severidad es de mucha importancia; todo ello para poder definir las medidas de tratamiento a instaurar, tanto en cuanto al soporte como a las medidas específicas de manejo de la hemólisis, para lo cual existen diferentes alternativas para el control y manejo, tanto en los cuadros agudos como medidas de mantenimiento en el tiempo posterior a la resolución y los cuadros de instauración aguda y severa; entre las medidas de manejo farmacológico, el uso de corticoides en el tratamiento de base para estos cuadros, pero se describen también otras alternativas.

Para describir las medidas que se instauran en el manejo de la AHAI, tiene diferentes puntos de abordaje, entre los importantes que se deben tener en cuenta mencionaremos las medidas de soporte, las transfusiones, el tratamiento farmacológico y la posibilidad de intervención o manejo quirúrgico. Entonces en lo referente al manejo de soporte o coadyuvantes tenemos las medidas de hidratación, manejo de sintomatología, dolor o cuadros infecciosos o febriles asociados que podrían empeorar la hemólisis, suplemento de vitaminas que se requieren en el proceso de formación de Glóbulos Rojos, como será la administración de Ácido Fólico en todos los pacientes, el suplemento de Hierro en los casos que se demuestre que hay deficiencia del mismo y definir la necesidad de soporte transfusional (6).

El requerimiento de transfusión de hemoderivado de glóbulos rojos, estará determinado por diferentes parámetros, de los que se deben valorar en cada paciente para tomar la decisión de este soporte; entonces se valora el nivel de hemoglobina en los cuadros de crisis, las comorbilidades de cada paciente, ya que nos era lo mismo el manejo de un paciente sin enfermedades asociadas a tratar un paciente que tenga por ejemplo cardiopatía o una gestante, entonces al valorar el soporte transfusional es individualizado y según valoración y criterio médico al momento y situación que se evalúa en el paciente(10).

En cuanto las medidas farmacológicas, el tratamiento debe iniciarse lo antes posible y debido a que el principal mecanismo de hemólisis es mediada por anticuerpos la base del tratamiento está dirigido a este mecanismo y se plantean líneas de tratamiento. En la primera línea de tratamiento se tiene el manejo con corticoides con dosis altas de prednisona de 1-2 mg/kg/día dividido en 2 tomas y una vez alcanzada la respuesta se reduce paulatinamente de forma progresiva en el tiempo para mantener la respuesta. Los corticoides actúan de forma inmediata suprimiendo la fagocitosis por el SMF y de forma retardada suprimiendo la síntesis de más anticuerpos (7). Se debe considerar en casos severos y de instalación aguda, el uso

de corticoides a dosis de pulsos por periodos establecidos, se sugiere Dexametasona 40 mg por cuatro días y repetirlo cada mes por 6 meses y valorar respuesta a definir manejo posterior del cuadro y asociado hacer el estudio de probable causa secundaria. En casos agudos severos que amenazan la vida se pueden usar dosis de Inmuglobulina(8), por 1 a 2 días, con lo cual se describen respuestas de aproximadamente 40 % en tiempos de maso menos 10 días y con mejores respuestas descritas en niños.

En casos en los que el manejo de primera línea no de resultados beneficiosos en cuanto a respuesta, se pasará a manejo de segunda línea, que incluye manejo médico y también medidas quirúrgicas como es la esplenectomía, con lo cual la respuesta es de aproximadamente 50% para los casos de tipo idiopáticos (8). También se cuenta con otra medida en el caso de las recaídas tras la esplenectomía, en las que se pueden tratan con corticoides y se describe que responden con dosis menores a las usadas con anterioridad, Se cuenta además con medidas farmacológicas como es el Rituximab(11); este fármaco es un anticuerpo monoclonal anti-CD20 cuyo mecanismo es que destruye los linfocitos B que tienen marcadores CD20+¹⁰ las respuestas que pueden obtenerse con este tratamiento bordean el 50 % de respuestas en el manejo de pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune.

