



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Respuesta al tratamiento en pacientes  
con anemia hemolítica autoinmune  
en Hospital infantil de México en un  
periodo de trece años.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :

HEMATOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A :

DRA. MARIA LUISA CRUZ OREA

TUTORES:

DRA LIZETTE VELAZQUEZ MARMOLEJO  
DR. JOSÉ ANTONIO OROZCO MORALES

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2024





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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Respuesta al tratamiento en pacientes con anemia hemolítica autoinmune en  
Hospital infantil de México en un periodo de trece años.**



**TUTOR ACADÉMICO  
DRA. LIZETTE VELAZQUEZ MARMOLEJO  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE HEMATOLOGÍA PEDIATRÍA  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GÓMEZ**



**TUTOR METODOLÓGICO DE TESIS  
DR JOSE ANTONIO OROZCO MORALES  
MEDICO ADSCRITO A LA DIRECCION DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADEMICO  
COORDINADOR DE LO CURSOS DE POSGRADO DE ALTA ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**DR SARBELIO MORENO ESPINOSA  
DEJE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA  
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

## **DEDICATORIAS:**

A mis padres y mi hermano que amo con el alma. Que siempre están para mí cuando los necesito y que nunca me han abandonado en el camino, son mi motor.

A mis maestras Dra. Lizette Velázquez, Dra. Mashenka Moreno y Dra. Lucía Muñoz, gracias por sus enseñanzas, su paciencia y sus ganas de hacernos mejores personas y subespecialistas.

A mi familia por apoyarme en mis locuras.

A mis asesores Dra. Lizette Velázquez y Dr. Antonio Orozco por tenerme paciencia y guiarme en el proceso.

Sobre todo, gracias a mis pacientes y sus familias por permitirme aprender de ellos.

Gracias a la vida por ser tan generosa conmigo.

## **INDICE**

<b><u>ANTECEDENTES</u></b>	<b><u>5</u></b>
<b><u>MARCO TEORICO</u></b>	<b><u>7</u></b>
<b><u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u></b>	<b><u>15</u></b>
<b><u>JUSTIFICACIÓN</u></b>	<b><u>16</u></b>
<b><u>OBJETIVOS</u></b>	<b><u>17</u></b>
<b><u>METODOLOGÍA</u></b>	<b><u>18</u></b>
<b><u>DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:</u></b>	<b><u>19</u></b>
<b><u>RESULTADOS</u></b>	<b><u>22</u></b>
<b><u>DISCUSIÓN.</u></b>	<b><u>39</u></b>
<b><u>CONCLUSIONES.</u></b>	<b><u>41</u></b>
<b><u>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.</u></b>	<b><u>42</u></b>
<b><u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</u></b>	<b><u>43</u></b>

## ANTECEDENTES

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es un trastorno inmunológico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos que se dirigen en contra de los glóbulos rojos (eritrocitos), lo que produce una disminución en su vida media. Es un padecimiento poco común en pediatría, con una incidencia estimada de 0.8-1.25 casos por cada 1 000 000 niños, de acuerdo con la literatura consultada, la forma más común es la AHA por anticuerpos calientes, la cual representa alrededor de 2/3 de los casos, la AHA por anticuerpos fríos es la segunda más común con aproximadamente 15-20% de los casos<sup>13</sup>. La anemia hemolítica autoinmune tiene una incidencia mayor entre los 3–4 años de edad<sup>1</sup>. La presencia de anticuerpos fríos tiene una mayor frecuencia en edad pediátrica en comparación con edad adulta.<sup>1,13</sup> La baja prevalencia de este trastorno en población infantil hace que los estudios disponibles sean de carácter retrospectivo, no randomizados y con un escaso tamaño de la muestra. En consecuencia, existe evidencia científica limitada en el manejo de estos pacientes, por lo que en un principio su estudio y tratamiento se extrapoló de la experiencia con los pacientes adultos; hoy en día se tiene un mejor entendimiento de la fisiopatología y el tratamiento de la AHA tanto en pacientes adultos como en pediatría, teniendo como tratamiento tradicional de primera línea los corticoides, y fármacos inmunosupresores convencionales, y en algunos casos refractarios la esplenectomía. En los últimos años se han desarrollado nuevas terapias con diferente evidencia de éxito, pero que cada vez toman un lugar más fuerte dentro del tratamiento de la AHA; como la introducción de un anticuerpo monoclonal antiCD20, el cual ha cobrado relevancia y se ha introducido como tratamiento de primera línea en conjunto con esteroides mejorando tasas de respuesta.<sup>4</sup>

