



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE  
MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES  
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"



## TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLITICA INMUNE PRIMARIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS

TESIS

DE POSGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN HEMATOLOGIA**

PRESENTA:

**DRA. LILIANA MOJICA BALCERAS**

ASESOR DE TESIS:

**DRA. SANTA MARICELA ORTIZ ZEPEDA**

MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

CIUDAD DE MEXICO, DICIEMBRE 2016

NUM. REGISTRO: 568.2016



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## FIRMAS DE AUTORIZACION

---

**DRA. AURA ARGENTINA ERAZO VALLE SOLIS**  
JEFE DE LA UNIDAD DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

---

**DRA. MARTHA ALVARADO IBARRA**  
JEFE DEL SERVICIO DE HEMATOLOGIA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSGRADO HEMATOLOGIA UNAM

---

**DRA. SANTA MARICELA ORTIZ ZEPEDA**  
ASESOR DE TESIS

*“Un sueño escrito en un papel con una fecha, se convierte en un objetivo;  
Un objetivo detallado en pequeños pasos, se convierte en un plan;  
Un plan sustentado con acciones, convierte tus sueños en realidad.”*

## DEDICATORIA

A mis padres, Ubaldo y Gregoria, por todo ese amor y paciencia incondicional que me han regalado a lo largo de estos casi 12 años de estar lejos de casa, con la única recompensa de ver realizado mi sueño, este sueño de ser médico; gracias por enseñarme y demostrarme que con voluntad y sacrificio todo es posible, no pude tener mejor ejemplo que el de ustedes.

A mis hermanos Virginia, Juan, Rilma y Nelcy por darme el aliento necesario durante este largo trayecto y sobre todo por la paciencia con mis llamadas de urgencia, gracias por eso.

A mi familia adoptiva en México, tía Pera, tío Yeyo y toda esa familia maravillosa, por acogerme en su casa como una más de los suyos.

A la Dra. Ortiz, por ser mi guía y mentora para esta tesis; a la Dra. Alvarado por todo su apoyo y tiempo que me brindo para concluir este trabajo. A todos los doctores del Servicio de Hematología por sus enseñanzas y consejos; a mis compañeros por hacer de estos 3 años de la residencia un camino de aprendizaje, tanto en lo personal como profesional, gracias a aquellos que me brindaron su amistad por sobre todo.

Pero ante todo, gracias a Dios por guiarme y hacer posible este sueño, por abrir las puertas adecuadas, poner a las personas indicadas en mi camino y disponer de los medios necesarios para llegar a la meta...“los tiempos de Dios son perfectos”.

## INDICE

|                            | Página |
|----------------------------|--------|
| 1. RESUMEN (Abstract)..... | 6      |
| 2. INTRODUCCION.....       | 8      |
| 3. ANTECEDENTES.....       | 10     |
| 4. OBJETIVOS.....          | 14     |
| 5. MATERIAL Y METODO.....  | 15     |
| 6. RESULTADOS.....         | 17     |
| 7. DISCUSION.....          | 21     |
| 8. CONCLUSION.....         | 23     |
| 9. BIBLIOGRAFIA.....       | 24     |
| 10. ANEXOS.....            | 26     |

# TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLITICA INMUNE PRIMARIA: EXPERIENCIA DE 20 AÑOS

## 1. RESUMEN

**Antecedentes:** La Anemia Hemolítica Inmune Primaria (AHIP) es un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la destrucción de los eritrocitos mediada por autoanticuerpos. Los esteroides son considerados el tratamiento de primera línea. Sin embargo las terapias en segunda línea no están bien definidas.

**Objetivo:** Conocer las tasas de respuesta al tratamiento en primera línea de Anemia Hemolítica Inmune Primaria en el Servicio de Hematología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”. Como objetivo secundario conocer las tasas de respuesta a la esplenectomía y otras líneas de tratamiento de segunda línea.

**Material y métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, unicéntrico, de los pacientes diagnosticados y tratados con Anemia Hemolítica Inmune Primaria entre 1996 y 2015 de acuerdo al Manual de Procedimientos vigente propio del Servicio de Hematología.

**Resultados:** Se analizaron 29 pacientes, 19 mujeres y 10 hombres. La media de edad fue de 37 años (16-68). Con el tratamiento en primera línea (esteroides) se obtuvieron respuestas globales en el 86% (n=25), con respuesta completa (RC) en el 79% (n=23), respuesta parcial (RP) en el 7% (n=2) y falla en el 14% (n=4). Una primera recaída se presentó en el 72% (n=18). El tratamiento en segunda línea, las respuestas globales entre esplenectomía, esteroides, rituximab y azatioprina fueron similares, sin embargo la tasa de respuesta completa con rituximab fue del 100%, esplenectomía 89%, esteroides 87% y solo el 50% con azatioprina.

**Conclusión:** La tasa de respuesta a los esteroides en primera línea es equiparable a los resultados reportados a nivel internacional, con un perfil de seguridad aceptable. En cuanto a la segunda línea de tratamiento la esplenectomía sigue considerándose la mejor opción terapéutica, documentándose las mejores tasas de respuesta comparados a otros tratamientos ofrecidos en este centro médico.

*Palabras clave: Anemia Hemolítica, autoanticuerpos, inmune, Coombs, hemólisis.*

## ABSTRACT

Primary autoimmune hemolytic anemia (PAHA) is a heterogeneous group of disorders characterized for the destruction of erythrocytes due to autoantibodies. Steroids are considered first line therapy. Even though second line therapy is not well defined.

**Objective:** To know the rates of response of first line therapy in primary autoimmune hemolytic anemia in the Department of Hematology from Centro Medico Nacional "20 de Noviembre". The secondary objective was to know the rates of response of splenectomy and other therapies used as second line.

**Materials and Methods:** A study retrospective, retrolective, longitudinal, descriptive, observational, monocentric was realized in patients diagnosed and treated with primary autoimmune hemolytic anemia between 1996 and 2015 according to the manual of procedures effective in the Department of Hematology.

**Results:** 29 patients were analyzed, 19 women and 10 men. The median age was 37 years (16-68). In first line treatment (steroids) global responses were attained in 86% (n=25), with complete response (CR) in 79% (n=23), partial response (PR) in 7% (n=2) and failure in 14% (n=4). A first relapse was present in 72% (n=18%). In second line treatment, global responses between splenectomy, steroids, rituximab and azathioprine were similar. Nevertheless the complete response with rituximab was 100%, splenectomy 89%, steroids 87% and only 50% with azathioprine.

**Conclusion:** The rate of response to steroids in first line is as good as the results reported at international level, with an acceptable security profile. So far as second line therapy, splenectomy is still considered as the best therapeutic option with the best rates documented compared to other treatments offered in this medical center.

## 2. INTRODUCCIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHI) es un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por la destrucción de los glóbulos rojos, el cual está mediado por la presencia de autoanticuerpos.