Para el grupo de pacientes que no presenten respuestas con las medidas de tratamiento mencionado en las líneas anteriores de manejo, aún existen otras formas de tratamiento farmacológico como son los inmunosupresores como ciclofosfamida, o azatioprina, e incluso de describe eso de Danazol con los cuales se obtiene respuestas en menores porcentajes pero pueden ser utilizados en el manejo de AHAI.

Para el seguimiento y la indicación de alta, se tiene que de acuerdo al estado clínico del paciente el estudio se hace de manera ambulatoria y se hospitalizará en el caso de que el paciente está inestable o en casos en los que hace crisis, de ser superado el cuadro agudo, el paciente puede ir de alta, para su posterior seguimiento por consultorio externo de Hematología. Si la hemólisis es aguda y secundaria a otro diagnóstico de fondo, entonces el alta se dará una vez tratada la causa que origina el cuadro de hemolisis y corregida la anemia. Para el caso de desórdenes idiopáticos y/o crónicos deben ser seguidos frecuentemente por la médico de la especialidad dependiendo de la severidad del caso según cada paciente individualizado

En cuanto al pronóstico de los pacientes que presentan cuadros de Anemia Hemolítica Autoinmune, es muy variable; ya que está en relación al tipo de AHAI, así es que será diferente si es de tipo idiopática o si está en relación a otra enfermedad de fondo que la origina de forma secundaria, entonces dependiendo de esto podría tratarse de una enfermedad benigna que tenga alternativas de tratamiento con buenos respuestas o de un cuadro no benigno o de difícil manejo, o con limitadas opciones de tratamiento; entonces teniendo en cuenta lo anterior se tiene que el pronóstico es variable entre uno y otro paciente dependido de las características individuales y los demás factores asociados y de la enfermedad que pueda ser el origen de este cuadro ⁵. En general ya que la mayoría de los casos son de tipo idiopático y se cuenta con tratamiento disponible y accesible, el pronóstico

suele ser bueno, ameritando en muchos casos posterior a los cuadros de descompensación o crisis, solo observación y seguimiento en el tiempo (9).

Después de haber hecho toda esta revisión sobre anemia hemolítica y específicamente del tipo autoinmune y habiendo visto la realidad existente de esta patología en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, lugar donde se realizará la investigación; es que surge la necesidad de conocer datos actuales del tema en este hospital donde reciben atención gran número de pacientes. Tal como se ha visto la presentación de la AHAI, puede corresponder a cuadros idiopáticos y otros casos presentarse como secundario a otra enfermedad de fondo ya conocida, en proceso de instauración o como manifestación previa a su diagnóstico y que será evidenciada en el seguimiento del paciente, además sabiendo que la gravedad del síndrome puede variar en severidad, esto en relación a algunas características del paciente, del tiempo de instalación y de las enfermedades asociadas, lo cual nos definirá las pautas para el manejo; entonces es que por todo ello resulta importante conocer la forma de presentación y las características de la AHAI en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza, que es el lugar donde se relazará la investigación, tanto en los aspectos epidemiológicos, clínicos y laboratoriales que es lo cual motiva la realización de esta investigación y esto asociado a que no se cuenta con información actual del tema, ya que según la búsqueda realizada no se hallaron datos recientes actuales sobre investigación en los últimos años y ya que este hospital por el nivel de complejidad y por ser centro de referencia atiende diversas patologías, es necesario contar con estos datos de información que nos permitan conocer y ampliar la visión que se tiene sobre AHAI.

Según algunos antecedentes disponibles de investigaciones previas sobre el tema en el Hospital en mención, se tiene que la AHAI es un cuadro diagnóstico que se presenta con relativa frecuencia en pacientes hospitalizados en este nosocomio y que de todos los casos reportados la mayor parte son de tipo anemia hemolítica adquirida 59.7% del total de casos encontrados en el periodo de tiempo en estudio; y de este grupo más de la mitad 54.4% correspondieron a las de tipo autoinmune AHAI, al hacerse el estudio de las causas que originan los casos de este diagnóstico que fueron clasificadas en idiopáticas y secundarias, lo que se describe como hallazgo en los resultados, es que la mayoría de casos son de tipo idiopático 70.9% y el resto secundarias a otros diagnósticos, de los cuales el que con más frecuencia se relacionó con el diagnóstico de AHAI, fue el lupus eritematoso autoinmune; pero también algunas otras enfermedades como esclerodermia, linfoma; se describe también el cuadro clínico que presentaron con mayor frecuencia y se menciona como lo más frecuente la ictericia, orinas oscuras, palidez, cefalea (2). En lo referente al manejo que recibieron los pacientes hospitalizados, según lo reportado en investigaciones previas, describen que en promedio el tiempo de hospitalización promedio que se halló fue de aproximadamente 15 a 30 días.