En los últimos años y ante el advenimiento de nuevas terapéuticas se han desarrollado nuevos estudios en pediatría, referentes tanto a descripciones clínicas y epidemiológicas como a tratamiento; ejemplo de esto es un estudio retrospectivo publicado en la *Polish Annals of Medicine* en cuanto al tipo de anticuerpo presentado en pacientes pediátricos se reportó una mayor frecuencia de anticuerpos calientes como causantes de la AHA, en dicho reporte se estudiaron 54 pacientes en edad pediátrica entre el 2004 – 2014, 20 de los 54 correspondiente a un 34% de los pacientes contaban con anticuerpos calientes<sup>1</sup>. Lo que concuerda con lo referido en la gran mayoría de la literatura en el que se reporta una mayor prevalencia de anticuerpos calientes. En otro estudio retrospectivo realizado en el Hospital Universitario de Valladolid, España que comprendió desde enero 1997 hasta julio 2019, encontraron que: de los 40 pacientes reclutados para el estudio que cumplían criterios de AHA, y que recibieron tratamiento con esteroides como primera línea de tratamiento, 72% de los casos alcanzaron respuesta completa, y un respuesta parcial en el 24% de los casos. <sup>2</sup>

En otro estudio publicado en en 2021<sup>3</sup>, en el ingresaron 11 pacientes entre los 0 - 18 años de edad, diagnosticados con AHAI y tratados con esteroides como tratamiento de primera línea, 10 niños recibieron prednisona a 2 mg/kg/día y 1 recibió metilprednisona por inestabilidad hemodinámica, las respuestas observadas fueron las siguientes; 3 alcanzaron remisión completa logrando suspender esteroide sin recaídas (40%), en 3 pacientes se utilizó Rituximab como tratamiento de segunda línea, al final del estudio 7 niños (70%) lograron remisión completa, el resto continuó con manejo esteroide dosis bajas con o sin ciclosporina<sup>3</sup>. Aproximadamente el 80% de los pacientes mejoraron en 2- 3 semanas de tratamiento.<sup>3</sup>

En un estudio prospectivo, realizado en las unidades hematológicas francesas<sup>15</sup> se demostró que la causa de anemia hemolítica autoinmune fue post infecciosa en el 10% de los casos, inmunológica en el 53% y primaria en el 37%. Después de una mediana de seguimiento de 3 años en el mismo estudio, se encontró que el 4 % de los niños falleció; el 28 % seguía siendo dependiente del tratamiento y el 39 % estaba en remisión completa continua.<sup>15</sup>

Por todo lo anterior, despierta la necesidad de realizar estudios en nuestra población para conocer la respuesta a los tratamientos establecidos en la actualidad, así como conocer las características epidemiológicas y describir las características clínicas de nuestros pacientes al ser una población mestiza con variantes que puede impactar en tratamiento y desarrollo de la anemia hemolítica autoinmune.

## MARCO TEORICO

### DEFINICION.

La anemia hemolítica autoinmune (AHA) es un trastorno inmunológico caracterizado por la presencia de autoanticuerpos que se dirigen en contra de antígenos expresados en la membrana de los eritrocitos, causando lisis de estos (hemólisis). Se define como una hemólisis adquirida descompensada causada por el sistema inmunológico del huésped, que actúa contra antígenos propios de los eritrocitos<sup>4</sup>. Clínicamente se presenta con síntomas que van desde palidez generalizada de tegumentos, ictericia, astenia, adinamia, datos de síndrome anémico, taquicardia, soplo cardiaco; dependiendo de la gravedad se pueden presentar datos de inestabilidad hemodinámica como datos insuficiencia cardiaca y daño renal agudo debido a anemia grave de instauración rápida.

Por definición, los pacientes con AHA presentan anemia que varía de leve a potencialmente mortal. Definimos anemia como una reducción de la concentración de la hemoglobina o de la masa global de hematíes en la sangre periférica por debajo de los niveles considerados normales para una determinada edad, sexo y altura sobre el nivel del mar.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de anemia en pediatría se establece tras la comprobación de la disminución de los niveles de la hemoglobina por debajo de -2 desviaciones estándar de la media para la edad y sexo, en el contexto de anemia hemolítica autoinmune se requiere una alta sospecha del padecimiento para solicitar lo estudios de laboratorio pertinentes, y de acuerdo con la clínica y resultados en caminar abordaje, hasta demostrar etiología autoinmune con lo que corroboramos el diagnóstico.