Este grupo de enfermedades es relativamente rara, que afecta aproximadamente a 1-3/ 100.000 personas al año.<sup>1</sup> En México en el año 2010 se calculaba un estimado de 1311 casos/año.<sup>2</sup> La AHI está principalmente limitada a los adultos. Los niños a menudo desarrollan una enfermedad más autolimitada y generalmente se precipita por una enfermedad viral. La mayoría de los casos tiene una causa desconocida y son consideradas idiopáticas o primarias. Si bien no hay edad o predisposición familiar, existen asociaciones conocidas que incluyen enfermedades malignas linfoproliferativas, drogas e infecciones, principalmente virales, siendo consideradas estas AHI secundarias.<sup>1</sup> Etiológicamente se puede clasificar en primaria (idiopática) o secundaria. Las AHI son entidades de naturaleza adquirida, causadas por mecanismos inmunes, ya que la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo. Los mecanismos fisiopatológicos de la destrucción en sí son diferentes dependiendo del anticuerpo (Ac) o inmunoglobulina (Ig) implicada, que puede ser IgM o IgG, menos frecuente IgA, causando hemólisis, intra o extravascular, respectivamente.

El reconocimiento de las formas más comunes de AHI se dio gracias al desarrollo de la prueba de Coombs en 1945.<sup>3,4</sup> En la AHI el paciente produce anticuerpos (autoanticuerpos) dirigidos contra antígenos eritrocitarios; cuando el anticuerpo se une a su respectivo antígeno se forma un complejo inmune y se desencadena la cascada del complemento. El complemento se activa hasta C9 o C3 dependiendo de la clase de anticuerpo involucrado, por lo que la hemólisis puede ser intravascular dando como resultado la liberación de hemoglobina en el torrente sanguíneo, o extravascular, por atrapamiento de los eritrocitos en el sistema reticuloendotelial.<sup>5,6</sup>

En las AHI los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra todo un sistema de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, por lo que se clasifican en anemia hemolítica por anticuerpos calientes (AHIC), anticuerpos fríos (AHIF) y mixtos. Estos anticuerpos se pueden clasificar por isotipo (IgG, IgM o IgA) y por la temperatura a la cual reaccionan con el máximo antígeno en la célula roja: caliente en caso de que la temperatura a la que reacciona es igual o mayor a 37°C, frío si esa temperatura de reacción es menor a 37°C. Gran parte de la fisiopatología y muchas manifestaciones clínicas son determinados por estas características.<sup>5</sup>

Se definen 2 entidades clínicas debido a anticuerpos fríos: enfermedad por crioaglutininas es causada por IgM y hemoglobinuria paroxística por frío es IgG.<sup>7</sup> El grado de hemólisis depende de las características del anticuerpo unido (Ejem. cantidad, especificidad, amplitud térmica, la capacidad de fijar el complemento, capacidad de unirse a macrófagos), así como el antígeno diana (densidad, expresión, la edad del paciente).<sup>8</sup> Clínicamente considerando la velocidad de instalación, en la hemólisis aguda podemos encontrar fiebre, ictericia, taquicardia, palpitations, fatiga, disnea y lipotimia. En la hemólisis crónica la sintomatología puede ser tan leve y pasar inadvertida para el paciente, pero podemos encontrar como datos sobresalientes ictericia leve y

esplenomegalia cuando el mecanismo es hemólisis extravascular. Los pacientes con AHIf y mixta también presentan acrocianosis durante las exacerbaciones.<sup>9</sup>

Dos criterios deben cumplirse para el diagnóstico de AHI: evidencia serológica de un autoanticuerpo y clínica o evidencia de laboratorio de datos de hemólisis. La evidencia serológica de un autoanticuerpo es proporcionado por una prueba de coombs positiva, lo que indica que hay in vivo IgG y C3d unido al eritrocito. Los autoanticuerpos IgM generalmente se desprenden de la superficie eritrocitaria in vivo, por lo que no se detectan directamente en el coombs y no están presentes en el eluido.<sup>4</sup> El diagnóstico de la AHI en ocasiones suele ser sencillo y hecho en base de los siguientes hallazgos de laboratorio: anemia normocítica o macrocítica, reticulocitosis, niveles bajos de haptoglobina en suero, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), incremento sérico de bilirrubina indirecta, y una prueba de coombs positiva con un anticuerpo de amplio espectro contra la inmunoglobulina y el complemento. Cuando los glóbulos rojos están recubiertas con IgG o IgG + C3d, el anticuerpo es generalmente un anticuerpo caliente. Cuando los glóbulos rojos están recubiertos con C3d solamente, el anticuerpo es a menudo, pero no siempre, un anticuerpo frío. Para un diagnóstico de AHIf, el título de crioaglutinina debe ser marcadamente elevada (1: 512).<sup>7</sup>

### 3. ANTECEDENTES

La AHIP generalmente tiene un inicio agudo, pero en la mayoría de los casos, debe ser considerada como una enfermedad crónica, con pocas excepciones. Por lo tanto, el objetivo principal de tratamiento es mantener al paciente clínicamente asintomático y prevenir las "crisis hemolíticas", con el fin de tener los menos posibles efectos secundarios a corto y largo plazo. La terapia generalmente depende de la gravedad de la hemólisis, la suplementación con ácido fólico, es recomendado para todos, si la médula ósea puede compensar, entonces el paciente puede continuar en vigilancia.<sup>10</sup> Sin embargo, una vez que se desarrolla la anemia, se debe instaurar el tratamiento. Las transfusiones de glóbulos rojos está indicado en pacientes con síntomas de anemia y/o tengan una patología cardiovascular incapacitante subyacente (enfermedad coronaria arterial o insuficiencia cardíaca).<sup>11</sup>

El tratamiento tradicional de AHIP incluye esteroides, esplenectomía y fármacos inmunosupresores convencionales. En los últimos años, nuevas terapias están disponibles, con los cuales se ha observado indicios de éxito. Estas terapias se utilizan principalmente en pacientes que no son candidatos o no responden a la esplenectomía, aquellos que recaen después de la esplenectomía, y los que no pueden mantener los niveles de hemoglobina estables sin dosis altas de esteroides. El manejo terapéutico de la AHIC ha sido durante mucho tiempo y sigue siendo principalmente empírica o con base en estudios retrospectivos no controlados. Es sólo recientemente que los 2 primeros estudios prospectivos incluyendo un estudio aleatorizado controlado se centró en adultos con AHIC.<sup>11</sup>

En todos los estudios publicados a la fecha, hay acuerdo general en que los esteroides representan el tratamiento de primera línea para pacientes con AHIC, aunque su uso se basa en la experiencia en lugar de pruebas contundentes. Los esteroides, generalmente prednisona, se dan en la dosis inicial de 1-2 mg / kg / día durante 1-3 semanas hasta que los niveles de hemoglobina alcance niveles superior a 10 g/dL. La respuesta ocurre principalmente durante la segunda semana, y si no se observa ninguna o mínima mejoría en la tercera semana, esta terapia se supone que es ineficaz. Después de la estabilización de la hemoglobina, la prednisona se disminuye gradual y lentamente a 10-15 mg semanalmente hasta una dosis diaria de 20-30 mg, entonces por 5 mg cada 1-2 semanas hasta una dosis de 15 mg, y posteriormente por 2,5 mg cada dos semanas con el fin de retirar el esteroide.<sup>7,10-12</sup> El tratamiento debe mantenerse durante un mínimo de tres o cuatro meses con dosis bajas de prednisona ( $\leq 10$  mg / día). Generalmente se observa una mejoría dentro de una semana, y 70 a 80% mejora dentro de las 3 semanas de iniciado el tratamiento.