III. OBJETIVOS

1. General

- Determinar las características clínicas y laboratoriales de presentación en pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) Idiopática y secundaria, en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de 2014 a 2018.

2. Específicos

- Conocer la frecuencia de presentación de AHAI en sus diferentes tipos en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza de 2014 a 2018.
- Definir la frecuencia de las enfermedades secundarias relacionadas AHAI en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Determinar si las características clínicas y laboratoriales son diferentes en los pacientes con AHAI primarias y las secundaria a otra enfermedad.
- Identificar las medidas de tratamiento de Anemia Hemolítica Autoinmune y si existe diferencia en la respuesta entre los casos idiopático y los secundarios en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
- Determinar la respuesta al tratamiento instaurado en el manejo de AHAI en pacientes hospitalizados en pabellones de medicina del Hospital.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del Estudio

El trabajo de investigación a realizar, según se considera en la clasificación de estudios clínicos; es de tipo observacional y transversal descriptivo, ya que el perfil del estudio es de tipo estadístico y demográfico, en los que no habrá intervención por parte de los investigadores y se limita a medir variables definidas; la recolección de todos los datos y la medición serán tomados en un periodo de tiempo determinado y los resultados se presentarán con datos estadísticos describiendo los hallazgos obtenidos.

2. Población

La población que se incluirá en el trabajo de investigación está constituida por todos los pacientes, como unidad de análisis; con diagnóstico de Anemia Hemolítica Autoinmune; que fueron hospitalizados en los Servicios de Medicina, en cualquiera de los Pabellones según la distribución del Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

a) Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico definitivo de AHAI, hospitalizados en los Servicios de Medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo enero de 2014 a diciembre de 2018.

Pacientes que cuenten con datos legibles en los registros de la historia clínica que cumplan el criterio previo.

b) Criterios de Exclusión

Pacientes con historias clínicas incompletas o deficientes en cuanto a datos necesarios para la investigación.

Pacientes en los cuales el diagnóstico de AHAI no haya sido confirmado con los exámenes auxiliares básicos para el diagnóstico.

3. Muestra

La investigación se realizará incluyendo a todos los sujetos que constituyen la población a estudiar; debido a que la incidencia documentada de esta patología es relativamente baja según datos epidemiológicos, no se tomará una muestra de la población para la toma de datos, sino que cada individuo

que constituye a población estará incluido en la investigación, siempre y cuando dicho individuo cumpla los criterios de inclusión y será tomado como unidad de análisis de la población, que finalmente serán los mismos que la muestra.

4. Definición operacional de variables

La definición operacional de variables se muestra en el Anexo N° 4.

Existen consideraciones adicionales a tener en cuenta y por ser necesario se describen a continuación:

- Anemia Hemolítica Autoinmune: Anemia a consecuencia de la destrucción de los eritrocitos de forma precoz, por activación de una respuesta inmunológica contra antígenos de su membrana.
Anemia Leve: Rango de Hemoglobina < 12 gr/ dl para mujeres mayores de 15 años y < 13 gr/ dl para varones.
Anemia Moderada: Rango de Hemoglobina < 10 g/ dl
Anemia Severa: Rango de Hemoglobina < 7 gr/ dl
- Respuesta Hematológica completa: Recuperación del valor de Hemoglobina a más de 11 gr/dl en mujeres y 12 gr/ dl en varones, asociado a ausencia de marcadores de hemólisis.
- Respuesta Hematológica Parcial: Aumento del valor de Hemoglobina a más de 10 gr/ dl con un incremento mínimo de 2 gr/dl del basal al inicio del cuadro hemolítico, con presencia de marcadores de hemólisis crónica (DHL elevada), sin corticoterapia o dosis menores a 10 mg de prednisona por día.
- Recaída: Pérdida de la respuesta alcanzada, haya sido completa o parcial
- Transfusión: Es una transferencia de sangre total o un componente sanguíneo de una persona que es el donante a otra, receptor.
Paquete Globular: Concentrado de glóbulos rojos
Plaquetas: Resulta de extraer de la sangre total la masa de eritrocitos, y plasma así como de leucocitos; tiene una duración máxima de 5 días.
Plasma Fresco Congelado: Es el plasma extraído de la sangre total
Crioprecipitado: Concentrado de proteínas de alto peso molecular se obtiene del plasma fresco congelado.

5. Procedimientos y técnicas

La identificación de participantes se realizará en base al registro de diario del censo de pacientes hospitalizados con sus respectivos diagnósticos y adicionalmente en comparación con el registro del servicio de Hematología del HNAL, puesto que en dicho servicio por medio de interconsultas todos los pacientes con diagnóstico de AHAI ameritan evaluación por la especialidad y de ello queda registro con datos para ubicar al sujeto; Nombre, Edad, sexo, Pabellón y cama donde se halla hospitalizado y número de Historia clínica, luego de ello se procederá a informar sobre la realización del estudio y la necesidad de tomar los datos relevantes y de interés de la historia clínica, documento utilizado para tal fin.

El procedimiento de recolección de datos se realizará por parte del investigador, haciendo uso de una ficha diseñada específicamente para esta finalidad, donde se incluyen datos y diferentes parámetros requeridos, la cual será sometida a evaluación y juicio de expertos para la validación del instrumento a usar para la investigación, una vez validado el instrumento se

realizará la prueba de confiabilidad necesaria para su posterior aplicación para la investigación final y así el instrumento cumpla con los requerimientos necesarios para poder responder a los objetivos planteados para este trabajo.

La ficha será completada tomando los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes que fueron hospitalizados en los pabellones de Medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante el periodo establecido para la realización de la investigación; quienes deben tener diagnóstico definitivo de Anemia Hemolítica Autoinmune; este dato será tomado del registro de estadística según los formatos de Epicrisis de alta de cada paciente, del registro de interconsultas hospitalarias atendidas por el Servicio de Hematología del mismo hospital y del registro de atenciones HIS; teniendo identificados a los pacientes con éste diagnóstico establecido y el número de su Historia Clínica correspondiente; se procederá luego a solicitarla en el Archivo Central del Hospital; para iniciar la toma y recolección de datos necesarios para completar la ficha.

6. Aspectos éticos

Esta investigación se realizará tomando como fuente de información de los pacientes incluidos en el estudio que cumplan con los criterios antes mencionados, los datos registrados en las historias clínicas; es decir las técnicas que se utilizarán son de tipo documental, en la que no existe ningún tipo de intervención por parte del investigador, en el proceso de diagnóstico, ni tratamiento de los pacientes.

Por todo lo mencionado, en esta investigación no se interfiere ni se vulnera ningún derecho fundamental de los pacientes y tampoco se atenta con ningún tratado establecido en los códigos de ética conocidos para la realización de investigaciones médicas.

7. Plan de Análisis

Posterior a la recolección de datos en las fichas diseñadas para este fin, éstos serán descargados y organizados en una Base de Datos Electrónica computarizada, donde cada variable en estudio será codificada para su posterior análisis estadístico; teniendo esta Base de Datos completa con todas las fichas de cada individuo incluido en el estudio. Se realizará el análisis de las variables, el análisis descriptivo será mediante métodos estadísticos que nos permitirá obtener los resultados de frecuencia, indicadores como media, mediana, desviación estándar.

