

11227



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

SINDROME DE EVANS, EXPERIENCIA EN EL
SERVICIO DE HEMATOLOGIA, HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO, S. S.

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A

DR. ROBERTO BRUGADA MOLINA

ASESOR: DRA. ARACELI PLASENCIA MOTA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGIA

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.

JEFE DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

MEDICINA INTERNA (UNAM) CON SEDE EN EL HOSPITAL

GENERAL DE MEXICO, S. S.: DR. JORGE LOZANO FLORES



DIRECCION DE ENSEÑANZA
MEXICO, D. F.

DICIEMBRE DE [REDACTED]

0352241

2005



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e Impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: ROBERTO BORGADA NOLVA

FECHA: 03-11-05

FIRMA: 

A mi familia

A mis amigos

A mis compañeros caídos en septiembre de 1985

A los pacientes del Hospital General de México

Agradecimientos

A la Dra Araceli Plasencia Mota por su valiosa cooperación para la concreción del presente trabajo

Al Dr Jorge Lozano Flores y su equipo de profesores quienes me imbuyeron de la pasión por la Medicina Interna

A mis compañeros de curso por su amistad y solidaridad en momentos difíciles

A mi amigo el Dr Jaime Rivera Gamboa por introducirme en el mundo de las computadoras y al Dr Ernesto Cabrera por su invaluable ayuda en el manejo del procesador de palabras

INDICE

	página
I. Introducción	1
II. Hipótesis	14
III. Objetivos	14
IV. Material y métodos	16
V. Resultados	19
Gráfica 1	30
Gráfica 2	31
Gráfica 3	32
Gráfica 4	33
Gráfica 5	34
Gráfica 6	35
Gráfica 7	36
Gráfica 8	37
Gráfica 9	38
Gráfica 10	39
VI. Discusión	40
VII. Conclusiones	47
VIII. Anexo 1	50
IX. Anexo 2	55
X. Anexo 3	57
XI. Bibliografía	58

I. INTRODUCCION

En el año de 1947, Fisher publica un artículo en el que se describen 18 casos de anemias hemolíticas adquiridas "criptogénicas". En esa serie se documenta un caso de anemia hemolítica Coombs positiva, trombocitopenia y neutropenia que responde parcialmente a la esplenectomía, el autor piensa que el origen de las citopenias pudiese ser inmune (1). En años subsiguientes Evans y colaboradores llaman la atención sobre la asociación entre la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica, publicando una serie de 8 casos con dicha asociación (2,3). Desde entonces se ha definido al Síndrome de Evans como la asociación de anemia hemolítica autoinmune y púrpura trombocitopénica del mismo origen que se presentan en forma simultánea o secuencial en un mismo paciente y que en el momento del diagnóstico no tienen enfermedad de fondo demostrable (4,5,6). En algunos medios se habla de Síndrome de Fisher-Evans, sin embargo, desde 1951 a la fecha, todos los reportes en la literatura médica lo hacen bajo el rubro de Síndrome de Evans (3, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15) y por tal motivo, en este trabajo, nos ajustaremos a dicha nomenclatura.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) se define como un grupo de anemias en las cuales los pacientes producen autoanticuerpos dirigidos contra uno o más de los antígenos de membrana del eritrocito (16). Esta definición descarta otro tipo de anemias inunohemolíticas en la que está involucrado un aloanticuerpo, ya que éstos son muy específicos y no reaccionan con antígenos propios. Si bien es difícil establecer la

incidencia de esta patología en forma aislada, algunos estudios refieren un rango que va del 1.2 al 2.6 por 100 000 habitantes por año (17). Se puede presentar a cualquier edad, pero el mayor porcentaje es después de los 40 años, con un predominio del sexo femenino. Existen múltiples clasificaciones para ésta entidad y a continuación se presenta una que lo hace en base a las características del anticuerpo y enfermedades asociadas:

1.- Anticuerpos calientes

- a) Idiopática
- b) Secundaria: (leucemia linfocítica crónica, linfoma, lupus eritematoso sistémico)

2.- Síndrome de aglutininas frías

- a) Idiopática
- b) Secundaria: (Neumonía por Mycoplasma, Mononucleosis infecciosa, virosis, procesos linforeticulares malignos).

3.- Hemoglobinuria paroxística "a frigori"

- a) Idiopática: Anemias hemolíticas autoinmunes atípicas
- b) Secundaria: (virosis, sífilis)

4.- Anemias hemolíticas autoinmunes atípicas

- a) Coombs directo negativo
- b) Misceláneas y no clasificables

En lo que respecta a la fisiopatología, el mecanismo de hemólisis puede ser por dos vías dependiendo del tipo de anticuerpo involucrado. En el caso de que se trate de una IgG, la lisis se lleva a cabo principalmente en el bazo, en donde los eritrocitos son fagocitados una vez que existen cambios estructurales que dependen de la interacción del anticuerpo sobre antígenos de membrana junto con la participación de receptores Fc de los macrófagos; en éstos casos la participación de complemento no es determinante. En el caso de que el anticuerpo sea una IgM, el sitio de destrucción se puede llevar a cabo en el espacio intravascular (hemólisis intravascular) o en otros tejidos en donde existan células macrofágicas como por ejemplo el hígado y en este caso la fijación de complemento es necesaria. La hemólisis puede efectuarse por fagocitosis o por lisis directa que depende de la activación de complemento. También se describen casos con participación de IgA.

Cuando se trata de una enfermedad por anticuerpos calientes, que es la principal causa de anemia hemolítica autoinmune que participa en el Síndrome de Evans (SE), el anticuerpo responsable es frecuentemente de tipo IgG y los antígenos involucrados normalmente pertenecen al sistema RhHr. Las manifestaciones clínicas dependerán del grado de anemia, acompañándose de un síndrome icterico, sintomatología

asociada a una enfermedad de base por ejemplo lupus eritematoso sistémico. Los hallazgos de laboratorio mostrarán anemia de grado variable, reticulocitosis, hiperplasia eritroide de la médula ósea, vida media corta de eritrocitos marcados, hiperbilirrubinemia indirecta, hemoglobinuria, hemosiderinuria, disminución de haptoglobinas, aumento de deshidrogenasa láctica, todo lo anterior en base al grado de hemólisis. Es indispensable la práctica de una prueba de Coombs directa, así como estudios dirigidos a caracterizar la naturaleza y especificidad del anticuerpo involucrado.

La evolución de la AHA por anticuerpos calientes es muy variable, y va desde la remisión espontánea hasta llegar a la muerte en las presentaciones fulminantes. Actualmente la sobrevida ha aumentado considerablemente debido a las nuevas modalidades de tratamiento, las cuales incluyen: esteroides, esplenectomía, inmunosupresores, plasmaféresis, transfusiones y tratamiento de la enfermedad de fondo.

La otra entidad involucrada en el SE es la púrpura trombocitopénia autoinmune (PTA). La cual se define como la destrucción inmune de plaquetas causada por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos plaquetarios, las cuales son fagocitadas por el sistema reticuloendotelial (18). Dependiendo de su evolución la PTA puede ser aguda, crónica o intermitente. La forma aguda se presenta principalmente en niños y la forma crónica en adultos, aunque se sabe que aproximadamente del 7 al 28% de las formas agudas de la infancia tendrán un comportamiento crónico. El mecanismo fisiopatológico, a

semejanza con la ANA, implica la unión de inmunoglobulinas o complejos inmunes a la superficie de la plaqueta a antígenos localizados en el complejo G11b/G111a, Ca , para posteriormente interaccionar con los macrófagos e iniciar la destrucción por fagocitosis. Se ha encontrado que más del 90% de los pacientes con PTA tienen anticuerpos antiplaqueta de clase IgG ya sea solo o en combinación con IgM y eventualmente con IgA. Cuando la IgG está involucrada, el 94% pertenece a la subclase IgG1, frecuentemente acompañada de IgG3. En muy pocos casos se pueden detectar fracciones de complemento asociado a plaquetas (6). Aunado a la disminución en el número de plaquetas que se manifiesta clínicamente cuando el conteo de las mismas está por debajo de 50000 por mm^3 cúbico, hay alteraciones en el tamaño, apreciándose plaquetas gigantes (megatrombocitos que son plaquetas liberadas tempranamente o plaquetas de stress). Asimismo se han observado alteraciones funcionales que derivan del metabolismo del ácido araquidónico afectando la vía de la ciclooxigenasa. La médula ósea, característicamente trata de compensar la destrucción periférica de plaquetas aumentando su producción hasta cinco veces lo normal.

Las manifestaciones clínicas van a depender del número y función de estos elementos, derivando en un síndrome purpúrico y hemorrágico afectando diferentes estructuras de la economía, siendo el sangrado del sistema nervioso central el evento más temido, pudiéndose presentar cuando el número de plaquetas está por debajo de 5000 por mm^3 cúbico. Desde el punto de vista de laboratorio se detectará trombocitopenia, aumento de

megacariocitos en médula ósea, aumento en el porcentaje de megatrombocitos, presencia de anticuerpos antiplaqueta y se tendrá que excluir otras enfermedades que son capaces de tener trombocitopenia: púrpura trombocitopénica idiopática en homosexuales, púrpura trombocitopénica en adictos a narcóticos, coagulación intravascular diseminada, hiperesplenismo, trombocitopenia inducida por drogas. El tratamiento en analogía con la ANA, conlleva el uso de esteroides, esplenectomía, inmunosupresores, plasmaféresis, infusión de inmunoglobulinas, transfusión de plaquetas tratadas con vinblastina, danazol, colchicina, ascorbato (19) entre otros tratamientos.

En lo que se refiere al síndrome de Evans (SE) propiamente dicho, no se puede establecer con certeza la incidencia y (o) prevalencia ya que se cuenta con pocos estudios al respecto. Sin embargo se sabe que se puede presentar a cualquier edad, encontrando el reporte de un caso que se presentó en un neonato de 15 días (7) hasta en pacientes de edad avanzada. En los estudios de grandes series de pacientes con ANA, como el de Crosby y Rappaport (20) se presentó en un 15%, Algood (21) reporta 12%, Murray (22) menciona que en una serie de la Clínica Mayo se presentó en un 1.5%. En niños, Muñoz reporta 8,6% en una serie de 68 casos de PTA (8), Pui reporta 4.2% en una serie de 164 niños con PTA (23). Tanto la PTA como la ANA se presentan principalmente en mujeres, por lo tanto el SE también predomina en el sexo femenino.