La mayoría de los estudios reportan tasas variables de respuesta con esteroides que van desde un 60 a 85%; sin embargo, 15 a 20% alcanza remisión completa y sólo 1 de cada 3 casos permanece a largo plazo en remisión una vez que se suspende el fármaco, un 50% requerirá dosis de mantenimiento, y aproximadamente 20-30% necesitara de una segunda línea.<sup>5,6,11,13</sup> Si el paciente no tiene respuesta inicial a los esteroides, a continuación, la siguiente línea de terapia incluye esplenectomía y fármacos citotóxicos.

En un análisis retrospectivo de 13 años en el Cleveland Clinic, en el cual incluyeron 180 pacientes, 122 (69%) fueron por AHlc, 42 (24%) AHlf, 6 (3%) mixto, y 8 (4%) con coombs negativo. Los esteroides fueron utilizados en 82 pacientes con AHlc, con una tasa de respuesta de 81% (27% RC, 54% RP). La mediana del tiempo hasta la recaída fue de 14,3 meses, duración media del uso de esteroides fue de 6,3 meses en aquellos que presentaron anticuerpos calientes.<sup>12</sup> En aquellos pacientes que no responden a la terapia de primera línea, deben someterse a una nueva evaluación diagnóstica para descartar una posible enfermedad subyacente, ya que la AHI se asocia con tumores malignos, colitis ulcerosa, teratomas ováricos benignos, o con autoanticuerpos calientes por IgM, que son a menudo refractarios a esteroides.

La esplenectomía todavía sigue siendo el tratamiento de 2da línea de elección en la AHlc primaria, aunque no hay estudios aleatorizados que lo demuestren. Con la esplenectomía como segunda línea, se han reportado tasas de respuesta de aproximadamente el 60 a 75%, pero muchos de estos pacientes requieren mantenimiento con dosis más bajas de esteroides, y el resto han presentado recaída de meses a años más tarde.<sup>10,11</sup> El procedimiento tiene una tasa de morbilidad y mortalidad baja. Debido al riesgo de infección por bacterias encapsuladas, los pacientes esplenectomizados deben ser vacunados contra neumococo y meningococo.<sup>14</sup> En el mismo estudio del Cleveland Clinic se reportaron respuestas inducidas por esplenectomía en 83% (33% RC, 50% RP) con una mediana de tiempo hasta la recaída de 37,8 meses.<sup>12</sup> Una alternativa de segunda línea es la infusión de rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico murino contra el antígeno CD20, expresado en la superficie del precursor y de los linfocitos B maduros. El tratamiento de pacientes con AHIP usando rituximab fue preliminarmente reportado con respuesta variable en los estudios por Grossi et al, en el 2000 y Rai et al.<sup>15</sup>

Informes de varias series de casos y estudios retrospectivos han demostrado que el tratamiento de los pacientes con AHlc en recaída / refractaria en manejo con rituximab se asoció con tasas de respuesta global de aproximadamente 70% a 80%, con una mediana de duración de la respuesta de 1 a 2 años. Sin embargo, al igual que con el uso de esteroides, las recaídas son frecuentes, con una mediana de tiempo de respuesta de 4 a 6 semanas después de la primera dosis de rituximab, aunque respuestas dentro de la primera semana y después de 3 meses no son infrecuentes.<sup>13,16</sup>

Un estudio retrospectivo de Irlanda, evaluó la respuesta, seguridad y duración de la respuesta a dosis estándar de rituximab semanal por cuatro semanas, en pacientes con AHlc refractarios a la terapia inicial. La tasa de respuesta global fue del 70.6% (24/34), el 26.5% (9/34) lograron RC.<sup>17</sup> El estudio retrospectivo dirigido por D'Arena et al en el cual se trató con rituximab a 11 pacientes por AHlc refractaria, 8 pacientes lograron RC y 3 RP. La remisión de la enfermedad más larga fue de 2.884 días.<sup>18</sup> En estos estudios el Rituximab fue bien tolerado. Como potencial complicación grave a largo plazo se reportaron por Carson et al. la leucoencefalopatía multifocal progresiva en 2 pacientes de 57 casos.<sup>19</sup>

En un análisis multicéntrico retrospectivo realizado en Bélgica en pacientes refractarios a esteroides y esplenectomía, tratados con rituximab, se obtuvo una respuesta favorable en el 72,5 %, con una media de duración de 15 meses, y una la sobrevida libre de la enfermedad del 72 % al

año y el 56 % a los 2 años.<sup>8</sup> Hasta hace poco el impacto del uso de rituximab en primera línea de tratamiento era desconocida, por lo que en un estudio aleatorizado de fase III en el cual se compara con los esteroides, se observó respuesta en el 75% de los pacientes tratados con rituximab y prednisolona y 36% en los que recibieron prednisolona sola (P = 0.003). Con una mejoría en la supervivencia libre de recaída con la terapia combinada (P = 0.02). Concluyendo que el tratamiento combinado de primera línea en la AHlc aumenta tanto la tasa y la duración de la respuesta.<sup>20</sup>

En otro estudio retrospectivo, se analizaron los resultados de 101 pacientes entre 2002 y 2013, reportándose 96% de respuesta inicial a esteroides, no encontrándose diferencia entre AHI primaria y secundaria. Se requirió tratamientos de segunda línea en (33%) y la tasa de respuesta global para la segunda línea fue 93%. En el seguimiento a 53 meses, la mediana de supervivencia global (SG) y supervivencia libre de eventos (recaída y muerte) fueron de 84% y 48%, respectivamente.<sup>16</sup> En los pacientes que han fracasado con las terapias de esplenectomía y rituximab, las terapias de salvamento incluyen el retratamiento con esteroides, danazol, ciclofosfamida y azatioprina con tasas de respuesta globales en el rango de 40-60%.<sup>3,10,11,19</sup>

En el otro espectro de las AHI, la terapia de la AHlf fue en gran medida infructuoso hasta hace 10 años, en la actualidad están disponibles eficientes opciones de tratamiento. La mayoría de los pacientes con AHlf primaria solo presentan anemia leve. Por lo tanto, la evitación de la exposición al frío es el tratamiento primario.<sup>21</sup> La decisión de iniciar tratamiento debe reservarse para pacientes con anemia sintomática, con dependencia de transfusión y síntomas cardiovasculares.<sup>22</sup> En casos con hemólisis severa, la inmunosupresión con clorambucil o ciclofosfamida puede ser beneficioso.<sup>10</sup> Mientras que los esteroides son eficaces para la AHlc, rara vez son útiles para la AHlf. Los esteroides sólo se han observado ser beneficiosos para los pacientes con títulos bajos de anticuerpos o IgM de alta amplitud térmica o con crioaglutininas IgG. Del mismo modo que se beneficiarían con la esplenectomía sólo aquellos pacientes con crioaglutininas IgG.