Para realizar el análisis de las variables categóricas independientes aplicaremos el análisis estadístico con técnicas univariadas con las pruebas de estadística inferencial que se podrían ser extrapolables, como son la prueba de Chi cuadrado; para el análisis de las variables cuantitativas dependientes como por ejemplo sería el caso del tiempo de la respuesta al tratamiento según el manejo instaurado, se analizará con la prueba T Student o mediante aplicación de U de Mann – Whitney; para todo este proceso de análisis de la investigación, se hará uso de un software estadístico que cuente con las funciones necesarias para aplicar estas pruebas planteadas, como

puede ser el programa SPSS en la versión disponible, dicha herramienta es un software utilizado para realizar análisis de este tipo de investigaciones.

V. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rodak, Hematología fundamentos y aplicaciones clínicas, Mex, Segunda Edición; Editorial Panamericana, 2010
2. Rodríguez, A. Anemia Hemolítica en el Hospital Arzobispo Loayza 1984 - 1993 (Tesis de Grado). Universidad Peruana Cayetano Heredia. Repositorio de Tesis.
3. Berenguer Piqueras M., Cabañas Perianes V., Moya Arnao M., Salido Fierrez E. Actualización en anemias hemolíticas. *Medicine*. 2016;12 (20):1148-58
4. Lechner K, Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. *Blood*. 2010;116 (11):1831-8.
5. Wendell F. Rosse, Peter Hillmen, Alan D. Schreiber. Immune-Mediated Hemolytic Anemia. *Hematology* 2004
6. Sanz MA, Carreras E. Manual Práctico de Hematología Clínica. 5ª edición. Barcelona. Antares, 2015.
7. Alwar V, Shanthala D, Sitalakshmi S, Karuna R. Clinical Patterns and Hematological Spectrum in Autoimmune Hemolytic Anemia. *J Lab Physicians* 2010; 2(1):17-20.
8. Salido Fierrez E, Funes Vera C, Moraleda Jiménez JM. Anemias hemolíticas extracorporales o extrínsecas. En: Luzán 5, editor. Pregrado de Hematología. Madrid: Luzán 5; 2011. p. 135-53
9. Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Rev Hematol* 2011; 4: 607-618.
10. John W. Semple and John Freedman et al . Autoimmune Pathogenesis and Autoimmune Hemolytic Anemia. *Semin Hematol* 42:122-130. 2005
11. Lawrence D. Petz. Cold antibody autoimmune hemolytic anemias. *Blood Reviews*. 2008; 22, 1–15.
12. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoimmune, México: Secretaría de Salud; 2010.

VI. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

El presupuesto planeado para la realización del estudio se detalla en la tabla siguiente, tomando en cuenta los probables gastos durante el desarrollo de la investigación, pero podría existir alguna variación en el momento en que se encuentre la investigación en curso. La fuente de financiamiento es directamente responsabilidad del investigador, siendo ésta cubierta en su totalidad por el mismo.

VII. ANEXOS

Anexo N° 1:

Tabla de clasificación de Anemia Hemolítica Autoinmune

ANEMIAS HEMOLITICAS HEREDITARIAS		
1 Membranopatías	Esferocitosis hereditaria	
	Eliptocitosis hereditaria	
2 Enzimopatías	Déficit de G6PDH	
	Déficit de PK	
	Otros	
3 Talasemias y hemoglobinopatías	HBPT estructurales	Hb S, Hb C, Hb inestables, HPB con aumento/ disminución de afinidad por O2
	Talasemias	
	HBP talasémicas	
ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS		
1 Inmunes	Autoinmunes	
	Alloinmunes	
	Mediadas por fármacos	
2 No inmunes	Mecánicas	Valvulopatías o prótesis valvulares Hemoglobinuria de la marcha Hemólisis microangiopática (MAT; SHU, PTT)
	Agentes físicos o químicos	Calor, plomo, agua, cobre, venenos
	Agentes infeccioso	Malaria, <i>Clostridium</i>
	Hiperesplenismo	
	HPN	

Nota: MAT: Microangiopatía trombótica; HBP: Hemoglobinopatías; HPN: Hemoglobinuria Paroxística nocturna; PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica; SHU: Síndrome Urémico Hemolítico.