Las entidades involucradas en el SE pertenecen al grupo de las enfermedades autoinmunes, las cuales se caracterizan por la pérdida de la tolerancia inmunológica

natural a lo propio y como consecuencia células de conocida función inmunológica y anticuerpos reaccionan con los mismos tejidos del individuo, derivando en una enfermedad (24). Asimismo el amplio espectro de la enfermedades autoinmunitarias puede dividirse en aquellas que son generalizadas u "órgano inespecíficas" y las que son "órgano específicas", aunque esta clasificación pudiese parecer poco funcional ya que existen estados intermedios y enfermedades que se traslapan, siendo este el caso particular del SE. Este tipo de enfermedades puede ser el resultado de una gran gama de alteraciones genéticas e inmunológicas que se manifiestan dependiendo de muchos factores aceleradores interpuestos; ya sean exógenos (virus, bacterias, drogas) o endógenos (hormonas). Refiriéndonos específicamente a patologías inmunohepatológicas, se han establecido asociaciones con otras enfermedades autoinmunes tales como colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), LES, artritis reumatoide, tiroidopatías (24) y con marcadores serológicos de dichas entidades: anticuerpos antinucleares (ANA), factor reumatoide (FR) y otro tipo de anticuerpos. Actualmente se llevan a cabo estudios tratando de encontrar algún patrón de herencia para la predisposición a desarrollar estas alteraciones.

Se han propuesto tres mecanismos inmunopatológicos que pueden participar en estas entidades:

a) Anticuerpos contra superficies celulares o estructuras intracelulares, hay daño por participación de complemento, o daño por citotoxicidad celular mediado por anticuerpos.

b) Complejos inmunes autoantígeno-autoanticuerpo que se forman en la circulación y que pueden depositarse en diferentes sitios del organismo produciendo daño.

c) Presencia de linfocitos T sensibilizados a través de linfocinas.

En el caso de la PTA y AHA podrían corresponder al primero y segundo caso. En el caso del SE inicialmente se pensó que podría ser secundario a la acción de un anticuerpo con amplio espectro, no obstante Pegels y colaboradores (9) estudiaron a varios pacientes con SE, describiendo anticuerpos específicos para cada una de las series celulares: eritrocitos, plaquetas y granulocitos, no existiendo reacción cruzada entre dichos anticuerpos.

No existe duda con respecto al origen autoinmune de los dos procesos que son motivo de estudio, existiendo pues autoanticuerpos específicos contra antígenos eritrocitarios y plaquetarios que junto con el sistema reticuloendotelial se encargan de la destrucción periférica de estas líneas celulares. Es necesario una mención especial para la presencia de granulocitopenia en asociación al SE. La neutropenia se ha

presentado hasta en un 50% de los pacientes de algunas series y se piensa que en estos casos existe la presencia de anticuerpos antigranulocitos (26). Sin embargo, a diferencia de eritrocitos y plaquetas, desde el punto de vista técnico es más difícil demostrar este tipo de anticuerpos como causa de neutropenia. De lo anterior se desprende el hecho de que algunos autores consideren conveniente englobar en el término "inmunocitopenias" a la presencia de SE y neutropenia (23).

Como en otras enfermedades autoinmunes se propone que en el SE existe una disfunción inmunológica con disminución en la función de los linfocitos T supresores que permitiría, mediante estimulación específica o policlonal, la aparición de anticuerpos que en condiciones normales están inhibidos (27)

CONDICIONES ASOCIADAS

Se han reportado casos de SE en algunos pacientes con deficiencias de IgA estado que se relaciona con otros procesos autoinmunes (10), así como asociado a hepatitis crónica activa y glomerulonefritis focal en conjunto con deficiencia de IgA (11). Hay reportes en asociación con enfermedades del tejido conectivo, como esclerosis sistémica progresiva (ESP) (27), LES (12). Así como otras patologías tales como tiroiditis de Hashimoto (28). Algunas neoplasias no hematológicas (13) y hematológicas (29). Desórdenes genéticos como el síndrome de hipoplasia cartilago-pelo (30), y algunas alteraciones hematológicas como coagulación intravascular diseminada (31), púrpura trombocitopénica trombótica (32). hemoglobinuria paroxística nocturna (14). Es de

llamar la atención de un caso en la que la especificidad del anticuerpo en la AHA era anti Jk (33) y otro más en la que la trombocitopenia se asociaba a una anemia hemolítica clasificada dentro del rubro de hemoglobinuria paroxística "a frigori", la cual respondió en forma poco habitual al tratamiento con esteroides (15)

SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS

Desde hace algunos años se ha descrito un subgrupo de pacientes con LES en quienes se han detectado en el suero anticuerpos antifosfolípidos y que presentan determinadas manifestaciones clínicas: trombosis venosa y arterial, hipertensión arterial pulmonar, pérdida fetal recurrente, migraña, livedo reticularis y alteraciones hematológicas tales como púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica autoinmune (35). La búsqueda de estos anticuerpos implica la detección de anticuerpos anticardiolipina por RIA o por ELISA (36), la prueba del anticoagulante lúpico, y la prueba falsa positiva de VDRL. Estas pruebas disponibles en clínica tienen diferentes sensibilidades y especificidades y tal vez detecten diferentes subtipos de estos anticuerpos; los cuales están involucrados en la patogenia de las manifestaciones clínicas. Se sabe que reaccionan con fosfolípidos cargados negativamente tales como la fosfatidilserina, fosfatidilinositol, y ácido fosfatídico, compuestos que forman parte de membranas celulares o complejos involucrados en la cascada de coagulación (37) y actualmente existen varias proposiciones que intentan explicar el mecanismo por medio del cual estos anticuerpos pudiesen causar trombogénesis (39):

- a) Inhibición de paso de protrombina a trombina
- b) Disminución en la función de la precalicreína
- c) Disminución en la producción de prostaciclina
- d) Alteración en la función de antitrombina III
- e) Interacción directa antígeno-anticuerpo en la pared vascular
- f) Actividad fibrinolítica disminuida de la pared de los vasos
- g) Inhibición de la activación de la proteína C
- h) Inhibición de trombodulina

Si bien los anticuerpos antifosfolípidos se describieron en pacientes con LES, poco a poco se ha ido perfilando una nueva entidad que engloba a los pacientes que no tienen LES o alguna otra enfermedad del tejido conectivo y que presentan elevación de anticuerpos antifosfolípidos en suero, y que tiene por lo menos dos de las manifestaciones clínicas antes mencionadas (39,40) dicha entidad se ha denominado "Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Primario", siendo conveniente aclarar que el espectro clínico de este síndrome se ha ido ampliando considerablemente involucrando muchos aparatos y sistemas de la economía (41)

- A) Oclusión arterial
 - 1.- Gangrena de extremidades
 - 2.- Enfermedad vascular cerebral
 - 3.- Infarto al miocardio
 - 4.- Infarto a otras vísceras
 - 5.- Oclusión aórtica
- B) Oclusión venosa
 - 1.- Periférica
 - 2.- Visceral (Budd-Chiari,portal,etc)
- C) Pérdida fetal recurrente
- D) Trombocitopenia
- E) Hemólisis Coombs (+)
- F) Livedo reticularis
- G) Alteraciones neurológicas
 - 1.- Corea
 - 2.- Síndromes similar a esclerosis múltiple
 - 3.- Isquemia cerebral transitoria
- H) Enfermedad valvular cardíaca
- I) Oclusión arterial multisistémica súbita

Mención especial requieren las manifestaciones hematológicas ya que se ha descrito que en pacientes con PTA hay una incidencia de anticuerpos antifosfolípidos de hasta el 30% (42) y en un estudio llevado a cabo en pacientes con LES asociado a SE, se encontró que más del 80% de los sujetos estudiados tenían niveles elevados de estos anticuerpos. (12).

La conjunción de dos fenómenos autoinmunes y su alta correlación con anticuerpos antifosfolípidos hacen necesario caracterizar desde el punto de vista clínico y de laboratorio a este tipo de pacientes, ya que algunos estudios han mostrado que su evolución es con tendencia a la refractariedad (27, 43, 44, 45, 46, 47).

II. HIPOTESIS

Hipótesis descriptiva:

Existe en el servicio de Hematología del Hospital General de México, un grupo de pacientes que presentan la asociación de púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) y anemia hemolítica autoinmune (AHA) y que conforman el diagnóstico de Síndrome de Evans (SE), los cuales han sido diagnosticados en los últimos 10 años, por lo que será posible caracterizarlos desde el punto de vista clínico, de laboratorio y su respuesta al tratamiento.

III. OBJETIVOS

- 1.- Conocer el número de casos de AHA que se diagnosticaron en los últimos 10 años en el servicio de Hematología.
- 2.- Conocer el número de casos de PTA que se diagnosticaron en los últimos 10 años en el servicio de Hematología.
- 3.- Identificar la frecuencia relativa de pacientes con Síndrome de Evans en los grupos de PTA y AHA por separado.
- 4.- Ubicar la frecuencia relativa de las diferentes formas de presentación:
 - a) PTA
 - b) AHA
 - c) Simultánea

- 5.- Identificar, en caso de presentación secuencial el promedio de aparición de una y otra entidad.
- 6.- Identificar patología asociada al síndrome de Evans
- 7.- Conocer las características clínicas y de laboratorio, así como la evolución y respuesta a tratamiento.
- 8.- Saber la frecuencia con la que se asocia esta entidad al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.
- 9.- Revisar la bibliografía pertinente y aclarar el correcto significado del término "Síndrome de Evans".

IV. MATERIAL Y METODOS

Se revisó el archivo del Servicio de Hematología del Hospital General de México de la S.S., teniendo como universo de trabajo aquellos pacientes estudiados en forma retrospectiva en el lapso comprendido entre el 1 de enero de 1980 al 1 de mayo de 1991, y que reunían criterios para ser catalogados como portadores de PTA o de AHA y posteriormente se separaron aquellos que tenían un Síndrome de Evans; es decir la asociación de PTA y AHA en forma simultánea o secuencial, los criterios para definir estas entidades son los siguientes:

1.- PTA

- a) Síndrome hemorrágico y purpúrico mucocutáneo
- b) Trombocitopenia de menos de 150×10^9 por l
- c) Aumento y o dismadurez de megacariocitos en médula ósea
- d) Detección de anticuerpos antiplaqueta

2.- AHA

- a) Síndrome anémico
- b) Síndrome icterico
- c) Aumento de eritropoyesis en médula ósea
- d) Anemia por laboratorio, menos de 14 g de Hb en hombres y menos de 12 g de Hb en mujeres

- e) Reticulocitosis (más de 2.5% fórmula corregida)
- f) Aumento de bilirrubina indirecta (más de 0.5 mg%)
- g) Prueba de Coombs directa positiva
- h) Estudio de anticuerpos irregulares antieritrocitos fuera del sistema ABO positivos

3.- SINDROME DE EVANS

- a) Anemia hemolítica autoinmune
- b) Púrpura trombocitopénica autoinmune

Se trabajo con 28 expedientes, cada uno de los cuales se analizó para las 96 variables tanto clínicas como de laboratorio y de gabinete (anexo 1) y posteriormente se hizo una base de datos en un programa de computadoras (DBASE111). El diagnóstico de Lupus eritematoso sistémico se definió en base a la presencia de cuatro o más de los criterios establecidos por la ARA para dicha entidad (anexo2), asimismo el diagnóstico de Síndrome de anticuerpos antifosfolipidos primario se definió en base a la presencia de dos o más de los criterios establecidos por Alarcón-Segovia (anexo 3) y la

determinación de anticuerpos antifosfolípidos por alguno de los métodos disponibles en clínica.