En el estudio de Berentsen et al, el 43% de los pacientes con AHlf recibió esteroides, la respuesta se observó únicamente en el 14% de los tratados. Por otra parte, algunos de los pocos pacientes que respondieron, requirieron dosis inaceptablemente altas a fin de mantener la remisión.<sup>22</sup>

La disponibilidad de rituximab en los últimos 10 a 15 años ha cambiado sustancialmente el tratamiento de la AHlf. Con la dosis estándar se han reportado efectividad en aproximadamente el 60% de los casos, con una duración de la respuesta de un año, tanto en varios reportes de casos, así como en el más grande estudio prospectivo no aleatorizado.

En el ensayo prospectivo reciente, en el cual se dio terapia combinada con rituximab y fludarabina reportándose tasas de respuesta altas (remisión en el 75% de los pacientes, incluyendo 20% de remisiones sostenidas) y la mediana de duración fue más de 66 meses. Se sugiere este régimen para los casos refractarios a 1-2 cursos de rituximab.<sup>1,6,21</sup>

En el estudio Cleveland Clinic se identificaron 180 pacientes, de los cuales 24% fue mediada por anticuerpos fríos, se dio esteroides a 14 pacientes con una tasa de respuesta del 85% (21% RC,

64% RP) en AHIf. Rituximab se utilizó en 14 pacientes, con tasas de respuesta global del 80% (27% RC, 53% RP). La mediana de tiempo hasta la recaída fue de 55,2 meses después del tratamiento con Rituximab. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de respuesta global a varios tratamientos entre AHlc y AHIf, incluyendo esteroides (81% vs. 85%,  $p = 0,486$ ), rituximab (74% vs. 80%,  $p = 0,49$ ).<sup>12</sup> Otros autores han obtenido buenas respuestas en pacientes refractarios a rituximab, con el anticuerpo monoclonal anti C5, Eculizumab.<sup>3</sup> La AHIP de tipo mixto parece responder al tratamiento de una manera similar como la AHlc. Los pacientes generalmente responden al uso concomitante de esteroides e inmunosupresores; la esplenectomía también se ha empleado con éxito.<sup>10</sup>

Pero al ser la AHIP una condición muy heterogénea, en un estudio retrospectivo se evaluaron 307 pacientes entre 1978 y 2013, con el objetivo de encontrar predictores para la respuesta al tratamiento, teniendo en cuenta principalmente las características serológicas y la gravedad de la anemia al diagnóstico. El 60% de los casos fueron AHlc, 27% AHIf, 8% mixta, y 5% atípica. En el momento de los análisis de 63 casos (21%) había muerto, de los cuales 3.6% por AHI; la muerte no se asoció con la gravedad de la anemia al inicio, ni con el tipo serológico de la AHI; pero si se asoció a infecciones ( $p = 0,0004$ ), insuficiencia renal aguda ( $p = 0,001$ ), esplenectomía previa y multi-tratamiento (4 o más líneas de tratamiento;  $p = 0,0076$ ). Al final concluyen que los casos de AHI con un inicio severo, en su mayoría formas mixtas y atípicas, frecuentemente son refractarios a diferentes terapias. Y que a pesar de ser un estudio retrospectivo, por los resultados obtenidos, sugieren el uso de rituximab como segunda línea de tratamiento, dada su eficacia y seguridad.<sup>23</sup>

Según la guía mexicana de diagnóstico y tratamiento de la AHI, los esteroides son la primera línea de tratamiento para la AHlc, sin embargo refiere que en la AHIf no existe un tratamiento farmacológico específico.<sup>23</sup> Tampoco se cuenta en México con estudios que demuestren la eficacia de los diferentes tratamientos aplicados en esta patología. Únicamente se han reportado serie de casos del uso del rituximab en pacientes refractarios o en recaída con respuestas de hasta un 80%.

## 4. OBJETIVOS

### Objetivo general

Conocer las tasas de respuesta al tratamiento en primera línea de Anemia Hemolítica Inmune Primaria, en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre".

### Objetivos específicos

- Conocer la frecuencia de la Anemia Hemolítica Inmune Primaria por grupos de edad y sexo.
- Identificar los tipos de anticuerpos asociados a la Anemia Hemolítica Inmune Primaria.
- Evidenciar si existen factores asociados a la respuesta al tratamiento.
- Conocer las tasas de respuesta al tratamiento en segunda línea.
- Conocer el tiempo de respuesta al tratamiento en primera línea.
- Identificar las complicaciones asociadas al tratamiento.
- Conocer la sobrevida global y el tiempo a la recaída.

## 5. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo, retrolectivo, longitudinal, descriptivo, observacional, unicéntrico.

Se incluyeron y analizaron todos los pacientes diagnosticados y tratados con Anemia Hemolítica Inmune Primaria entre 1996 y 2015 en el Servicio de Hematología del CMN "20 de Noviembre", de acuerdo al Manual de Procedimientos vigente propio del Servicio de Hematología (ver anexo 1-3).

Criterios de inclusión:

- Hombres y mujeres que cumplieran con criterios de diagnóstico de AHIP de acuerdo al manual de procedimientos vigente.
- Pacientes mayores de 15 años de edad.

Criterios de eliminación:

- Pacientes con expediente clínico incompleto.

Fueron revisados expedientes electrónicos y clínicos, así como hojas de concentración de datos propias del servicio para conocer las siguientes variables independientes: edad y sexo. Prueba de Coombs, hemoglobina (Hb), hematocrito (Hto), deshidrogenasa láctica (DHL) y bilirrubina indirecta (BI) iniciales.

Definición de variables dependientes:

- Tiempo de respuesta: tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta cuando se alcance algún grado de respuesta, expresado en semanas.
- Respuesta completa (RC): definida como Hb > 12 g / dl y la normalización de todos los marcadores hemolíticos.
- Respuesta parcial (RP): definida como Hb 10-12 g / dl o por lo menos 2 g / dl en aumento de Hb, y sin requerimiento de transfusión.
- Falla: elevación persistente de marcadores hemolíticos, sin haber alcanzado ningún grado de respuesta.
- Marcadores hemolíticos: definido elevación de 1.5 veces del valor normal de DHL, reticulocitos y BI.
- Recaída: pérdida de la respuesta hematológica completa o parcial una vez obtenida.
- Tiempo a la recaída: periodo de tiempo en el cual el paciente se mantiene sin datos de la enfermedad, desde el momento en que alcanzo algún tipo de respuesta, medida en meses.
- Sobrevida global (SG): Periodo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la defunción del paciente, expresada en meses.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a los principios éticos enunciados en la Declaración de Helsinki y que tienen consistencia en las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos

regulatorios institucionales, locales y nacionales. El mismo se ajusta a los lineamientos establecidos por la Secretaria de Salud así como del CMN “20 de Noviembre” en materia de investigación clínica. Al ser un estudio retrolectivo no requiere consentimiento informado, por lo tanto, se ajustara al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud, referente a una “investigación sin riesgo”, por ser un estudio que contempla la investigación documental retrolectiva.