Fuente: Actualización en anemias hemolíticas. Medicine (3).

Anexo N° 2:

Principales patologías o condiciones asociadas a AHAI por anticuerpos calientes

**PRINCIPALES PATOLOGÍAS
ASOCIADAS A AHAI POR ANTICUERPOS CALIENTES**

Síndrome de Evans	Anemia Hemolítica Autoinune + Plaquetopenia
Autoinmunidad Enfermedad inflamatoria	Coalgenopatías Lupus Eritematoso Autoimmune Síndrome antifosfolipídico Artritis reumatoide Dermatomositis Colitis Ulcerosa Hepatitis Autoimmune Tiroiditis Autoimmune Fasceitis eosinofílica Síndrome de Sjoguen
Infecciones	Virus: Epstein Barr Hepatitis C, HIV Tuberculosis, Brucelosis, Sífilis
Drogas	Penicilina, Cefalosporina, tetraciclinas, eritromicina, ribavirina, acetaminofén, ibuprofeno
Inmunodeficiencias primarias	Síndrome de Wiskott Aldrich, Inmunodeficiencia común variable Síndrome de Hiper IgM
Desórdenes hematológicos	
Síndromes linfoproliferativos	
Otros	Post trasplante Alogénico de Médula Osea Post trasplante Hepático Post trasplante de intestino
Tumores Sólidos	Timoma

Fuente: Patrones clínicos y espectro hematológico en la anemia hemolítica autoinune(7)

Anexo N° 3:

Pruebas de diagnóstico complementario en AHAI

Patología	Prueba Recomendada	Prueba opcional
Enfermedades autoinmunes LES, SAF, etc.	Anticuerpos antinucleares Anti DNA nativo Complemento Anticoagulante lúpico Anticardiolipina	Fracciones de complemento
Hemopatías malignas	Electroforesis de proteínas séricas Inmunofijación TAC	Inmunofenotipo Biopsia ganglionar
Tumores sólidos	TAC Resonancia Magnética	Biopsia del tumor
Déficit inmunológico	Determinación de Inmunoglobulinas séricas	Electroforesis de proteínas séricas Inmunofijación Inmunofenotipo
Infección viral	Serología para virus Hepatitis B, C, VIH	Serología para CMV, VEB, Parvovirus B19

Fuente: Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, México: Secretaría de Salud; 2010

Anexo N° 4: Tabla de Operacionalización de variables

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL	VALOR
Sexo	Sexo biológico	Cualitativa	Nominal	Hombre Mujer
Edad	Años cumplidos al diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Abierta
Raza		Cualitativa	Nominal	Mestiza Caucásica Afrodesendiente
Anemia	Deficiencia de Hemoglobina	Cuantitativa	Ordinal	Leve Moderada Severa
Anemia Hemolítica Autoinmune	Destrucción acelerada de eritrocitos	Cualitativa	Nominal	Si No
Síntomas Clínicos	Manifestación referidas por el paciente	Cualitativa	Nominal	Palpitaciones Disnea, Cansancio Baja de peso Alza térmica Baja de peso
Signos	Manifestaciones objetivas evidenciadas al examen físico	Cualitativa	Nominal	Ictericia Taquicardia Esplenomegalia Hepatomegalia Petequias
Enfermedades Secundarias	Diagnóstico de otra enfermedad que pueda condicionar AHAI	Cualitativa	Nominal	LES, SAF AR, Cuadro Viral, VIH Linfoproliferativo Neoplasia
Esquema de tratamiento	Intervención terapéutica instaurada	Cualitativa	Nominal	Corticoides Inmunoglobulina Ciclofosfamida Rituximab Otros; Azatioprina Esplenectomía
Transfusión	Necesidad de Hemocomponente	Cualitativa	Nominal	Si No
Respuesta al tratamiento	Respuesta como reducción de marcadores de hemólisis	Cualitativa	Nominal	Completa Parcial Sin respuesta
Tiempo de Respuesta	Días en los que se alcanza algún nivel de respuesta	Cualitativa	Ordinal	Antes del 4° día Del 4° al 7° día De 8° al 13° día Más de 14 días