Criterios de inclusión:

Aquellos pacientes que presentaron anemia hemolítica autoinmune (AHA) y púrpura trombocitopénica autoinmune (PTA) ya sea en forma secuencial o simultánea.

Criterios de exclusión:

Fueron excluidos los expedientes que por omisión de datos clínicos y (o) de laboratorio no permitían su análisis o su seguimiento.

En lo que se refiere al análisis estadístico se utilizaron medidas de tendencia central: media, mediana, y moda para variables discretas y se establecieron diferencias significativas mediante la prueba de Chi cuadrada, la prueba no paramétrica de la U de Mann Whitney para dos grupos o la de Kruskal-Wallis para más de dos grupos. Para valorar el riesgo que implica la presencia de anticuerpos antifosfolípidos y la frecuencia de recaídas se utilizó la razón de momios. Además se hicieron pruebas de homocedasticidad para identificar la aplicación de pruebas analíticas.

V. RESULTADOS

I.- Síndrome de Evans

Se identificaron 28 pacientes que cumplían criterios para el diagnóstico de Síndrome de Evans. 22 pacientes eran del sexo femenino (78.5%) y 6 del sexo masculino (21.4%), hubo una relación de 3.6:1 en favor del sexo femenino (gráfica 1). La media de edad en ambos sexos fué de 24.5 años, con un rango de 16 a 47, desviación estandar de 9.3, mediana de 20.5 y moda en 18, lo que indica que el 67.8 de los pacientes tenía menos de 25 años (gráfica 2).

2.- Frecuencia relativa del síndrome de Evans

Se identificaron 223 casos de PTA y 75 casos de AHA, por lo que la frecuencia relativa de SE fué de 12.5% para PTA (gráfica 3) y 37.4 para AHA (gráfica 4).

3.- Diagnósticos finales

En 17 pacientes (60%) no hubo diagnósticos asociados, 7 pacientes se catalogaron como portadores del Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípido Primario (SAAFP), correspondiendo al 25% del total de pacientes estudiados, dos pacientes tenían Lupus eritematoso sistémico (LES) representando el 7.1% y dos más tenían lupus eritematoso

sistémico más el síndrome de anticuerpos antifosfolípido (LES-SAAF) representando igualmente el 7.1% (gráfica 5).

4.- Tiempo prediagnóstico

El tiempo promedio de la aparición de las manifestaciones clínicas hasta el establecimiento del diagnóstico hematológico fué de 34.6 semanas con un rango de 0 a 260 semanas, desviación estándar de 60.6, mediana de 8 semanas, y moda en 4 semanas.

5.- Forma de presentación y Biometría hemática

Cinco pacientes se presentaron como PTA (17.8%), 8 como AHA (28.5%) y 15 con ambos procesos simultáneamente (53.5%). Cuando la forma de presentación fué PTA, la media de plaquetas fué de 57600, con un rango de 16000 a 105000, desviación estándar de 38135, y una mediana de 30000. Cuando se presentaron ambos procesos en forma concomitante, la media de plaquetas fue de 18847. con un rango de 2000 a 75000, desviación estándar de 23894, y una mediana de 6000. Por otra parte cuando la forma de presentación fué de AHA la media de Hb era de 4.8, con una desviación estándar de 1.7, dentro de un rango de 2.4 a 7.8, con una mediana de 4.7, es decir una anemia severa, no siendo así en la presentación simultánea en donde la media de Hb fue de 7.3, con una desviación estándar de -2.6, un rango de 3 a 11.3 y una mediana de 6.8, correspondiendo a una anemia moderada ($P < 0.0001$) . (gráfica 6)

6.- Reticulocitopenia

De los 23 pacientes en los cuales la forma de presentación incluía AHA o AHA más PTA tan sólo se encontró 3 pacientes con reticulocitopenia (13%), es decir una fórmula corregida de reticulocitos de menos de 2.5%. En dos casos hubo poca respuesta al uso de esteroides, y se tuvo que utilizar terapias alternativas.

7.- Leucopenia

De los 28 pacientes, 4 presentaron leucopenia (leucocitos totales de menos de 4100) un 14.2 %, en los cuatro pacientes la leucopenia fué a expensas de todas las series, la media de leucocitos fué de 3425 con una desviación estándar de 354, una mediana de 3450 y un rango de 3000 a 3800. No hubo algun diagnóstico final predominante, sin embargo, ninguno de los cuatro respondió en forma adecuada al uso de esteroides y hubo necesidad de emplear esplenectomía y (o) inmunosupresores, a pesar de esto no se encontró diferencia estadísticamente significativa (tabla 1).

Tabla 1

LEUCOPENIA EN PACIENTES CON SINDROME DE EVANS

DX FINAL	LEUCOCITOS	N	L	M	E	B
LES	3750	1350	1875	300	0	0
EVANS	3000	1650	1110	120	120	0
EVANS	3150	1890	724	346	126	94
LES+SAAF	3800	2584	760	190	0	0

LES= Lupus eritematoso sistémico

SAAFP= Síndrome de Anticuerpos Antifosfolipidos Primario N= Neutrófilos L=Linfocitos

M=Monocitos E=Eosinófilos B=Basofilos

8.- Estudios inmunológicos

De los 28 pacientes a 26 se les practicó la prueba de Coombs directo, siendo en dos casos negativa (7.6%) en ambas situaciones hubo anticuerpo libre en suero, uno de los pacientes tuvo diagnóstico final de LES y el otro de SAAFP, en estos pacientes hubo mala respuesta al tratamiento con esteroides. La naturaleza del anticuerpo se buscó en 18 pacientes (64,2%) de éstos la mayor parte eran IgG aislada (44%), seguido de IgG + C3D (27.7%) e IgG + IgM + C3 (11.1%), en el resto de los pacientes la naturaleza fue IgM

(5.5%), C3D (5.5%) e IgA + IgM (5.5%) (Tabla 2). En lo que respecta a la especificidad del anticuerpo, ésta se caracterizó en 26 de los 28 pacientes, la mayor parte de las veces correspondía a anticuerpos contra el sistema RhHr (22 de los 26 pacientes, representando el 84.6%). En 8 pacientes además había antisisistema I (31%). En un paciente hubo anti M y en otro anti Lewis.

En lo que se refiere a otro tipo de estudios inmunológicos en la mayor parte de los pacientes se estudió la presencia de anticuerpos antinucleares, células LE y complemento hemolítico total, antiDNA de doble cadena, C3 y C4.

Finalmente de los 20 pacientes en quienes la forma de presentación fué PTA o PTA más AHA tan solo en 7 se buscó anticuerpos antiplaqueta (35%)

9.- Anticuerpos antifosfolípidos

Para determinar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos se empleó ya sea la prueba de anticoagulante lúpico, TPT alargado más de 5" de un control, VDRL falso positivo y (o) anticuerpos anticardiolipina. Del total de pacientes 13 tenían por lo menos una de las pruebas positivas, esto representa casi la mitad de los pacientes 46.4%. Sin embargo tan solo 7 llenaron criterios para definirlos como portadores de SAAFP y 2 más se diagnosticaron como LES más SAAF (gráficas 6 , 7 y tabla 2).

Tabla 2

Síndrome de Evans y Anticuerpos Antifosfolípidos

No.	Diagnóstico	TPT	VDRL	Anticardiolipina
1	Evans	-	+	-
2	SAAFP	60	-	-
3	SAAFP	36"	-	+
4	SAAFP	119"	+	-
5	Evans	55"	-	-
6	Evans	32"	-	+
7	LES+SAAF	38"	+	+
8	LES	45"	-	-
9	SAAFP	87"	+	+
10	SAAFP	52"	+	+
11	SAAFP	50"	+	+
12	LES +SAAF	29"	+	+
13	SAAFP	32"	+	-

10.- Manifestaciones clínicas

Además del síndrome anémico, icterico, hemorrágico y purpúrico que caracteriza a las entidades por separado, se encontró 3 pacientes con hepatomegalia (10.7%), 9 pacientes con esplenomegalia (32.1%) y tan sólo un paciente con hepato y esplenomegalia que se presentó como PTA y AHA simultáneamente y que correspondió a un diagnóstico final de LES (Coombs negativo) con mala respuesta a esteroides. Por otro lado, los pacientes con SAAFP presentaron cuadros clínicos que incluían los criterios diagnósticos preliminares para dicho diagnóstico (53) y que comprenden trombosis venosa de repetición, pérdida fetal, hipertensión arterial pulmonar, livedo reticularis y migraña. Ninguno de los pacientes presentó corea, oclusión arterial ni mielitis transversa. Los pacientes con LES presentaron cuadros clínicos acordes con los criterios de la ARA para dicha entidad (52) (Tabla 3).

Tabla 3

Manifestaciones clínicas del Síndrome de Anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con Síndrome de Evans.

Criterio	No. de pacientes
Enfermedad vascular cerebral	2
Hipertensión arterial pulmonar	1
Livedo reticularis	1
Oclusión arterial	1
Migraña	2
Pérdida fetal recurrente	8
Trombosis venosa	4
Mielitis transversa	0
Corea	0

11.- Tiempo de seguimiento

El tiempo de seguimiento tiene una media de 165.3 semanas con una desviación estándar de 144.7 semanas con un rango de 1 a 556 semanas, y mediana de 140 semanas.

12.- Número de recaídas

La media de recaídas de los 28 pacientes fué de 2 recaídas por tiempo de seguimiento, pero debido a lo amplio de la dispersión del tiempo de seguimiento se elaboró un índice de recaídas por semana de seguimiento y posteriormente los pacientes se dividieron en dos grupos, aquellos que tuviesen como diagnóstico final SAAF comprendiendo 9 pacientes (7 con SAAFP y 2 con LES más SAAF) y el otro grupo de 19 pacientes (17 con SE y 2 con LES). Encontrando diferencia significativa siendo mayor el número de recaídas por semana en aquellos pacientes con SAAF, ($P=0.05$) con una razón de momios de 14.

13.- Tratamiento con esteroides.