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa SPSS Statistics v23.0 para Windows. El análisis descriptivo se realizó con medidas de tendencia central y de dispersión, medidas absolutas y porcentajes de acuerdo al tipo de variable. El análisis comparativo de variables numéricas se utilizó T de Student y se corroboró con una tabla de ANOVA. Para la comparación de variables nominales se utilizó  $\chi^2$  y se corrobora con la prueba de Pearson. El análisis univariado y multivariado se realizó con Regresión de Cox. Para la supervivencia global se aplicó el método de Kaplan Meier. Se consideró de significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ .

## 6. RESULTADOS

Fueron incluidos 29 pacientes para este análisis. El 65.5% fueron mujeres (n=19) y 34.5% hombres (n=10). La edad media de presentación fue de 37 años, con una mínima y máxima de 16 y 68 años respectivamente. La media de Hto basal fue del 23% y la media de Hb 7.6 g/dl.

El 51.72% de los pacientes tenían IgG calientes, 27.6% IgM calientes y 10.34% IgG e IgM fríos respectivamente. En la *tabla 1* se describen el resto de las características evaluadas.

*Tabla 1. Características de los pacientes al diagnóstico.*

| DATO                          | RESULTADOS             |
|-------------------------------|------------------------|
| Sexo (M/F) n=                 | 10/19                  |
| Edad (media)                  | 37 años (16 - 68)      |
| Hematocrito (media)           | 23% (6 - 36)           |
| Hemoglobina (media)           | 7.6 g/dl (3.5 - 11.5)  |
| Reticulocitos (media)         | 9% (3.8 – 20)          |
| DHL (media)                   | 667 mg/dl (296 – 1355) |
| Bilirrubina Indirecta (media) | 4.0 mg/dl (1.7 – 11.4) |
| <b>Coombs</b>                 |                        |
| Ig G calientes                | 15 (51.72%)            |
| Ig G fríos                    | 3 (10.34%)             |
| Ig M calientes                | 8 (27.6%)              |
| Ig M fríos                    | 3 (10.34%)             |

El tratamiento en primera línea según el manual de procedimientos del Servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre” es el esteroide, el cual se administró al 100% de los pacientes. Se obtuvieron respuestas globales (RC+RP) en el 86% (n=25), con RC en el 79% (n=23), RP en el 7% (n=2) y falla en el 14% (n=4).

La media de tiempo a la respuesta alcanzada fue de 4 semanas, con un mínimo y máximo de 3 y 10 semanas respectivamente.

En el análisis univariado las características inherentes al paciente como el sexo y edad, no tuvieron impacto en el tipo de respuesta al tratamiento ni para la recaída ( $p=0.8$ ); así como las características de presentación de la enfermedad como el Hto, Hb, DHL y reticulocitos, no tuvieron impacto estadístico para la respuesta ni para la recaída ( $p=0.06$ ).

Aquellos pacientes con Ac IgG alcanzaron una respuesta global (RC+RP) de 94.4% (n=17), en comparación de aquellos con Ac IgM obtuvieron una respuesta global de 72.7% (n=8), con una  $p$  estadísticamente significativa ( $p=0.03$ ). (*Tabla 2*)

Tabla 2. Respuesta y tipo de anticuerpo ( $p=0.03$ )

| COOMBS                | RC         | RP        | FALLA     |
|-----------------------|------------|-----------|-----------|
| Ig G (n=18)           | 17 (94.4%) |           | 1 (5.6%)  |
| Ig G calientes (n=15) | 14 (93%)   | 0         | 1 (7%)    |
| Ig G fríos (n=3)      | 3 (100%)   | 0         | 0         |
| Ig M (n=11)           | 6 (54.5%)  | 2 (18.2%) | 3 (27.3%) |
| Ig M calientes (n=8)  | 5 (62.5%)  | 2 (25%)   | 1 (12.5%) |
| Ig M fríos (n=3)      | 1 (33%)    | 0         | 2 (67%)   |

RC=Respuesta completa. RP=Respuesta parcial.

Así como los casos con Ac fríos (IgG e IgM) tuvieron menores respuestas globales de 66.7%, comparado con el 82.6% de pacientes con Ac calientes con una  $p= 0.01$ . (Tabla 3)

Tabla 3. Respuesta vs Ac fríos y Ac calientes ( $p=0.01$ )

| COOMBS              | RC         | RP       | FALLA     |
|---------------------|------------|----------|-----------|
| IgGc + Ig Mc (n=23) | 19 (82.6%) | 2 (8.7%) | 2 (8.7%)  |
| IgGf + IgMf (n=6)   | 4 (66.7%)  | 0        | 2 (33.3%) |

RC=Respuesta completa. RP=Respuesta parcial.

De los 25 pacientes que alcanzaron respuesta, el 72% recayó (n=18). La media del tiempo a la recaída fue de 10 meses, con un mínimo de 3 meses y un máximo de 27 meses.

Un total de 22 pacientes recibieron una segunda línea de tratamiento, de los cuales 18 eran en primera recaída y 4 por falla a esteroides. Al 36.4% (n=8) de estos pacientes se les dio nuevamente esteroides, al 40.9% (n=9) se les realizó esplenectomía, al 13.6% (n=3) se les dio rituximab y a el 9.1% (n=2) azatioprina. El 86.4% (n=19) obtuvo RC y 13.6% (n=3) RP, en la evaluación a las 4 semanas.

En el análisis de las diferentes líneas de tratamiento en segunda línea, las respuestas globales entre esplenectomía, esteroides, rituximab y azatioprina fueron similares, sin embargo se reportó una mayor tasa de RC en el grupo de rituximab, siendo del 100%, en el grupo de esplenectomía fue de 89%, esteroides 87%, no así en el grupo de azatioprina que solo el 50% alcanzó RC, con una  $p= 0.0001$ . (Tabla 4)

A los 4 pacientes que presentaron falla a esteroides en primera línea, se les realizó esplenectomía, manteniendo respuesta sostenida.

Tabla 4. Segunda línea de tratamiento y segunda recaída. ( $p=0.0001$ )

| DATO                | RC       | RP      | 2da Recaída |           |
|---------------------|----------|---------|-------------|-----------|
|                     |          |         | <1 año      | >1 año    |
| Esplenectomía (n=9) | 8 (89%)  | 1 (11%) |             | 3 (33%)   |
| Esteroides (n=8)    | 7 (87%)  | 1 (13%) | 2 (25%)     | 1 (12.5%) |
| Rituximab (n=3)     | 3 (100%) | -       | 2 (67%)     |           |
| Azatioprina (n=2)   | 1 (50%)  | 1 (50%) |             |           |

RC=Respuesta completa. RP=Respuesta parcial.

De los pacientes que recibieron una segunda línea de tratamiento, el 36.4% presentó una segunda recaída (n=8). El 50% (n=4) presentó una recaída temprana (<1 año) y el otro 50% (n=4) presentó una recaída tardía (> 1 año). (Tabla 4)

Las complicaciones encontradas fueron: infecciones en el 24% (n=7), descontrol metabólico 21% (n=6), descontrol hipertensivo 3% (n=1), estas dos últimas complicaciones están en asociación directa con el uso de esteroides en primera y segunda línea. En el 52% no se reportó ningún evento adverso.