En la práctica, el diagnóstico y tratamiento de AHA suele ser difícil y depende de la comprensión adecuada de la fisiopatología y las pruebas de laboratorio realizadas, las contempladas inicialmente ante la sospecha de hemólisis son: biometría hemática completa, cuenta de reticulocitos, frotis de sangre periférica, niveles de deshidrogenasa láctica, bilirrubinas totales, conjugada y no conjugada, y examen general de orina. De acuerdo a las literatura, cuando se tiene la sospecha de un cuadro de AHA, es imperativo llevar un algoritmo de abordaje diagnóstico, de manera inicial la biometría hemática completa, en la que generalmente encontramos anemia normocítica normocrómica, recuento de reticulocitos el cual se suele encontrar elevado para compensar el grado de anemia, sin embargo, en un tercio de los pacientes se presenta reticulocitopenia transitoria a pesar de tener una línea de maduración eritroide normal o hiperplásica, el mecanismo de la reticulocitopenia no se conoce bien, pero se ha sugerido que un autoanticuerpo dirigido a las células progenitoras eritroides conduce a su destrucción selectiva de estos eritrocitos inmaduros<sup>15,17</sup>, en cuanto a las bilirrubinas estas se encuentran incrementadas a expensas de bilirrubina no conjugada (indirecta), así mismo se encuentran niveles haptoglobina disminuida, sobre todo en anemia hemolítica con destrucción intravascular, en el frotis de sangre periférica se encuentra

principalmente presencia de basofilia difusa, punteado basófilo, presencia de esferocitos o aglutinación, aunque ninguna de estas pruebas es 100% sensible ni específica para hemólisis. El inicio de los síntomas puede ser rápido, pero el paciente pediátrico suele estar bien compensado desde el punto de vista cardiovascular, y los síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva o colapso circulatorio son raros.

Una vez confirmados los datos de hemólisis, se requiere ampliar abordaje para establecer la etiología autoinmune, la prueba principal el test de antiglobulina directa (Coombs directo), el cual demuestra aglutinación de eritrocitos del paciente al agregar antiglobulina humana a la muestra, apoyando la etiología autoinmune de la hemólisis<sup>4</sup>. Es una prueba simple pero importante para establecer un diagnóstico de sospecha de AHAI; ya que detecta inmunoglobulina y/o complemento fijado en la superficie de los glóbulos rojos y ayuda en la clasificación de la hemólisis como inmuno o no inmunomediada; para la recolección de la muestra se prefieren las muestras de sangre anticoaguladas con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) porque este evita la fijación in vitro del complemento, se realiza en eritrocitos lavados, lo cual es necesario para eliminar las proteínas y el complemento que se encuentren presentes en el plasma y que podrían neutralizar el reactivo antiglobulina humana (AGH), provocando un resultado falso negativo. Por lo general, primero se usa un reactivo de AGH poli específico que contiene tanto anti-IgG como anti-complemento. Un resultado positivo con AHG poli específica conduce a la prueba con IgG monoespecífica y complemento.<sup>4,17</sup> La prueba de Coombs directa normalmente se realiza a temperatura ambiente (25 °C), pero se puede realizar a temperaturas entre 0 °C y 37 °C para determinar la reactividad térmica del anticuerpo.<sup>17</sup>

Es importante conocer que también nos podemos enfrentar a una AHAI con prueba de Coombs negativa, hasta un 3-11% de los casos, en ciertas situaciones, sobre todo cuando se realiza técnica estándar, como por ejemplo ante la presencia de un anticuerpo de baja afinidad o anticuerpo de clase IgA o IgM; así mismo, es importante conocer que una prueba de Coombs positiva no es específica de hemólisis, si no que se puede encontrar en otros procesos patológicos como enfermedades hepáticas, por depósito pasivo de anticuerpos o inmunocomplejos, infecciones crónicas, neoplasias, lupus eritematoso sistémico, enfermedades reumatológicas en general, trastornos renales, posterior a administración de medicamentos como inmunoglobulinas o globulina anti-timocito, por lo que las decisiones se deben individualizar en el contexto de cada paciente.

El examen de médula ósea, este no suele estar indicado, pero generalmente muestra hiperplasia eritroide en la mayoría de los pacientes.

#### CLASIFICACION.

La clasificación de la AHAI tiene una base fisiopatológica en función a la temperatura a la que reaccionan los anticuerpos y se dividen en AHAI de anticuerpos calientes, anticuerpos fríos y mixta<sup>4</sup>, la forma más común de AHAI en la población pediátrica se debe a autoanticuerpos reactivos al calor de tipo IgG, los anticuerpos reactivos al frío son responsables de las formas menos frecuentes de la enfermedad, conocidas como síndrome de crioaglutininas y crioheemoglobinuria

paroxística, definidas por el isotipo de inmunoglobulina contra los glóbulos rojos: IgM.