27 de los pacientes independientemente del diagnóstico final recibieron tratamiento inicial con esteroides a dosis plenas, 5 de los cuales tuvieron remisión completa con el tratamiento (18.5), éstos últimos correspondían al diagnóstico final de Evans. Otros 12 pacientes (44.4%) se catalogaron como corticoide-dependientes y 10 pacientes más como corticoide-resistentes (37.0%). En estas dos circunstancias (CD o CR) no hubo algún diagnóstico predominante. Ninguno de los pacientes con remisión completa se presentó como PTA en forma aislada, sin embargo tres de estos pacientes tenían en su forma de presentación ambos procesos con una trombocitopenia severa por debajo de 10000 plaquetas. (Gráfica 8)

14.- Tratamiento con esplenectomía

7 pacientes (25.9%) recibieron tratamiento con esplenectomía, 4 considerados como corticoide-dependientes, y 3 como corticoide-resistentes. De los pacientes operados 5 tenían diagnóstico final de Síndrome de Evans, 1 con diagnóstico de LES, y 1 con diagnóstico de SAAFP. Finalmente de los 7, 4 tuvieron buena respuesta (57.1%) y 3 requirieron otra modalidad terapéutica (42.8%), no hubo predominio de diagnóstico.

(gráfica 9)

15.- Tratamiento inmunosupresor

11 pacientes (39%) tuvieron tratamiento inmunosupresor, 7 de los cuales tuvieron buena respuesta (63.6%). De éstos, 3 se manejaron con ciclofosfamida, 3 con azathioprina y 1 con ambos medicamentos en forma secuencial. La mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento inmunosupresor tenían diagnóstico de SE. (Gráfica 10)

16.- Otros tratamientos

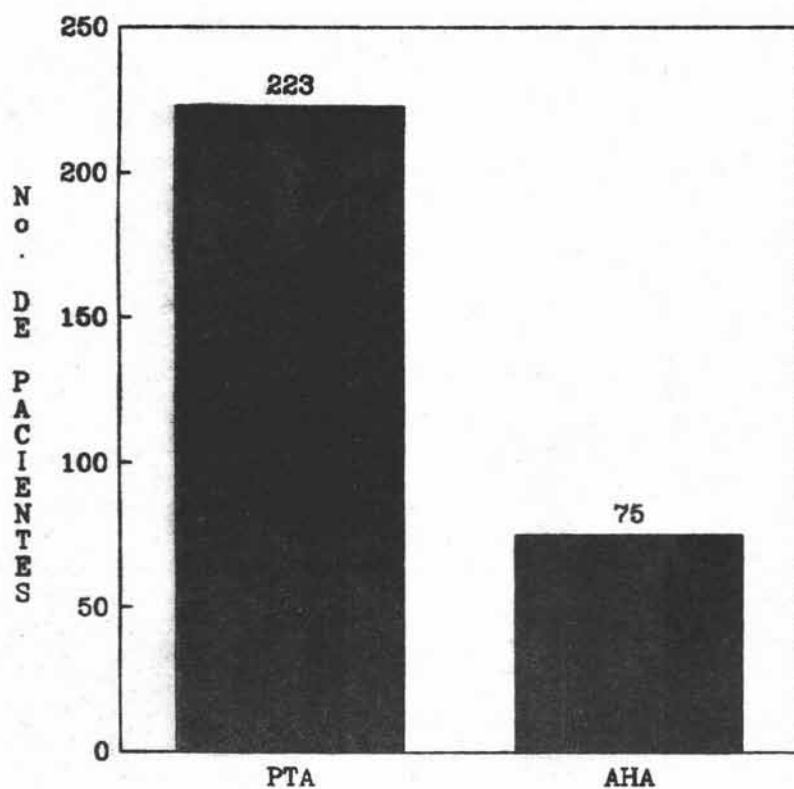
Además de los esteroides, esplenectomía, e inmunosupresores como tratamiento convencional para éste tipo de citopenias, en un paciente en quien predominaba la PTA se le dió danazol, ácido acetil salicílico a dosis bajas, eritrocitos opsonizados, con lo

cual finalmente respondió. Otro paciente más presentaba un SAAFP con fenómenos trombóticos de repetición en quien se diagnosticó finalmente deficiencia de proteína C , a quien se le administró además de danazol, ácido acetil salicílico, heparina, acenocumarina en forma secuencial con muy mala respuesta evolucionando hacia la muerte por hipertensión arterial pulmonar por embolismo de repetición.

SINDROME DE EVANS

PTA Y AHA

GRAFICA 1

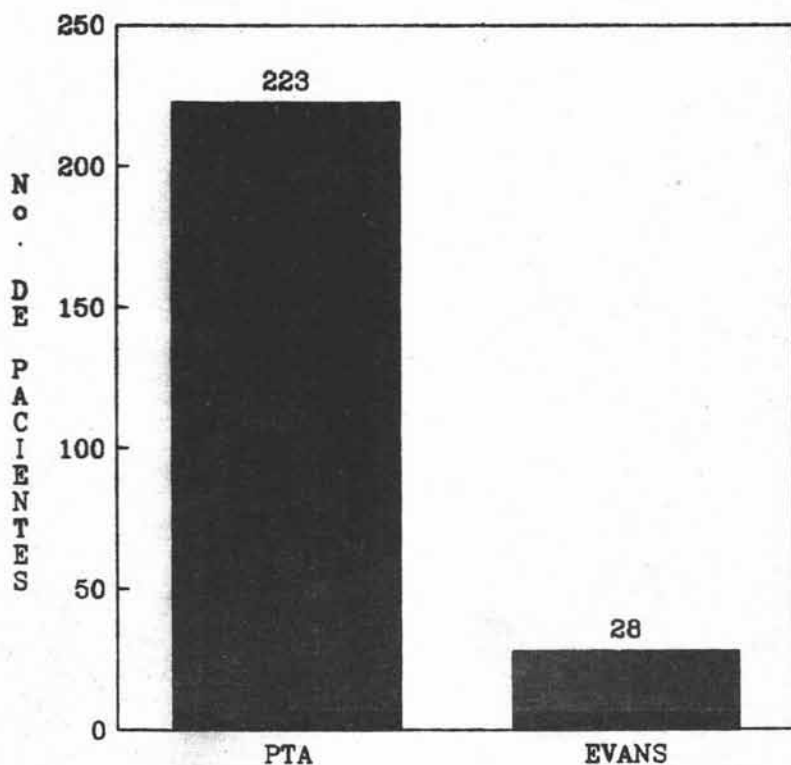


EN LOS 10 AÑOS DE REVISIÓN SE DETECTARON
223 CASOS DE PTA Y 75 CASOS DE AHA.

SINDROME DE EVANS

PTA

GRAFICA 2

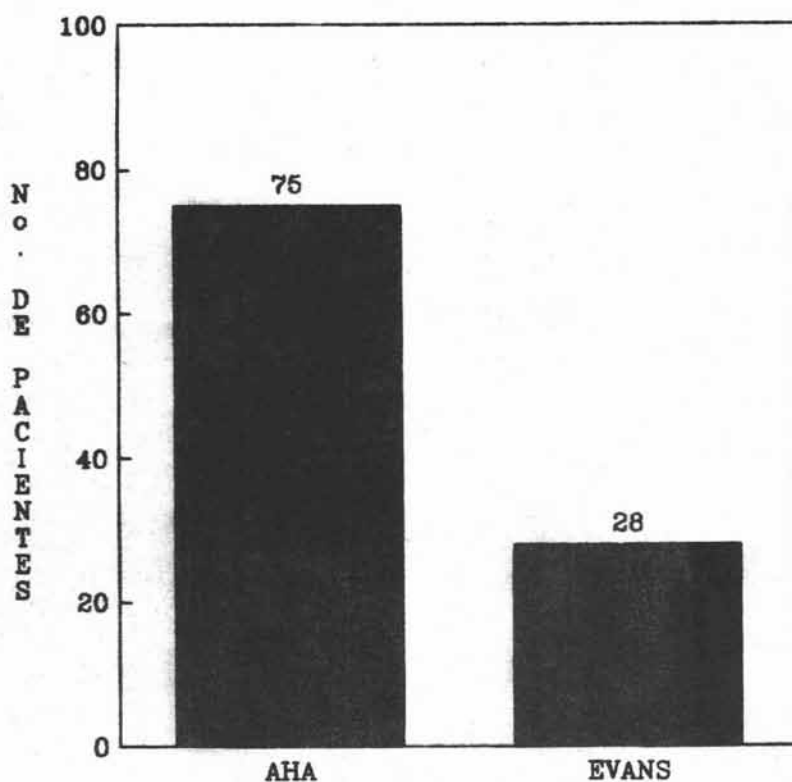


LOS PACIENTES CON SINDROME DE EVANS REPRESENTAN EL 12.5 % DE LOS PACIENTES CON PTA.

SINDROME DE EVANS

AHA

GRAFICA 3

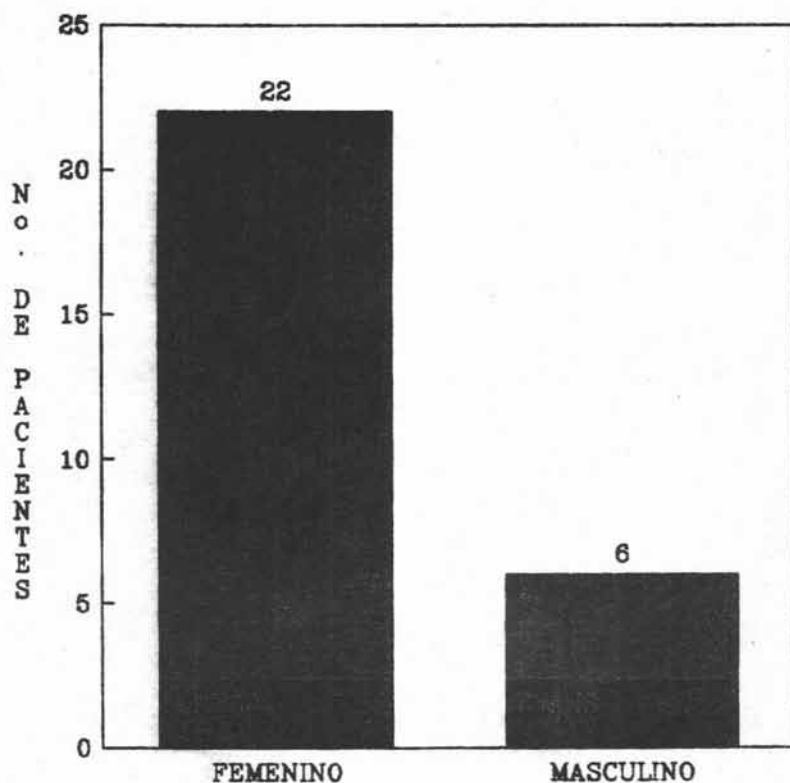


LOS PACIENTES CON SINDROME DE EVANS REPRESENTAN EL 37.4 % DE LOS PACIENTES CON AHA.