Hubo 5 defunciones, todas secundarias a procesos infecciosos; 4 de ellos en pacientes en segunda recaída (2 en el grupo de esplenectomía, 1 de esteroides y 1 de rituximab) y 1 en su primera recaída con respuesta parcial del grupo de azatioprina ( $p= 0.007$ ). El 80% (n=4) de los pacientes fallecidos tenían Ac Ig M caliente y el 20% (n=1) Ac Ig G caliente ( $p= 0.038$ ).

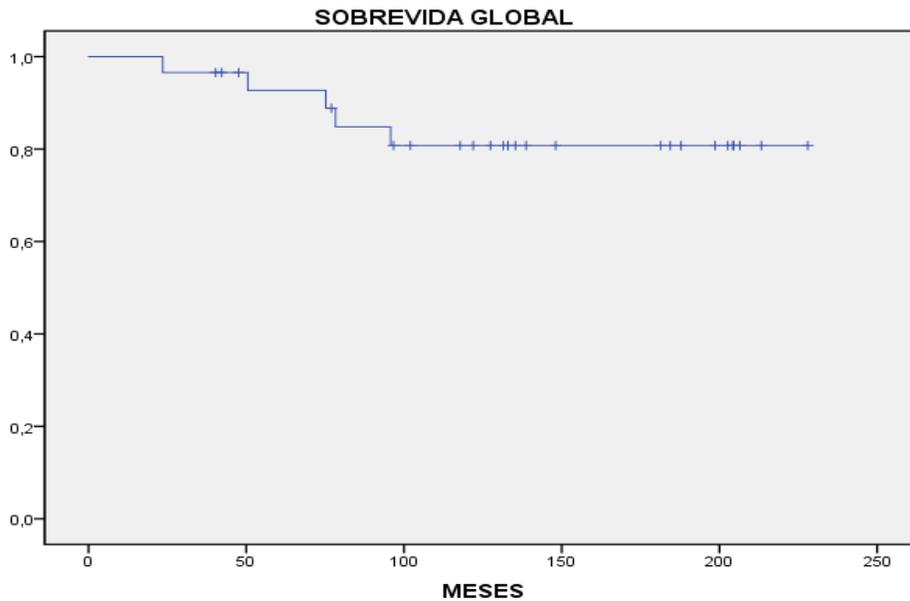
De los 18 pacientes que presentaron una primera recaída, el 66.7% (n=12) fueron mujeres y 33.3% (n=6) hombres ( $p=0.5$ ). Se encontró que el tipo de inmunoglobulina si tuvo impacto estadístico para la recaída y defunción, siendo los pacientes con Ig G fríos quienes recayeron el 100%, así como los que presentaron Ig M calientes se asoció a una mayor tasa de defunción con una  $p=$  significativa ( $p=0.02$ ) (tabla 5)

Tabla 5. Impacto del Coombs para la recaída y defunción.

| COOMBS             | RECAIDA ( $p= 0.04$ ) | DEFUNCION ( $p= 0.02$ ) |
|--------------------|-----------------------|-------------------------|
| <b>Ig G (n=18)</b> | <b>55.5% (n=10)</b>   | <b>5.5% (n=1)</b>       |
| calientes (n=15)   | 46.6 % (n=7)          | 6.7% (n=1)              |
| fríos (n=3)        | 100% (n=3)            | 0                       |
| <b>Ig M (n=11)</b> | <b>72.7% (n=8)</b>    | <b>36.4% (n=4)</b>      |
| calientes (n=8)    | 87.5% (n=7)           | 50% (n=4)               |
| fríos (n=3)        | 33.3% (n=1)           | 0                       |

En el seguimiento a 240 meses, la supervivencia global fue del 80%. (Gráfica 1)

Gráfica 1. Sobrevida global.



En el análisis univariado se encontró que tanto la edad y que la presencia de una primera y segunda recaída, si tenían impacto estadístico para la SG; sin embargo en el análisis multivariado ninguno tuvo significancia estadística. (Tabla 6)

Tabla 6. SG: Análisis univariado y multivariado.

| VARIABLE    | UNIVARIADO ( <i>p</i> ) | MULTIVARIADO ( <i>p</i> ) |
|-------------|-------------------------|---------------------------|
| Edad        | 0.03                    | 0.05                      |
| 1ra Recaída | 0.02                    | 0.9                       |
| 2da Recaída | 0.02                    | 0.2                       |

## 7. DISCUSION

Los esteroides siguen considerándose como el tratamiento de primera línea en pacientes con AHIP en todas las guías de tratamiento y estudios reportados y el cual está contemplado como parte del protocolo de manejo inicial en el Servicio de Hematología del CMN “20 de Noviembre”.

La tasa de incidencia encontrada en este estudio fue de 1.45 pacientes/año, mucho menor a las incidencias reportadas a nivel nacional e internacional, ya que al ser esta una unidad hospitalaria de Tercer Nivel, la mayoría de los casos se concentran en hospitales de Segundo Nivel.

Los resultados obtenidos en este trabajo reportaron una tasa de respuesta global (RC+RP) del 86%, similar a las reportadas en la literatura internacional que van del 60 a 85%, sin embargo con una mayor tasa de RC de hasta el 79%, comparado a lo reportado en otros estudios.<sup>5,6,11</sup> La tasa de recaída (72%) encontrada en este estudio, son también equiparables a las reportadas a nivel internacional en la que aproximadamente 2 de cada 3 pacientes pierden la respuesta; la media del tiempo a la recaída fue menor (10 meses) en comparación a lo reportado en el estudio del Cleveland Clínic (media de 14.3 meses).<sup>12</sup>

De las diferentes líneas de tratamiento que se ofrecieron en segunda línea, se obtuvo una tasa de respuesta del 100%, con RC de 86.4%, superiores a lo ya descrito en diferentes estudios. De las 4 líneas de tratamiento aplicadas, los más frecuentemente utilizados fueron los esteroides y la esplenectomía en el 36.4% y 40.9% respectivamente. Los esteroides fue una opción terapéutica eficaz, reportando RC en el 87%; esta línea de tratamiento se volvió a ofrecer a aquellos pacientes que obtuvieron RC y un tiempo a la recaída mayor a 12 meses con la primera línea de tratamiento. El rituximab fue la línea de tratamiento con mejores resultados obteniendo RC en el 100%, sin embargo hay que tener en cuenta el menor número de pacientes incluidos en este grupo (n=3). La esplenectomía fue la terapia con mejores resultados globales con una alta tasa de RC (89%), y menor frecuencia de recaídas (33.3%), con recaída mayor a 12 meses, en comparación con las otras líneas de tratamiento, en las que las recaídas se presentaron a menos de 12 meses. En último lugar la azatioprina fue el que peores resultados obtuvo con solo el 50% de RC, sin embargo a pesar de ello, se considera una terapia eficaz, con resultados similares a los reportados por Lechner et al.<sup>14</sup>

Aunque se obtuvieron mejores resultados con rituximab estos deben tomarse con cautela ya que durante el seguimiento se observó una mayor tasa de recaída temprana en ese grupo de pacientes, en contraste con aquellos se recibieron esplenectomía y esteroides, con una *p* estadísticamente significativa ( $p= 0.0001$ ). A pesar de estos resultados, los tratamientos aplicados en segunda línea en este estudio, comprobaron ser eficaces ya que se reportó una tasa de recaída (36.3%) similares a las reportadas por Zanella y Barcellini.<sup>13,15</sup>

De las características iniciales de los pacientes y de la presentación de la enfermedad, en el análisis univariado y ninguna variable tuvo impacto estadístico para la respuesta y la recaída, excepto el tipo de anticuerpo encontrado. Siendo ya ampliamente reportado mejores respuestas y menor

tasa de recaída en aquellos que presentan anticuerpos IgG en comparación con aquellos con IgM o con anticuerpos fríos. Sin embargo para la SG se encontró que la edad, presencia de una primera y segunda recaída tuvieron significancia estadística, pero no así en el análisis multivariado.