Un pequeño subconjunto de casos se reconoce como "AHAI de anticuerpos mixtos", con análisis de laboratorio que revelan hallazgos serológicos tanto de anticuerpos calientes como fríos.

Los anticuerpos calientes se definen así por tener una mayor afinidad por el antígeno a una temperatura 37°C, son anticuerpos policlonales (es decir, producidos por linfocitos B no clonales y células plasmáticas), por lo general, son de la clase IgG, pero pueden estar involucrados anticuerpos IgM calientes y, en casos raros, pueden estar involucrados anticuerpos IgA. Su patogenia es compleja, teniendo el sistema fagocítico mononuclear en el bazo un papel importante en la opsonización de los eritrocitos, lo que se denomina hemólisis extravascular. El sistema del complemento, activado por la vía clásica, está implicado en aproximadamente la mitad de los casos, esto ocurre por la fagocitosis de las células recubiertas por el fragmento C3b del complemento lo que causa la hemólisis extravascular, y en menor medida ocurre la escisión de C5 y la activación completa de la vía del complemento, lo que resulta en la formación del complejo de ataque a la membrana. Los anticuerpos fríos estos se unen al antígeno a temperaturas de 0 a 4°C, sin embargo, existen algunos anticuerpos con amplitud de temperatura los que pueden ser reactivos a temperaturas de hasta 32°C. La amplitud térmica es la temperatura más alta a la que se puede detectar la aglutinación, y las aglutininas frías con una amplitud térmica superior a 28 a 30 °C son mayormente patógenas<sup>5,7</sup>. En los pacientes afectados, las crio aglutininas son monoclonales, generalmente de la clase IgM, y son producidas por linfocitos clonales en la médula ósea. La hemólisis en la enfermedad por crio aglutininas es dependiente del complemento, esta activación del complemento terminal conduce la formación de complejo de ataque de membrana produciendo hemólisis intravascular, siendo este el principal mecanismo fisiopatológico en AHAI por anticuerpos fríos.

El anticuerpo de Donath-Landsteiner es una hemolisina de tipo IgG bifásica que se une a su antígeno a temperaturas bajas, pero activa la vía clásica del complemento a temperaturas 37° activando la cascada terminal de complemento causando una hemólisis intravascular<sup>5, 10</sup> que se denomina hemoglobinuria paroxística por frío. Es casi exclusivamente un padecimiento pediátrico, raro, que suele ser transitorio después de un proceso infeccioso viral<sup>4</sup>. La prueba de anticuerpos de Donath-Landsteiner es una evaluación bifásica in vitro del proceso hemolítico. El suero del paciente, de una muestra de sangre que se mantuvo a 37°C después de la recolección, se separa y luego se incuba a 4°C. Estos glóbulos rojos luego se transfieren a 37°C, cuando se recubren con el anticuerpo y el complemento, se lisan, entonces la prueba se interpreta como positiva<sup>6</sup>.

La AHAI de anticuerpos mixtos se define por la presencia de autoanticuerpos IgG (calientes) combinados con aglutininas frías (IgM) de título alto. La forma mixta de AHAI a menudo se caracteriza por niveles más bajos de hemoglobina y un peor pronóstico que la AHAI caliente, requiriendo dos o más líneas de tratamiento<sup>6</sup>. La prueba de Coombs suele ser positiva para IgG y C3b<sup>5</sup>.

Otra entidad relacionada con AHAI, es el síndrome de Evans el cual se describió por primera vez como anemia hemolítica con prueba de antiglobulina directa positiva y trombocitopenia inmunitaria que se presentaban simultáneamente o en sucesión,

en ausencia de cualquier etiología conocida. Se desconoce la frecuencia exacta del síndrome de Evans, pero representa del 13 % al 73 % de los casos pediátricos de AHAI publicados.<sup>17</sup> Actualmente se define como la destrucción autoinmune de al menos dos líneas de células hematológicas después de la exclusión de otros diagnósticos.<sup>15</sup> Entrando dentro de los síndromes asociados AHAI, se sabe que el Síndrome de Evans tiene un alto nivel de resistencia a los esteroides, una mayor duración del tratamiento y un perfil inmunológico adverso.