Anexo N° 5:

Ficha de Recolección de datos de la investigación

<i>Ficha de Recolección de datos</i>
AHAI - HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA

N° Ficha _____

1. Datos de Filiación

N° Historia clínica _____

Nombre _____

Edad		Lugar de Nacimiento	
Sexo		Lugar de Procedencia	
Raza		Fecha de Ingreso	
Ocupación		Modo de Ingreso	

2. Antecedentes

Patológicos	
Quirúrgicos	
Medicación Habitual	
RAM/ Tipo	
Transfusiones, accidentes, otros	

3. Presentación Actual: Tiempo de Enfermedad _____

Síntomas	SI	NO		SI	NO
Palidez			Palpitaciones		
Debilidad			Sincope		
Fatiga			Disnea		
Ictericia			Coluria		
Cefalea			Escalofríos / Sudoración		
Malestar general			Fiebre		
Baja de peso			Edemas		
Otros					

4. Examen Físico

Signos	SI	NO		SI	NO
Palidez /+++			Soplo cardiaco		
Taquicardia			Taquipnea		
Ictericia /+++					
Hepatomegalia (cm)			Esplenomegalia (cm)		
Adenopatías			Tumoraciones		
Petequias			Equimosis		
Edemas /+++			Acropaquia		
Peso			Talla		
Otros					

5. Exámenes Auxiliares (Consignar los exámenes de ingreso para Diagnóstico de AHAI)

ANALÍTICA BÁSICA (Ingreso)		Grupo y Factor	
Hemoglobina		Test Coombs Directo	
Hematocrito		Haptoglobina	
VCM/ HCM		DHL	
Plaquetas		Glucosa	
Leucocitos N/A/S/L/B		Bilirrubina Directa Indirecta	
Reticulocitos/ IPM		Urea/ creatinina	
Frotis Periférico Esfero - esquistocitos, Policromatofilia		AMO	
EXÁMENES COMPLEMENTARIOS		Inmunofijación Sérica	
ANA		Dosaje de Inmunoglob	
ANTI DNA		Crioaglutininas	
C3/C4		Inmunofenotipo	
Anticoagulante Lúpico		HIV/VDRL/ HTLV1	
Anticardiolipinas		Hep C/Hep B	
Factor Reumatoideo		TORCH/VEB/Parvo Virus	
PCR/ VSG		Examen de Orina	
TSH/ T4 Libre		Parasitológico	
Electroforesis Hemoglobina		Bk esputo	
Ferritina		Radiografía tórax	
Satura Transferrina %		Ecografía Abdomen	
Ácido Fólico		TAC	
Vitamina B12		Biopsia	

6. Tratamiento y Respuesta

Soporte	Ácido Fólico Dosis/ días Carbonato de Calcio Dosis/ días Transfusión de hemocomponentes Cuál/ cuántos Premedicación	
Tratamiento Médico	Corticoterapia Fármaco/ dosis/ tiempo (días) Esquema diario / pulsos Inmunoglobulina Dosis/ días Rituximab Dosis/ días Vacunación previa	

	Haemóphilus/Neumo/Meningococo Inmunosupresores Ciclofosfamida Azatioprima Otros	
Tratamiento Qx	Esplenectomía	
Enfermedad de fondo	Diagnóstico Tratamiento Medicamento/ Fecha de Inicio	
Profilaxis	Anti TBC Antiparasitaria	

Complicaciones	Transfusiones	Reacciones Transfusionales ()Rash () Taquicardia () Angioedema
	Corticoides	Hiperglicemia HTA Cushing Infecciones/ TBC
	Inmunosupresores	Infecciones Otros
	Quirúrgico	

7. Evolución

Respuesta al Tratamiento Respuesta Completa Respuesta Parcial Control hemograma Fecha	
Diagnóstico final Diagnósticos Secundarios	
Alta (Fecha de alta) Referencia/Fallecimiento	
Tiempo total de Hospitalización	
Nivel de hemoglobina al Alta	
Tratamiento al Alta Corticoides Soporte	
Otros	