SINDROME DE EVANS

SEXO

GRAFICA 4

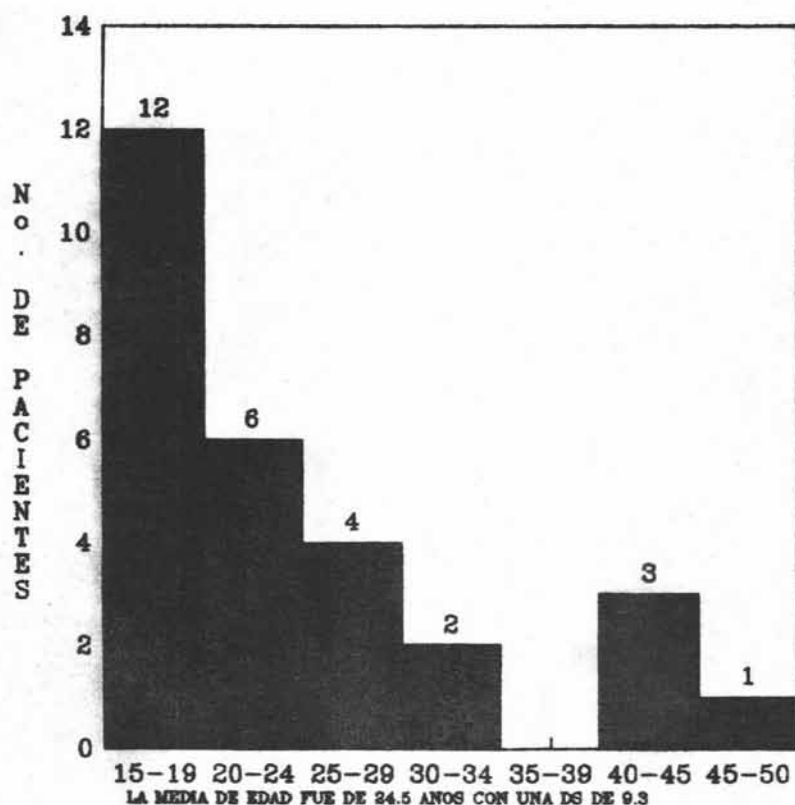


EXISTE UNA RELACION 3.6 : 1 EN FAVOR DEL SEXO FEMENINO

SINDROME DE EVANS

EDAD

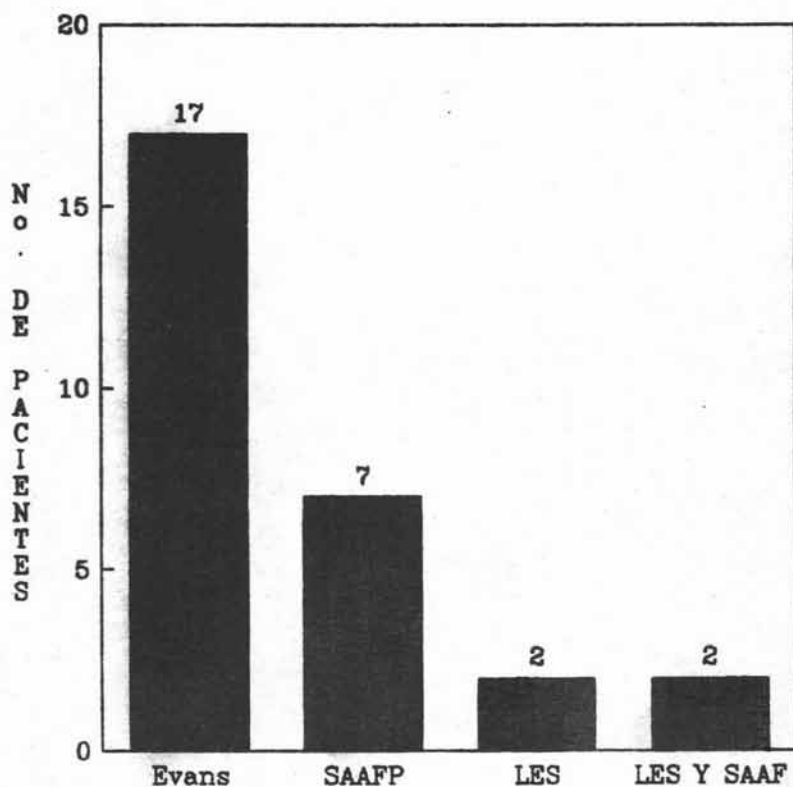
GRAFICA 5



SINDROME DE EVANS

DIAGNOSTICOS FINALES

GRAFICA 6

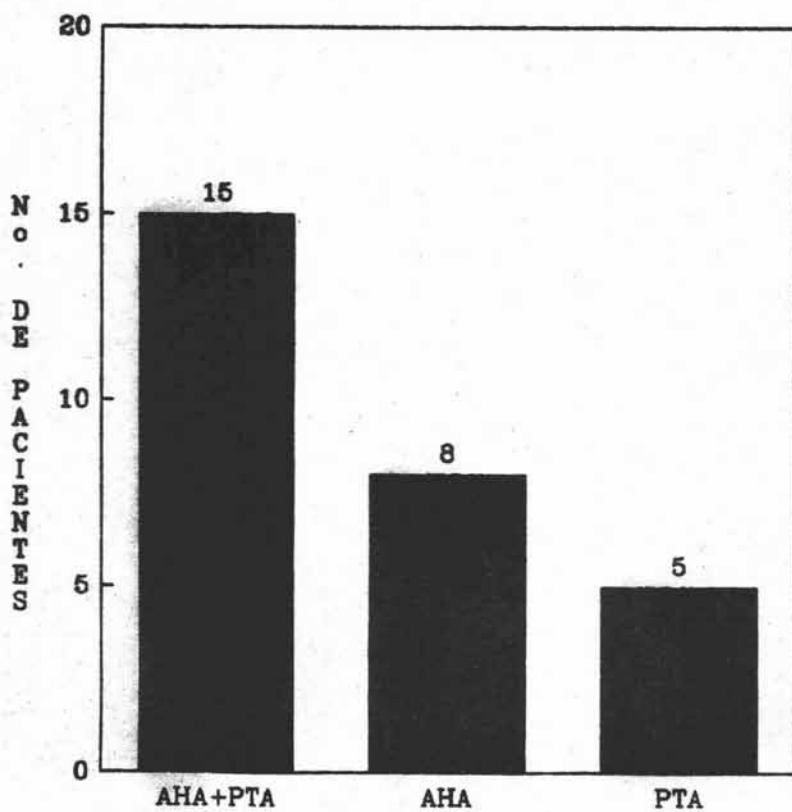


SAAFP = SINDROME DE ANTICUERPOS ANTI-
FOSFOLIPIDOS PRIMARIO

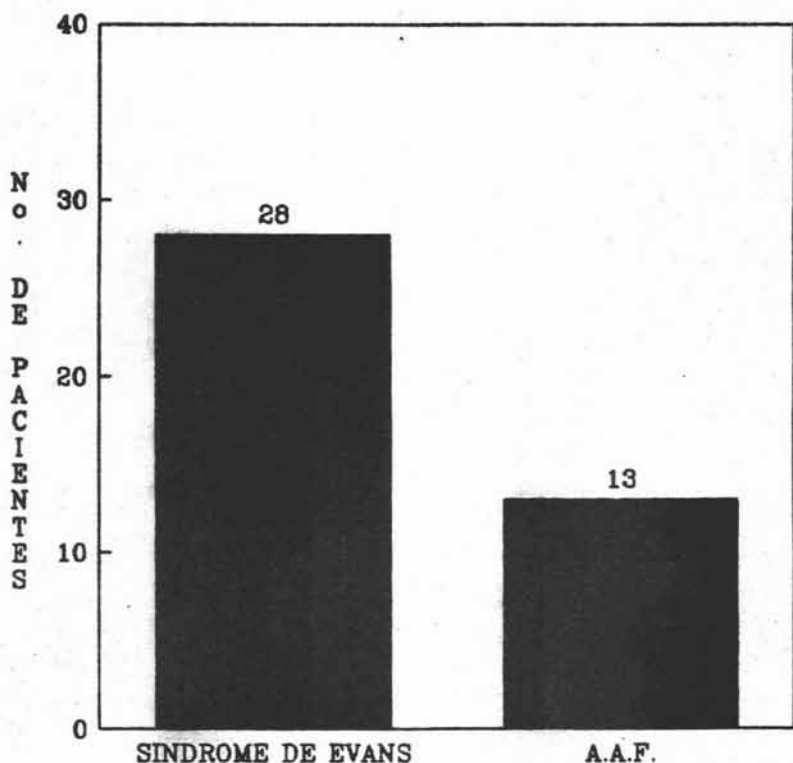
SINDROME DE EVANS

FORMA DE PRESENTACION

GRAFICA 7



SINDROME DE EVANS ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO GRAFICA 8

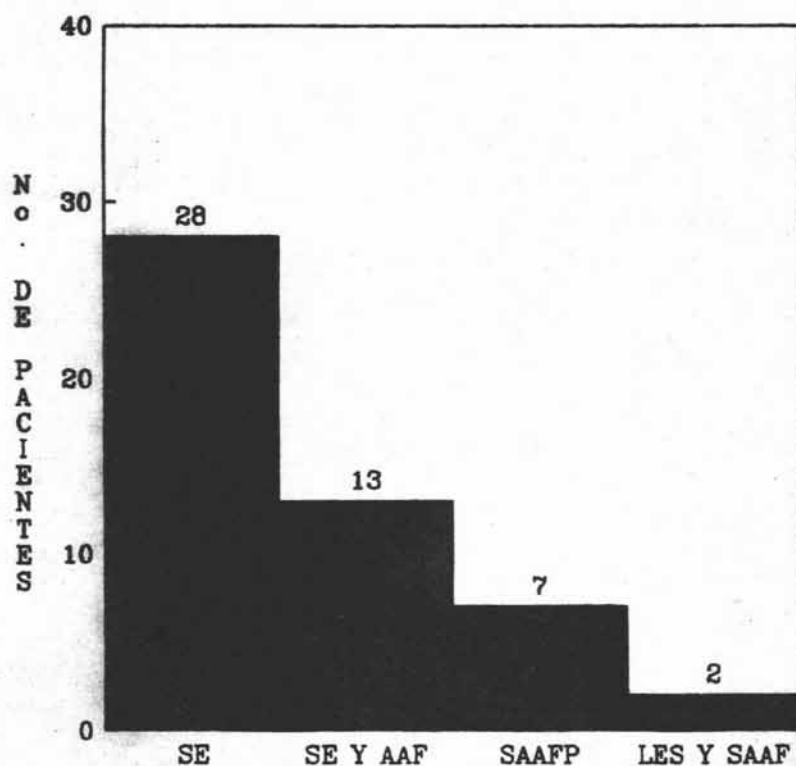


ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDOS YA SEA POR
ANTICUERPOS ANTICARDIOLIPINA, VDRL FALSA
POSITIVA Y/O ANTICOAGULANTE LUPICO.