Todos los pacientes con AIHA deben ser evaluados por la presencia de enfermedades autoinmunes concurrentes, inmunodeficiencia, trastornos linfoproliferativos, enfermedades del tejido conjuntivo, malignidad, infección y fármacos que pueden inducir anemia hemolítica inmunomediada;<sup>17</sup> ya que desde el punto de vista etiológico más del 50% de los casos son idiopáticos, sin embargo, existen causas de AHAI secundarias como inmunodeficiencias, neoplasias (principalmente linfomas), lupus eritematoso sistémico, enfermedades vasculares e infecciones<sup>2,4,5</sup>. Se denomina AHAI primaria (50%) en ausencia de una enfermedad subyacente o secundaria cuando se relaciona con síndromes linfoproliferativos (20%), enfermedades autoinmunitarias (20%), infecciones y tumores<sup>8</sup>.

Resulta de suma importancia la clasificación de la anemia hemolítica autoinmune, ya que el tratamiento y el pronóstico depende de ello en la mayoría de los casos.

#### FISIOPATOLOGIA.

Inicia por la presencia de una vida útil reducida de los eritrocitos debido a la destrucción prematura, que va desde casi normal hasta notablemente acortada. En compensación por la vida útil reducida de los glóbulos rojos, la médula ósea aumenta la producción de eritrocitos, como resultado del aumento de la producción de glóbulos rojos en respuesta a la hemólisis, el recuento de reticulocitos a menudo supera el 2%, con un recuento absoluto de reticulocitos generalmente >100,000/microl. La fisiopatología de la AHAI es compleja y aun no comprendida en su totalidad, estudios recientes indican la participación de la desregulación de las células T y B, linfocitos reguladores CD4+ y CD25+ reducidos, con expansión clonal de los linfocitos T CD8+, desequilibrio de los linfocitos Th17/Tregs y Tfh/Tfr así como, alteración de la apoptosis de los linfocitos.<sup>13</sup> Las células Th17 participan en el desarrollo de la inflamación y la autoinmunidad, mientras que las células Treg la inhiben y mantiene la homeostasis inmune. Estudios recientes han dilucidado la importancia de la acción de las células Th17 en el curso y desarrollo de AHAI sobre todo de anticuerpos calientes, encontrándose elevadas en pacientes con AHAI.<sup>14</sup>

Se ha demostrado también que el mimetismo molecular entre autoantígenos y antígenos patógenos es uno de los posibles mecanismos por los cuales los patógenos podrían estar involucrados en la inducción y progresión de AIHA.

Como ya lo habíamos mencionado previamente, Los anticuerpos producidos son de dos clases principales: inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM). Los glóbulos rojos recubiertos de IgG son reconocidos por los macrófagos con receptores específicos en su superficie que son eficaces para unirse y estimular la ingestión de las células recubiertas de IgG. Además de la eliminación de los glóbulos rojos recubiertos de IgG por parte de los macrófagos, los pacientes con AHAI también puede tener anticuerpos de tipo IgM o, en raras ocasiones, anticuerpos de tipo inmunoglobulina A (IgA) dirigidos a los glóbulos rojos. Los

receptores de macrófagos Fc $\gamma$  son los principalmente responsables de la eliminación de las células recubiertas de IgG, los más frecuentemente encontrados son Fc $\gamma$ RI, Fc $\gamma$ RIIA y Fc $\gamma$ RIIA. Los anticuerpos IgM unidos a la superficie de los glóbulos rojos pueden iniciar la activación de la vía clásica del complemento, lo que resulta en el depósito de los componentes del complemento: generalmente C3b hasta llegar al complejo ataque de membrana C9 con lo que se causa la hemólisis intravascular característica de los anticuerpos fríos. El anticuerpo IgM se une a los glóbulos rojos a temperaturas por debajo de los 37°C. Conforme los hematíes retornan a la temperatura corporal, la IgM se disocia, dejando sólo a C3b unido a la superficie del eritrocito.<sup>19</sup>

El curso de la AHAI puede ser crónico, así como, fatal con una tasa de mortalidad en pediatría de hasta 4%. Los pacientes con AIHA con anticuerpos IgG (calientes) pueden cursar sólo con una enfermedad aguda, pero generalmente tienden a tener un curso clínico crónico caracterizado por remisiones y recaídas intermitentes. Por el contrario, los pacientes con anticuerpos reactivos al frío IgM, cursan frecuentemente con una enfermedad autolimitada grave y aguda que requiere atención de apoyo a corto plazo con transfusión.<sup>17</sup>

Varios estudios han intentado definir los factores pronósticos de la AHAI pediátrica. Se ha encontrado que una prueba de antiglobulina directa (Coombs directo) positiva para anticuerpos mixtos IgG/C3b tiene más probabilidades de asociarse con una enfermedad crónica.