A pesar de que los esteroides son considerados el tratamiento de primera línea, no está del todo consensado en el caso de los pacientes con anticuerpos fríos, ya que es conocida la baja tasa de respuesta y la refractariedad a esta línea de tratamiento, reportándose tasas variables de respuesta global que van de un 14% al 85% reportados en los estudios de Berentsen et al y el de Cleveland Clinic respectivamente.<sup>12,22</sup> En nuestro estudio encontramos en este grupo de pacientes una tasa de respuestas globales del 66.7%, resultados más equiparables a los reportados por el estudio de Cleveland Clinic. Por lo que consideramos aceptables la eficacia de los esteroides en primera línea en este grupo de pacientes en nuestra población.

De las defunciones reportadas (n=5), ninguna se presentó durante la primera línea de tratamiento, así como todas estaban asociados a procesos infecciosos. Todas se presentaron en pacientes en primera y segunda recaída. Se documentó 1 defunción en cada uno de los tratamientos de segunda línea, excepto esplenectomía en el cual hubo 2 defunciones, sin embargo este fue el grupo de tratamiento en segunda línea en el que más pacientes se incluyeron, comparado a rituximab y azatioprina, con 3 pacientes cada uno.

## 8. CONCLUSIONES

Finalmente concluimos que en la Anemia Hemolítica Inmune Primaria la tasa de respuesta a los esteroides en primera línea es equiparable a los resultados reportados a nivel internacional, con un perfil de seguridad aceptable.

En cuanto a las variables dependientes del paciente y la presentación clínica al diagnóstico de la enfermedad no tienen impacto pronóstico para la respuesta ni para la recaída, excepto el tipo de anticuerpo. Logramos evidenciar que la presencia de Ac IgM y Ac fríos, se asociaron a una menor tasa de respuesta y menor tiempo a la recaída.

En cuanto a la segunda línea de tratamiento la esplenectomía sigue considerándose la mejor opción terapéutica, documentándose las mejores tasas de respuesta comparados a otros tratamientos ofrecidos en este centro médico.

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Garrett F, Emily T, Joseph M. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. Elsevier 2014. (13) 560-564.
2. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, México: Secretaría de Salud; 2010.
3. Alfonso M, Bencomo A. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Revista Cubana Hematología, Inmunología y Hemoterapia. 2013; 29 (4):327-339.
4. R. K. Chaudhary, Sudipta Sekhar Das. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. Asian J Transfus Sci. 2014; 8(1): 5–12.
5. Malva H., Mejía-ArreguÍ. Anemias hemolíticas autoinmunes. Revista Médica del IMSS. Vol 43, Ago 2005; 1-5.
6. Sigbjørn Berentsen, Tatjana Sundic. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. BioMed Research Int. Vol 2015; Article 363278.
7. Rosse W, Hillmen P, Schreiber A. Immune-Mediated Hemolytic Anemia. American Society of Hematology. 48-62 (2004).
8. Barcellini W, Zaja F, Zaninoni A, Imperiali A, Battista M, Di Bona E, Fattizzo B, Consonni D, Cortelezzi A, Fanin R, Zanella A. Low-dose rituximab in adult patients with idiopathic autoimmune hemolytic anemia: clinical efficacy and biologic studies. Blood 2012, 119: 3691-3697.
9. Tantiworawit A, Eiamprapai P, Hantrakool S, Chai-adisaksopha C, Rattarittamrong E, Norasetthada L. Clinical Characteristics and Long Term Outcomes of Warm Type Autoimmune Hemolytic Anemia. Blood, 2014. 124; 4874 – 4874.
10. Gehrs B, Friedberg R. Autoimmune Hemolytic Anemia. American Journal of Hematology 69: 258-271 (2002).
11. Marc M. Warm Autoimmune Hemolytic anemia: advances in pathophysiology and treatment. Elsevier (2014).1-6.
12. Chang A, Chaturvedi S, McCrae K. Thirteen Year Retrospective Analysis of Adult Patients with Autoimmune Hemolytic Anemia at the Cleveland Clinic: Responses to Therapy. Blood 122 (12). 3423 – 3423 (2013).
13. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. Haematologica, 2014; 99(10) 1547-1554.
14. Lechner K, Jaeger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood, 2010. Vol 116 (11). 1831-1838.
15. Barcellini W, Zanella A. Rituximab therapy for autoimmune haematological diseases. European Journal of Internal Medicine 22 (2011) 220–229.
16. Dierickx D, Kentos A, Delannoy A. The role of rituximab in adults with warm antibody autoimmune hemolytic anemia. Blood, 2015 125: 3223-3229.

17. Maung S, Leahy M, O'Leary M, Khan I, Cahill M, Gilligan O, Murphy P et al. A multi-centre retrospective study of rituximab use in the treatment of relapsed or resistant warm autoimmune hemolytic anemia. *British Journal of Haematology*, 2013, 163, 118–122.
18. Liu B, Gu W. Immunotherapy Treatments of Warm Autoimmune Hemolytic Anemia. *Clinical and Developmental Immunology*, 2013. 1-6.
19. S. Zeerleder. Autoimmune hemolytic anemia: a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *The Journal of Medicine*, 2011. 69; 177-183.
20. Birgens H, Frederiksen H, Hasselbalch H, Rasmussen I, Nielsen O, Kjeldsen L et al. A phase III randomized trial comparing glucocorticoid monotherapy versus glucocorticoid and rituximab in patients with autoimmune hemolytic anemia. *British Journal of Hematology*, 2013, 163, 393–399.
21. Berentsen S, Tjønnfjord G. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood*, 26 (2012) 107–115.
22. Sigbjørn Berentsen. How I manage cold agglutinin disease. *British Journal of Hematology*, 2011.153, 309–317.
23. Barcellini W, Fattizzo B, Carpenedo M, Boschetti C, Revelli N, Villa M, Consonni D et al. Predictors of Outcome and Response to Therapy in Primary Autoimmune Hemolytic Anemia: A Gimema Study of 307 Patients. *Blood*, 2014. 1346 – 1346.

## 10. ANEXOS

### ANEXO 1. *Manual de procedimientos del Servicio de Hematología.*

#### DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE ANEMIA HEMOLITICA INMUNE PRIMARIA.

##### GENERALIDADES

El concepto de Anemia Hemolítica Inmune Primaria comprende: Manifestaciones clínicas de anemia, con hematocrito inferior a 40%. Evidencias de regeneración de la serie roja (reticulocitos corregidos superiores a 3%, basofilia difusa, normoblastemia, etc.).