SINDROME DE EVANS

S.A.A.F

GRAFICA 9

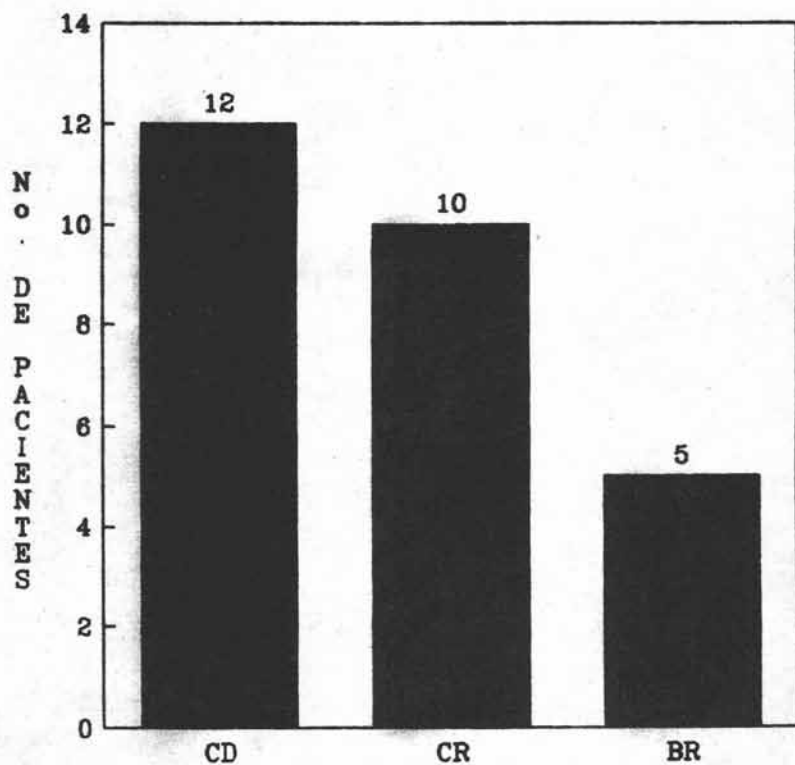


EL S.A.A.F. SE ESTABLECIO EN 9 PACIENTES
DE LOS 13 QUE TENGAN ANTICUERPOS ANTI---
POSFOLIPIDOS.

SINDROME DE EVANS

TRATAMIENTO CON ESTEROIDES

GRAFICA 10



CD = CORTICO-DEPENDIENTE
CR = CORTICO-RESISTENTE
BR = BUENA RESPUESTA

VI. DISCUSION

Existen en la literatura médica varios reportes de series de pacientes con Síndrome de Evans (tabla 4). La serie más grande corresponde a la de Pegels (9), y a la de Murray (4) de la Clínica Mayo, con 24 y 25 pacientes respectivamente, bajo ese contexto nuestro trabajo presenta un número considerable de pacientes (28 pacientes).

TABLA 4 SINDROME DE EVANS

Series reportadas

Autor	Año	No	Edad	SM	SF
Murray	1962	6	56	2	4
Pegels	1982	24	-	-	-
Evans	1951	8	40	5	3
Evans	1949	5	-	-	-
Panzer	1986	9	-	-	-
Crosby	1957	17	-	-	-
Algood	1967	6	47	2	6
HGM	1991	28	24.5	22	6

En lo que respecta a las variables descriptivas como sexo y edad, observamos un franco predominio del SE en mujeres jóvenes, lo cual va de acuerdo con lo descrito en

las entidades por separado que integran el SE (PTA y AHA) así como muchas otras enfermedades autoinmunes en general (LES, AR, Tiroiditis, Graves, etc.) en las que se han implicado factores hormonales en su patogenia (23).

La frecuencia de SE en pacientes con AHA oscila entre el 6.2% y el 27.5% (2,3 y 4), en nuestro estudio la frecuencia fué un poco mayor (37.4%), sin embargo se describe que en pacientes pediátricos la frecuencia es mayor siendo de hasta un 70% (22,26 y 47). La frecuencia de SE en pacientes con PTA también fué discretamente mayor que lo reportado previamente (12,5 VS 8.8%) (22). La diferencia en cuanto a la frecuencia relativa de SE con respecto a PTA y AHA se debe a una mayor incidencia de PTA en la población en general; 223 casos de PTA contra 75 casos de AHA en los 10 años de revisión. Nuestros resultados no difieren de los ya descritos.

Al final del estudio y probablemente uno de los hallazgos más importantes es el haber englobado a los 28 pacientes en cuatro diagnósticos finales (gráfica 5): Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Primario (SAAF), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Lupus Eritematoso Sistémico asociado a Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos (LES+SAAF) y Síndrome de Evans cuando no se demostraba alguna enfermedad de fondo. Esta última entidad se encontró en 17 pacientes (60%) no excluyendo la posibilidad de que algunos de estos pacientes evolucionen hacia una enfermedad de fondo más generalizada, de tal modo que la asociación de dos fenómenos hematológicos de origen autoinmune representen una forma intermedia de las enfermedades órgano-inespecíficas y

órgano-específicas, de ahí que algunos autores hayan publicado un caso de SE en la que el estudio histopatológico del bazo demostrara hallazgos compatibles con LES y le hayan denominado "Lupus frustrado" (47). Lo anterior nos obliga a un seguimiento riguroso de las manifestaciones clínicas y cambios serológicos que pudiesen cambiar el diagnóstico final y por ende el tratamiento y lo que es más importante aún; el factor pronóstico.

El segundo lugar en frecuencia lo constituyó el Síndrome de Anticuerpos Antifosfolípidos Primario (25%), ésta es una entidad relativamente nueva en la que aparte de las citopenias del SE se presentan fenómenos vasculares y neurológicos que le dan un carácter polisistémico a la entidad (tabla 3) y que cada vez incluye más disciplinas médicas para su adecuada caracterización (Neurología, Cardiología, Gineco-obstetricia, etc.).

El tercero y cuarto lugar en frecuencia correspondió a pacientes con LES o LES más SAAF en igual proporción (7.1%), lo cual no es sorprendente si tomamos en cuenta que las citopenias representan criterios propuestos por la ARA para el diagnóstico de LES (51), reportándose hasta en 73% cuando se trata de PTA y en un 8% para AHA (48). Asimismo se sabe actualmente que ha cambiado el concepto de que estas manifestaciones representan un buen pronóstico para la enfermedad, en el artículo publicado por Reveille se menciona lo contrario en base al estudio de una gran serie de pacientes (49).

Refiriéndose a otras variables tomadas en cuenta en el estudio, la forma de presentación en la mayoría de los casos fué simultánea para las dos citopenias (53.5%), no encontrando correlación para respuesta al tratamiento, evolución o complicaciones ulteriores.

El tiempo prediagnóstico y el tiempo de seguimiento fueron muy variables, con desviaciones estándar muy amplias, lo cual muy probablemente se deba al tipo de población que se atiende en el Hospital General de México, es decir una población abierta y socialmente desprotegida con muy poco apego terapéutico.

Dentro de los hallazgos encontrados en la biometría hemática es de llamar la atención la presencia de reticulocitopenia en tres pacientes; se ha descrito que la reticulocitopenia implica un fenómeno autoinmune más agresivo que atañe no nada más a la destrucción periférica de eritrocitos sino a la participación de la médula ósea como órgano blanco (49), lo cual representaría un factor pronóstico negativo; la mala respuesta al tratamiento tan sólo se presentó en dos de los dos pacientes, por lo que no se puede concluir nada al respecto.

La granulocitopenia también se ha descrito como parte del fenómeno autoinmune (50), en nuestro estudio cinco pacientes presentaron leucopenia, ninguno de ellos respondió en forma adecuada a esteroides, y aunque éste resultado no tuvo significancia estadística, es lógico pensar que mientras más líneas celulares estén involucradas en la enfermedad, el pronóstico será más sombrío. Se hace necesario el buscar alguna técnica disponible

para la detección de anticuerpos antigranulocito y practicarla rutinariamente en éste tipo de pacientes.

Los estudios inmunológicos son de suma importancia para este tipo de pacientes, en nuestro caso, inicialmente se intento caracterizar la participación autoinmune de las citopenias, en la mayoría de los pacientes que se manifestaron inicialmente como AHA se les practicó la prueba de Coombs directa, estudio sencillo con gran valor diagnóstico pero que fué necesario complementar con la búsqueda de la especificidad y naturaleza del anticuerpo involucrado, la mayor parte de los casos de una IgG y la especificidad dirigida contra antígenos del sistema RhHr como está reportado en la literatura.

La presencia de anemia , hiperbilirrubinemia, y reticulocitosis no establecen el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, ésta última característica implica la búsqueda de autoanticuerpos contra el eritrocito aún cuando la anemia no se halla manifestado , ya que se encontró que algunos de los pacientes estudiados en este trabajo, presentaban anticuerpos antieritrocito sin los criterios de hemólisis convencionales ("anticuerpos silenciosos"). En lo que respecta al estudio de la PTA también es necesario la determinación de anticuerpos antiplaqueta, en nuestro trabajo ésta investigación no se practicó en forma rutinaria por carecer del implemento necesario para desarrollar el examen, y tan sólo se determinó en el 30% de los pacientes, el diagnóstico, por lo tanto se fundamentó en otros criterios además de los anticuerpos. La sospecha de autoinmunidad requiere de un perfil inmunológico que incluya

el estudio de algunas fracciones de complemento y otro tipo de anticuerpos característicos de otras enfermedades autoinmunes: anticuerpos antinucleares, antiDNA de doble cadena, factor reumatoide, células LE y otro tipo de marcadores que en nuestro estudio se correlacionaron con la presencia de alguna otra enfermedad de fondo como LES. En este sentido podemos concluir que a todos los pacientes en quienes se estudia el diagnóstico de PTA y (o) AHA se les debe practicar Coombs directo, búsqueda de naturaleza y especificidad del anticuerpo, anticuerpos antiplaqueta, anticuerpos antinucleares, antiDNA de doble cadena, células LE, CH50, C3, C4, entre otros. Finalmente en ausencia de anemia o hemólisis el buscar sistemáticamente anticuerpos antieritrocito o antiplaqueta es una condición absolutamente indispensable.