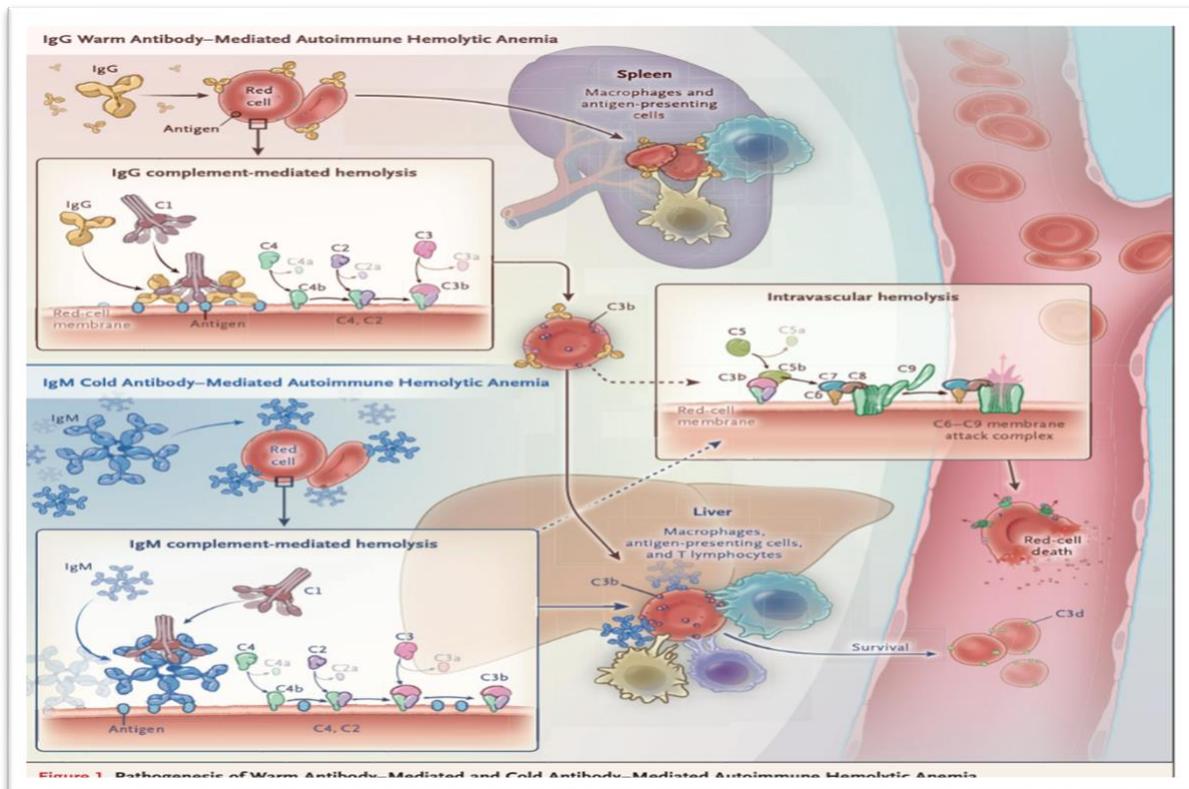


Imagen tomada de: Autoimmune Hemolytic Anemias. (2021). *The new England journal of medicine*, 385(15).