Prueba de Coombs positiva.

Aumento de la bilirrubina indirecta y/o DHL, en grado variable.

Disminución de la sobrevida de los eritrocitos, por anticuerpos autoinmunes.

Sin evidencia de alguna enfermedad que pueda explicar estos hallazgos.

**Características de Inclusión.** Todos los pacientes que tengan las alteraciones señaladas.

**Características de Exclusión.** Se excluyen a los pacientes previamente tratados; a las embarazadas, durante el primer trimestre; a los enfermos en quienes, por alguna razón, estén contra indicados los corticoesteroides.

**Características de Eliminación.** En quienes se demuestre, durante la evolución, un padecimiento que, secundariamente, provoque anemia hemolítica autoinmune.

**4.6.1 Instrucciones Iniciales.** Se estudiarán los siguientes aspectos iniciales (llenar hoja de datos iniciales):

- Edad
- Sexo
- Tiempo de evolución previa.
- Antecedentes familiares de hemólisis, colagenopatías, leucemias, linfomas, mieloma múltiple, enfermedad tiroidea, colitis ulcerativa, anemia perniciosa y esclerosis múltiple.
- Hepatoesplenomegalia, dolor lumbar o abdominal u otros.
- Anomalías morfológicas de los eritrocitos; leucocitos neutrófilos, linfocitos.
- Trombocitopenia.
- Bilirrubinas directa e indirecta; DHL
- Sobrevida de eritrocitos si la evidencia de regeneración eritroide no es clara.
- Prueba de Coombs directa e indirecta, con caracterización del anticuerpo.
- Electroforesis de proteínas e inmunoglobulinas.
- Glucosa, urea, ácido úrico y creatinina. General de orina. VDRL y FTA (si es necesario). Hemoglobina en orina, si hay crisis.
- Células L.E., anticuerpos anti núcleo, complemento, anticoagulante lúpico, b2 glicoproteína, anticardiolipinas, factor reumatoide y biopsia de piel por inmunofluorescencia (si es necesario).
- Radiografías simple de tórax y abdomen
- Biopsia de ganglio, si hubiera adenopatías.
- Cultivos.

## ANEXO 2. Manual de procedimientos del Servicio de Hematología.

**Seguimiento.** (Llenar hoja de seguimiento. Usar los números del 115 a 122). En las primeras dos semanas se estudiarán: Hematocrito, reticulocitos, leucocitos y plaquetas, 2 veces por semana. Bilirrubinas y D.H.L una vez por semana. En las dos semanas siguientes, se estudiarán los mismos indicadores, una vez por semana, incluyendo prueba de Coombs. Después de este período, el enfermo será estudiado cada dos meses. En cada ocasión, se practicarán los siguientes estudios: biometría hemática completa, bilirrubinas (directa e indirecta), DHL. Cada cuatro meses; además de los estudios señalados, se investigará: Coombs directo e indirecto, cultivos de faringe y orina (u otros, si se considera necesario), células L.E., anticuerpos antinúcleo y complementos. Inmunoglobulinas.

**4.6.2 Manejo Terapéutico.** En la fase inicial:

- **En caso de síndrome anémico considerar transfusión urgente de glóbulos rojos compatibles o ABO neg / O negativo**

- Ácido fólico 5 mg diarios

**Grupo 1:** Paciente con A.H.I.P. en crisis hemolítica (evolución previa menor de una semana, datos de anemia aguda; fiebre; dolor lumbar o abdominal; con insuficiencia renal aguda, insuficiencia cardiaca presente o inminente).

**Hidrocortisona** 20 mg/kg/día, endovenosa en infusión continua de 24 hr.

**Glóbulos rojos** en caso de cor anémico.

**Prednisona** 1 mg/k/día, cuando se consiga estabilización de la crisis hemolítica y la vía oral esté disponible. Continuar el manejo como el **Grupo 2**.

**Grupo 2:** Paciente con A.H.I.P. sin crisis hemolítica.

Prednisona, 1 mg/k/día

Si hay datos de insuficiencia renal, manejo conjunto con el Servicio de Nefrología.

Después de la atención inicial, tanto de pacientes del **Grupo 1** como **2**, el manejo se continuará en la siguiente forma:

**1)** Prednisona, 1 mg/k/día, durante 2 semanas. Si la cifra de hematocrito y reticulocitos se normalizan, disminuir 20% de la dosis y mantener la dosis dos semanas. Luego reducirla progresivamente, hasta suspenderla en el curso de ocho semanas más.

**2)** Si, después de suspendida la prednisona, se presenta recaída, reanudar el corticoide a 0.5 mg/k/día, durante dos semanas. Si no hay respuesta, considerar esplenectomía.

Si hay respuesta, disminuir la prednisona a la mitad y mantenerla durante ocho semanas. Si se presenta nueva recaída, considerar esplenectomía.

**3)** Si, a partir del manejo inicial, no hay respuesta con 1 mg/k/día de prednisona, (en el curso de dos semanas) aumentarla a 3 mg/k/día, durante cuatro semanas. Si al cabo de este tiempo no hay respuesta, considerar esplenectomía. Si en estas cuatro semanas hay respuesta, disminuir la Prednisona en la forma señalada en el inciso **(1)**.

### ANEXO 3. Manual de procedimientos del Servicio de Hematología.

Si después de este tiempo se presenta recaída, seguir lo anotado en el punto (2).

**4) Esplenectomía.** Se practicará cuando:

- Se trate de pacientes descritos en los puntos (2) y (3).
- Se haya excluido infección, colagenopatía u otro padecimiento que se asocie con A.H.A.I.
- La dosis de Prednisona no produzca hipercorticismismo crónico intenso, hipertensión arterial o diabetes.

Si se decide la esplenectomía, el manejo será:

- Si es posible, practicar sobrevida de eritrocitos y solicitar captación de Cr51 a bazo e hígado
- Aplicar vacuna antineumocócica
- Transfundir Glóbulos Rojos, si el hematocrito es menor de 30%.
- Hidrocortisona 1 mg/k/día, endovenosa a goteo continuo de 24 hrs, si el paciente se encuentra en tratamiento con corticoides.

Después de la esplenectomía (si el paciente se encuentra recibiendo corticoides):

-**Prednisona** 1 mg/k/día, en cuanto se tenga disponible la vía oral. Mantenerla dos semanas. Luego disminuirla progresivamente, en el curso de ocho semanas.

**5)** Si se presenta recaída o no hay respuesta:

-Investigar bazo accesorio.

-Investigar infecciones y colagenopatía, eliminar infección.

Si hay bazo accesorio, indicar Prednisona en la forma descrita en el punto (1). Si se presenta nueva recaída, considerar la extirpación de este residuo.

Si no hay bazo accesorio, infecciones ni colagenopatía, considerar Inmunosupresión.

**6)** Rituximab 375 mg/m<sup>2</sup>SC cada semana por 4 semanas.

**7)** Si presenta falla o recaída valorar otros inmunosupresores en sesión del Servicio