La evidencia de la asociación del SE con la nueva entidad denominada SAAF determina una nueva orientación al estudio inmunológico de éstos pacientes, ya que es necesario la determinación de VDRL, pruebas de coagulación completas, determinación de anticuerpos anticardiolipina por RIA o por ELISA, así como la de un estudio clínico exhaustivo para la búsqueda de la gran variedad de manifestaciones que acompañan a este síndrome. El presente trabajo muestra que los pacientes que tenían este tipo de anticuerpos, detectado por alguna de las tres pruebas disponibles, se correlacionaban con una mayor frecuencia de recaídas y esto puede conferirle un factor pronóstico. Casi la mitad de los pacientes presentaban éste anticuerpo aunque de estos tan solo el 30% correspondió a diagnósticos de SAAF o LES+SAAF.

El tratamiento de estos pacientes al igual que las entidades que lo conforman implica el uso de fármacos inmunosupresores, de primera intención; esteroides, aunque la respuesta a este fármaco no fué del todo satisfactoria ya que tan sólo 5 pacientes de los 28 estudiados tuvieron buena respuesta lo cual equivale al 18.5% comparada con la respuesta en PTA que alcanza hasta un 44% o con la respuesta en AHA con un 80% de buena respuesta (16). El siguiente paso terapéutico en la mayoría de los pacientes fué el uso de esplenectomia con un 53% de buena respuesta en comparación con un 75% reportado en algunas series de pacientes con PTA y AHA. Asimismo algunos de los pacientes se manejaron con otro tipo de drogas inmunosupresoras como ciclofosfamida o azathioprina, obteniendo una buena respuesta de hasta el 63% de los once pacientes sometidos a dichos procedimientos. Lo anterior nos habla de que este grupo de pacientes presenta una tendencia a ser más refractarios al tratamiento convencional por lo que pudiese intentar ser más agresivos en su manejo.

VII. CONCLUSIONES

1.- Existe una mayor incidencia PTA con respecto a AHA en la población atendida en el Hospital General de México, S.S.

2.- La frecuencia relativa de SE fué mayor en pacientes con AHA.

3.- El SE se presentó principalmente en pacientes jóvenes del sexo femenino.

4.- El SE se asoció a: Síndrome de Anticuerpos antifosfolipidos primario, Lupus eritematoso sistémico, y a Lupus eritematoso sistémico más síndrome de anticuerpos antifosfolipidos.

5.- En la mayor parte de las veces las citopenias se presentaron en forma simultánea.

6.- El SE se asoció en ocasiones a leucopenia notando cierta tendencia a la resistencia al tratamiento con esteroides.

7.- La prueba de Coombs directa no basta para caracterizar las anemias hemolíticas autoinmunes, siendo necesario la búsqueda de la naturaleza y especificidad de anticuerpos antieritrocitos aún en pacientes con poca evidencia de hemolisis.

8.- Se debe realizar un perfil inmunológico completo a pacientes con citopenias de origen autoinmune, y sobre todo la búsqueda de anticuerpos antifosfolípidos por alguno de los métodos disponibles en clínica.

9.- La presencia de anticuerpos antifosfolípidos asociado a al SE pudiese representar un factor de riesgo para la incidencia de recaídas de alguna de las citopenias involucradas.

10.-El SE con dos citopenias de origen autoinmune puede representar un estadio intermedio que eventualmente evoluciona a una entidad autoinmune polisistémica, de ahí la importancia de un seguimiento riguroso para la detección oportuna de manifestaciones clínicas y serológicas que indiquen que la enfermedad ha virado y requiere de tratamiento mas agresivo.

11.-El tratamiento convencional que se utiliza para la PTA y la AHA en forma aislada se puede utilizar en el SE, sin embargo existen terapias alternativas como lo es el uso de ácido acetil salicilico a dosis bajas, y anticoagulación cuando los fenómenos trombóticos dominan el cuadro clínico. El SE por si mismo tiende a la refractariedad.

VIII. Anexo 1

VARIABLES INVESTIGADAS EN CADA PACIENTE:

- 1.- Fecha en que se inicia el estudio de cada paciente
- 2.- Nombre
- 3.- Edad en años
- 4.- Tiempo prediagnóstico: lapso de tiempo entre la aparición de las manifestaciones clínicas y su estudio en semanas, se reporta en semanas.
- 5.- Anemia en grados, dependiendo de los gramos de hemoglobina o manifestaciones de hipoxia. leve de 10 a 12 g de Hb, moderada de 8 a 10 g de Hb, y grave cuando era menos de 8 g
- 6.- Hemorragia
- 7.- Sitio de la hemorragia
- 8.- Hepatomegalia : tomando en cuenta la área hepática total
- 9.- Esplenomegalia: longitud del polo esplénico en centímetros
- 10.- Trombosis venosa: clínica y (o) con estudios de gabinete.
- 11.- Oclusión arterial: clínica y (o) con estudios de gabinete
- 12.- Pérdida fetal recurrente : más del 50% de todos los productos o aborto de repetición.
- 13.- Mielitis transversa.
- 14.- Hipertensión arterial pulmonar: por gabinete o hemodinamia.
- 15.- Livedo reticularis
- 16.- Migraña: clásica, común o compleja
- 17.- Corea

- 18.-Hemoglobina en gr/dl
- 19.-Hematocrito en %
- 20.-Velocidad de sedimentación globular en mm/hr
- 21.-Volumen corpuscular medio en pg/dl
- 22.-Concentración de hemoglobina corpuscular media en pg/dl
- 23.-Reticulocitos en %
- 24.-Fórmula corregida de reticulocitos en %
- 25.-Leucocitos en $1 \times 10^9/l$
- 26.-Neutrofilos en $1 \times 10^9/l$
- 27.-Linfocitos en $1 \times 10^9/l$
- 28.-Monocitos en $1 \times 10^9/l$
- 29.-Eosinofilos en $1 \times 10^9/l$
- 30.-Basófilos en $1 \times 10^9/l$
- 31.-PLaquetas en $1 \times 10^9/l$
- 32.-Bilirrubinas totales en mg%
- 33.-Bilirrubina indirecta en mg%
- 34.-Bilirrubina directa en mg%
- 35.-Deshidrogenasa láctica en U por ml
- 36.-Bilirrubinuria
- 37.-Hemoglobinuria

- 38.-Proteinuria
- 39.-Coombs directo : positivo o negativo
- 40.-Coombs directo a 4 grados centigrados y la dilución
- 41.-Coombs directo a 22 grados centigrados y la dilución
- 42.-Coombs directo a 37 grados centigrados y la dilución
- 43.-Grupo sanguineo ABO
- 44.-Rh (D): positivo o negativo
- 45.-Naturaleza del anticuerpo antieritrocito: IgG,IgM,IgA,C3,C4.
- 46.-Especificidad del anticuerpo antieritrocito
- 47.-Anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia
- 48.-Título de anticuerpos antinucleares
- 49.-Patrón de anticuerpos antinucleares
- 50.-Anti DNA de doble cadena por radioinmunoensayo en %
- 51.-Factor reumatoide por la prueba de latex
- 52.-Título de factor reumatoide
- 53.-Células LE
- 54.-Complemento hemolítico total
- 55.-C3
- 56.-C4
- 57.-VDRL
- 58.-Título de VDRL

- 59.-Anticuerpos anticardiolipina
- 60.-Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgG
- 61.-Anticuerpos anticardiolipina isotipo IgM
- 62.-Anticuerpos antiplaqueta
- 63.-Tiempo parcial de tromboplastina
- 64.-Tiempo de protrombina
- 65.-Tiempo de trombina
- 66.-Aspirado de médula ósea
- 67.-Diagnósticos asociados
- 68.-Pacientes con forma de presentación como PTA
- 69.-Pacientes con forma de presentación como AHA
- 70.-Pacientes con forma de presentación simultánea
- 71.-Tiempo de seguimiento en semanas
- 72.-Número de recaídas
- 73.-Número de recaídas como PTA
- 74.-Número de recaídas como AHA
- 75.-Número de recaídas como PTA y AHA simultáneamente
- 76.-Pacientes bajo tratamiento esteroideo
- 77.-Respuesta al tratamiento esteroideo: remisión completa falta de respuesta,corticoide-dependiente, corticoide-resistente.
- 78.-Pacientes bajo tratamiento con esplenectomía

- 79.-Respuesta al tratamiento con esplenectomia: remisión completa, falta de respuesta, remisión parcial.
- 80.-Pacientes bajo tratamiento inmunosupresor
- 81.-Respuesta al tratamiento inmunosupresor: remisión completa, remisión parcial o falta de respuesta.
- 82.-Pacientes tratados con ciclofosfamida
- 83.-Pacientes tratados con azathioprina
- 84.-Pacientes tratados con danazol
- 85.-Pacientes tratados con ácido acetil salicílico
- 86.-Pacientes tratados con inmunoglobulinas
- 87.-Pacientes tratados con heparina
- 88.-Pacientes tratados con acenocumarina
- 89.-Otro tipo de tratamiento
- 90.-Pacientes tratados con transfusión de plaquetas
- 91.-Pacientes tratados con transfusión de paquete globular
- 92.-Pacientes que permanecen activos hasta la fecha del cierre del estudio
- 93.-Pacientes dados de alta
- 94.-Pacientes sometidos a biopsia de piel con microscopia de luz
- 95.-Pacientes sometidos a biopsia de piel por inmunofluorescencia
- 96.-Pacientes con afectación renal

IX. ANEXO 2

CRITERIOS PARA LA CLASIFICACION DE LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO (1982) (52)

- 1.- Eritema malar: eritema fijo, plano o elevado, sobre eminencias malares, con tendencia a respetar pliegues nasogenianos.
- 2.- Eritema discoide: placas eritematosas levantadas con descamación queratósica adherente y taponamiento folicular; en las lesiones más antiguas puede haber cicatrización atrófica.
- 3.- Fotosensibilidad: Erupción cutánea a consecuencia de una reacción poco común a la luz solar, de acuerdo con la historia del paciente o la observación de un médico.
- 4.- Ulceras orales: ulceración oral o nasogeniana, habitualmente indolora, observada por un médico.
- 5.- Artritis: artritis no erosiva que afecte a dos o más articulaciones periféricas, caracterizada por dolor, inflamación o derrame.
- 6.- Serositis: a) Pleuritis.- historia convincente de dolor pleurítico o frote pleural escuchado por un médico, o evidencia de derrame pleural b) Pericarditis.- documentada por ECG o un frote o evidencia de derrame pericárdico.
- 7.- Alteración renal: a) proteinuria persistente de más de 0.5 gramos al día o mayor de 3+ si no se hace la cuantificación b) Cilindros celulares, pueden ser de eritrocitos, de hemoglobina, granulosa, tubulares o mixtos.
- 8.- Alteración neurológica: a) Convulsiones.- en ausencia de medicamentos ofensivos o alteraciones metabólicas conocidas, por ejemplo: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico. b) Psicosis.- en ausencia de medicamentos ofensivos o alteraciones metabólicas conocidas, por ejemplo: uremia, cetoacidosis o desequilibrio hidroelectrolítico.
- 9.- Alteración hematológica: a) Anemia hemolítica.- con reticulocitosis b) Leucopenia.- menor de $4000/mm^3$ en dos o más determinaciones c) Linfopenia.- menor de $1500/mm^3$ en dos o más determinaciones d) Trombocitopenia.- menor de $100000/mm^3$ en ausencia de medicamentos ofensivos.