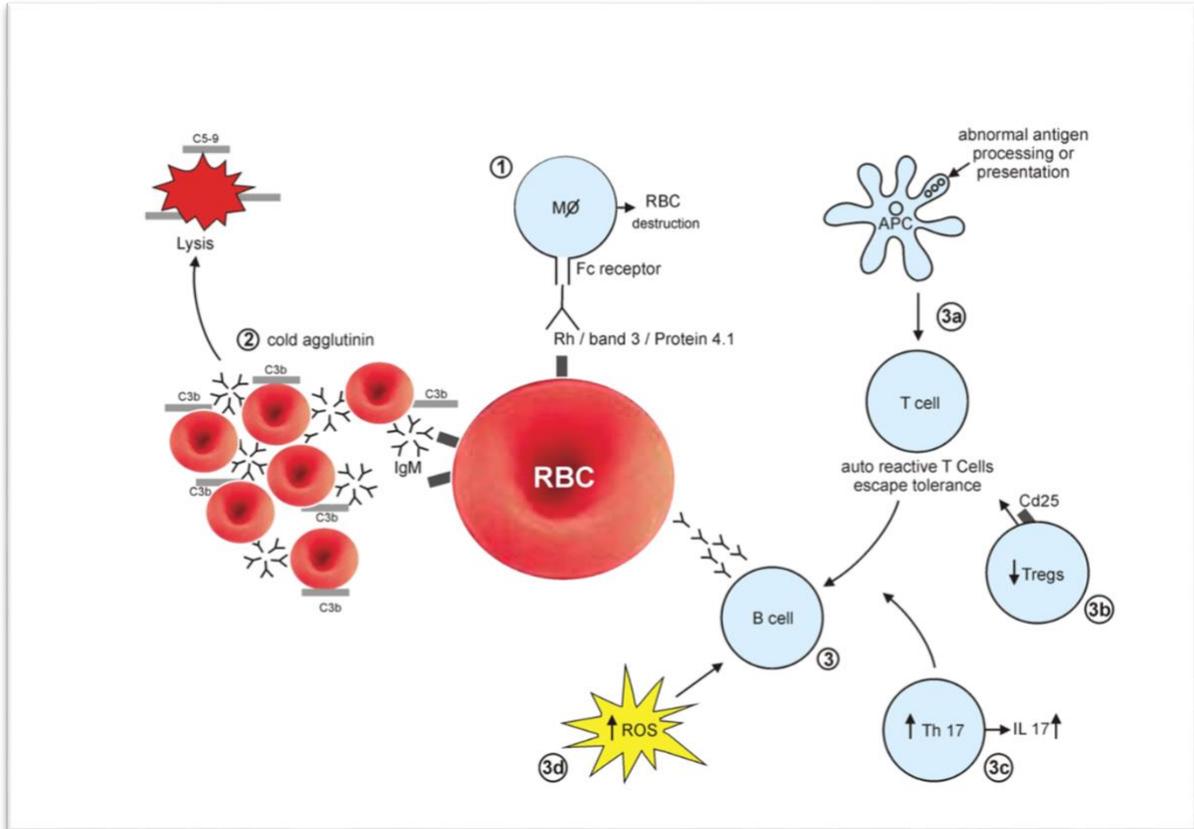


Imagen tomada de: MARCUS, N., & ATTIAS, D. (2014). Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, 8(1).

## TRATAMIENTO.

La anemia hemolítica autoinmune es una condición potencialmente fatal, y la decisión sobre el tratamiento depende de la gravedad y la rapidez con que se instaure la anemia.<sup>17</sup> Los dos principales determinantes del tratamiento son el tipo de anticuerpo implicado (mediado por IgG frente a IgM) y si la AHAI es primaria o secundaria.

En cuanto a la terapia transfusional, esta se debe individualizar dependiendo de la clínica de cada paciente, en un niño con anemia leve de entre 9- 12g/dl, sin datos clínicos de síndrome anémico, puede manejarse únicamente observación , si el paciente cursa con un grado moderado a severo de anemia con un nivel de hemoglobina de entre 6-9 g/dl que se encuentra sintomático y en pacientes con anemia severa con niveles inferiores a 6 g/dl, entonces estaría indicada la transfusión de concentrado eritrocitario con un paquete fenotipado y compatible. En ciertos casos una vez que se ha determinado el fenotipo de glóbulos rojos deseado para un paciente en particular, el suero del paciente se utilizará para realizar pruebas cruzadas con las unidades de glóbulos rojos. Si la especificidad antigénica es panreactiva, es probable que la prueba cruzada no identifique unidades de sangre que sean totalmente compatibles, las unidades que son "menos incompatibles" con el suero del paciente generalmente se proporcionan para la transfusión.

El principal tratamiento de la AIHA se basa en la inhibición de la producción de autoanticuerpos mediante monoterapia con corticoesteroides o terapia combinada y en raras ocasiones, fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores. La reducción de la destrucción de eritrocitos a través de la esplenectomía es actualmente la tercera línea de tratamiento para AIHA por anticuerpos calientes.<sup>13</sup> Dentro los tratamientos que encontramos dirigidos a AHAI actualmente, los corticoesteroides son la primera línea en cuanto AHAI anticuerpos calientes principalmente, con una alta respuesta a tratamiento, con una tasa de respuesta de hasta 80%, sin embargo, se han reportado series de casos en las que solo 1 de cada 3 casos permanece en remisión a largo plazo una vez que se suspende el fármaco, otro 50% requiere dosis de mantenimiento y aproximadamente un 20-30% necesita terapias adicionales de segunda línea.<sup>18</sup> Típicamente la prednisona en una dosis inicial de 1mg/kg/día o metilprednisolona en dosis que van desde 1 mg/kg/día a bolos de 30mg/kg/día, sin embargo la tasa de recaída o pérdida de respuesta al retirar el tratamiento es de un 60% aproximadamente<sup>4</sup>, los mecanismos de acción de los esteroides sobre la anemia hemolítica autoinmune incluye la supresión de la producción de autoanticuerpos, la reducción de la afinidad de los anticuerpos y la disminución de la destrucción de los eritrocitos por parte de los macrófagos esplénicos, por la disminución de la expresión de los receptores Fc<sup>9</sup>.