10.- Alteración inmunológica: a) Preparación de células LE positiva b) Anti-DNA.- anticuerpo contra ADN nativo a títulos anormales c) Anti-Sm: presencia de anticuerpo contra el antígeno nuclear Sm d) Prueba serológica falsa positiva para sífilis, que haya sido positiva por lo menos durante 6 meses y confirmada (como falsa) por inmovilización del *Treponema pallidum* o prueba fluorescente de absorción de anticuerpos del *Treponema*.

11.- Anticuerpos antinucleares: Un título anormal de anticuerpos antinucleares por inmunofluorescencia o un ensayo equivalente en algún momento y en ausencia de medicamentos que se pueden asociar con el síndrome de "lupus inducido por medicamentos".

X. ANEXO 3

MANIFESTACIONES CLINICAS ASOCIADAS AL SINDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLIPIDO (39)

A) Oclusión arterial

- 1.- Gangrena de extremidades
- 2.- Enfermedad vascular cerebral
- 3.- Infarto al miocardio
- 4.- Infarto a otras vísceras
- 5.- Oclusión aórtica

B) Oclusión venosa

- 1.- Periférica
- 2.- Visceral (Budd-Chiari,portal,etc)

C) Pérdida fetal recurrente

D) Trombocitopenia

E) Hemólisis Coombs (+)

F) Livedo reticularis

G) Alteraciones neurológicas

- 1.- Corea
- 2.- Síndromes similar a esclerosis múltiple
- 3.- Isquemia cerebral transitoria
- 4.- Migraña
- 5.- Mielitis transversa

H) Enfermedad valvular cardíaca

I) Oclusión arterial multisistémica súbita

XI. Bibliografía.*

- 1.- Fisher J.A. The Cryptogenic acquired haemolytic anaemias. *Q J Med* 1947;64:245-62.
- 2.- Evans R. S. and Duane R.T. Acquired hemolytic anemia. The relation of erythrocyte antibody production to activity of the disease. The significance of thrombocytopenia and leukopenia. *Blood* 1949;4:1196-213.
- 3.- Evans R.S. et al. Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch Intern Med* 1951;87:48-65.
- 4.- Murray S. et al. Acquired hemolytic anemia and associate thrombocytopenic purpura: with special reference to Evans' Syndrome. *Staff Mett Mayo Clin* 1962;37:122-8.
- 5.- Harris J.McLellan D. and Owen G. Haemolytic anaemia following thrombocytopenia purpura. *Br Med J* 1958;1:624-5.
- 6.- Kayser W. et al. Complement fixing platelet autoantibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol* 1981;11:213-9.
- 7.- Gamboa D. et al. Síndrome de Evans, presentación de un caso en neonato. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1984;41:682-4.
- 8.- Muñoz A. y Madero L. Síndrome de Evans y pancitopenia inmunológica de la infancia. *Sangre* 1988;33:383-6.
- 9.- Pegels J. et al. The Evans' Syndrome characterization of responsible autoantibodies. *Br J Haematol* 1982;51:445-50.
- 10.-Paaske O. et al. Evans' Syndrome in IgA deficiency. *Scand J Haematol* 1982;29:265-70.
- 11.-Cuesta B. et al. Evans' syndrome, chronic hepatitis and focal glomerulonephritis in IgA deficiency. *Acta Haematol* 1971;75: 1-5.
- 12.-Delezé M. et al. Ocurrence of both hemolytic anemia and thrombocytopenic purpura (Evans' syndrome) in systemic lupus erythematosus. Relationship antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15: 611-5.
- 13.-Doll D. et al. Evans' syndrome associated with microcystic adenoma of the pancreas. *Cancer* 1987;59:1366-8.

- 14.-Conti L. et al. Evans' syndrome in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta haematol* 1985;73:210-11.
- 15.-Lippman S. et al. Evans' Syndrome as a presenting manifestation of atypical paroxysmal cold hemoglobinuria. *Am J Med* 1987;82:1065-72.
- 16.-Janal J: Immuno-hemolytic anemias. En: *Blood. Textbook of Hematology*, 1st. Edition Boston, Little Brown Co. 1987, p.p. 281-309.
- 17.-Petz L. and Garratty G. *Acquired immune hemolytic anemias*. Edimburgh, Churchill Livingstone 1980, p.p. 1-238.
- 18.-Karparkin S: Immunological platelet disorders. En Santer M. et al: *Immunological diseases*, Boston, Little Brown Co 1988, p.p. 1631-62.
- 19.-Godeau B. and Bierling P. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with ascorbate. *Br J Haematol* 1990;2: 289-90.
- 20.-Crosby W. and Rappaport H. Autoimmune hemolytic anemia. I. Analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases. *Blood* 1957;12: 45-55.
- 21.-Allgood W. Idiopathic acquired hemolytic anemia. A review of forty-seven cases treated from 1955 through 1965. *Am J Med* 1967;43: 254-73.
- 22.-Pui Ch. et al. Evans' syndrome in childhood. *J Pediatr* 1980;5:754-8.
- 23.-Theofilopoulos A. Autoinmunidad. En: Fudenberg H. et al. *Inmunologia Básica y Clínica*. El Manual Moderno, México, 1983, pag. 161-95.
- 24.-Lippman S. et al. Genetic factors predisposing to autoimmune diseases. Autoimmune hemolytic anemia, Chronic thrombocytopenic purpura and Systemic Lupus Eritematosus. *Am J Med* 1982;73: 827-40.
- 25.-Wendell R : Immune thrombocytopenia and granulocytopenia. En: Petersdorf R et al: *Update 11 Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York, McGraw Hill Co.1982 p.p.75-89
- 26.-Wang W. Evans Syndrome in Childhood: Pathophysiology, Clinical course, and treatment. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1988;4:330-8.

- 27.-Ivey K. et al. Scleroderma associated with thrombocytopenia and Coombs positive hemolytic anemia. *Am J Med* 1971;51:815-7.
- 28.-Branchøg I. et al. Association of hyperthyroidism with idiopathic thrombocytopenic purpura and haemolytic anaemia. *Acta Med Scand* 1979;205:125-31.
- 29.-Loughran T. et al. Leukemia of large granular lymphocytes: association with clonal chromosoma abnormalities and autoimmune neutropenia, thrombocytopenia, and hemolytic anemia. *Ann Intern Med* 1985;102:169-75.
- 30.-Ashby G. Cartilage hair hypoplasia with thrombocytopenic purpura, autoimmune haemolytic anaemia and cell-mediated immunodeficiency. *J R Soc Med* 1986;79:113-4.
- 31.-Salvioli J. et al. Coagulación intravascular diseminada y anemia hemolítica. *Rev Clin Esp* 1973;3:303-8.
- 32.-Fagiolo E. Thrombotic thrombocytopenic purpura with autoimmune pancytopenia. *Acta Haematol* 1974;52:356-61.
- 33.-Ganly P. et al. Auto-anti-Jka in Evans' syndrome with negative direct antiglobulin test. *Br J Haematol* 1988;69:537-9.
- 34.-Hazeltine M. et al. Antiphospholipid antibodies in Systemic lupus erithematosus: evidence of an association with positive Coombs' and hypocomplementemia. *J Rheumatol* 1989;15:80-6.
- 35.-Cervera R. y Font J. Anticuerpos antifosfolipidos (Cuales y cuando?). *Rev Clin Esp* 1989;185:279-81.
- 36.-Harris E. N. et al. Crossreactivity of antiphospholipid antibodies. *J Clin Lab Immunol* 1985;16:1-6.
- 37.-Alarcón S.D. Pathogenetic potential of antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1988;15:890-3.
- 38.-Levine S. and Welch M. The spectrum of neurologic disease associated with antiphospholipid antibodies. *Arch Neurol* 1987;44:876-83.
- 39.-Asherson R.A. A "Primary" antiphospholipid Syndrome ?. *J Rheumatol* 1988;15:1742-6.

- 40.-Hughes G. Harris N. and Azzudin G. The anticardiolipin syndrome. *J Rheumatol* 1986;13:486-9.
- 41.-Harris N. et al. Anticardiolipin antibodies in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 1985;59:231-4.
- 42.-Deleze M. et al. Hemocytopenia in Systemic lupus erythematosus. Relationship to antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol* 1989;16:926-30.
- 43.-Patten E. and Reuter F. Evans' Syndrome: possible benefit from plasma exchange. *Transfusion* 1980;20:589-93.
- 44.-Nuss R. and Wang W. Intravenous gammaglobulin for thrombocytopenia in children with Evans syndrome. *Am J Pediatr Haematol Oncol* 1987;9:164-7.
- 45.-Hideaki D. et al. High-dose intravenous intact IgG infusion in refractory autoimmune hemolytic anemia (Evans syndrome). *J Pediatr* 1985;107:744-6.
- 46.-Miller B. and Schultz D. Autoimmune pancytopenia of childhood associated with multisystem disease manifestations. *J Pediatr* 1983;103:877-81.
- 47.-Reveille J. Bartolucci A. Alarcón G. Prognosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1990;33: 37-48.
- 48.-Pistiner M. et al. Lupus Erythematosus in the 1980s; a survey of 570 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 1991;21:55-64.
- 49.-Crosby W.H. and Rappaport H. Reticulocytopenia in autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 1956;11:929-36.
- 50.-Daneshbod S.G. Immune pancytopenia. *Br J Haematol* 1979;43:7-14.
- 51.-Tan E. et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Reum* 1982;25: 1271-7.
- 52.-Alarcón D. et al. Preliminary classification criteria for the Antiphospholipid Syndrome within Systemic Lupus Erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 1992;5:275-86.
- ‡En las referencias 1,5,9,10,11,14,23,28,30,32,33 y 50, los términos "Haemolitic, Haematol, Anaemia" fueron transcritos textualmente.