El tratamiento de primera línea de acuerdo a la guía de práctica clínica CENETEC para la AHAI por anticuerpos calientes es en base a corticoesteroides como lo descrito en las guías y literatura internacional, se sugiere iniciar prednisona 1-2 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas; o metilprednisolona 2-4mg/kg/día cada 6 horas ó en bolo de 15-30 mg/kg/día durante 3 días en los pacientes con inestabilidad hemodinámica y continuar con prednisona VO. Posteriormente se disminuye la dosis a razón de 0.5mg/kg/día hasta llegar a la dosis mínima eficaz, la cual debe mantenerse de 3 a 18 meses<sup>11</sup> con una variación importante en cuanto al tiempo de requerimiento de esteroide confiere, ya que se encontró literatura de que va desde 1 a 12 meses mínimo. Se recomienda reservarse el uso de inmunoglobulina para pacientes que requieren transfusión de hemocomponentes y en casos crónicos refractarios.

Aproximadamente un 20-30% requerirá una segunda línea de tratamiento que se iniciará en casos de ausencia de respuesta, dependencia o refractariedad a corticoides<sup>1</sup>. Las indicaciones para iniciar un tratamiento de segunda línea son la falta de respuesta al tratamiento de primera línea o la dependencia a los esteroides<sup>10</sup>. De acuerdo con la ASH se considera una línea de tratamiento posterior en los siguientes escenarios<sup>4</sup>:

1. Requerimiento de >20mg/día de prednisona o corticoesteroide equivalente, para mantener el control de la hemólisis.
2. Recaída clínicamente significativa (hemoglobina < 11gdl o anemia sintomática, con evidencia de hemólisis)
3. Intolerancia a un tratamiento efectivo.

Dentro de las alternativas de segunda línea que se han estudiado hasta el momento encontramos medicamentos como inmunoglobulina, agentes monoclonales como Rituximab, inmunosupresores como micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida, etc. En algunos pacientes se llega a requerir esplenectomía.

En pacientes que recibieron esteroides de primera línea, el tratamiento de elección de segunda línea durante mucho tiempo fue la esplenectomía. Sin embargo, las recientes guías del Reino Unido y Francia han favorecido al Rituximab. Debido al número relativamente grande de series de casos publicados que han aumentado la certeza de su eficacia y tolerabilidad<sup>4,12</sup>.

Rituximab, es un anticuerpo monoclonal, quimérico murino/humano, específico para el antígeno CD20, expresado en la superficie de los linfocitos B, el dominio Fab de Rituximab se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glucosilada, expresada en los linfocitos pre- B y B maduros, tanto en células B normales como en tumorales, pero no en células madre hematopoyéticas, células pro-B, células plasmáticas normales ni en otros tejidos normales<sup>12</sup>. Sus mecanismos de acción in vivo incluyen citotoxicidad mediada por complemento, citotoxicidad dependiente de anticuerpos, inhibición de la proliferación de células B e inducción de apoptosis<sup>12</sup>. La buena eficacia terapéutica, junto con su toxicidad limitada, que consiste principalmente en eventos relacionados con la infusión, ha llevado al uso reciente de este agente para el tratamiento de trastornos autoinmunes, con el objetivo de interferir o, en el mejor de los casos, abolir la producción de autoanticuerpos.

Las terapias inmunosupresoras alternativas relativamente no tóxicas, como el micofenolato de mofetilo, la azatioprina y la ciclosporina, también se pueden utilizar como tratamiento de segunda y tercera línea.

Junto con una mejor comprensión de la patogenia de AHAI, surge la necesidad de nuevas y más efectivas terapias. Los objetivos de las nuevas terapias son principalmente los linfocitos B, los linfocitos T y la cascada del complemento. Por ejemplo, Sirolimus ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de AIHA en niños después del trasplante.<sup>13</sup>

Este estudio pretende describir las formas de presentación y el diagnóstico de la AHAI en una población pediátrica de un hospital de tercer nivel, así como analizar el tratamiento recibido y la respuesta al mismo.

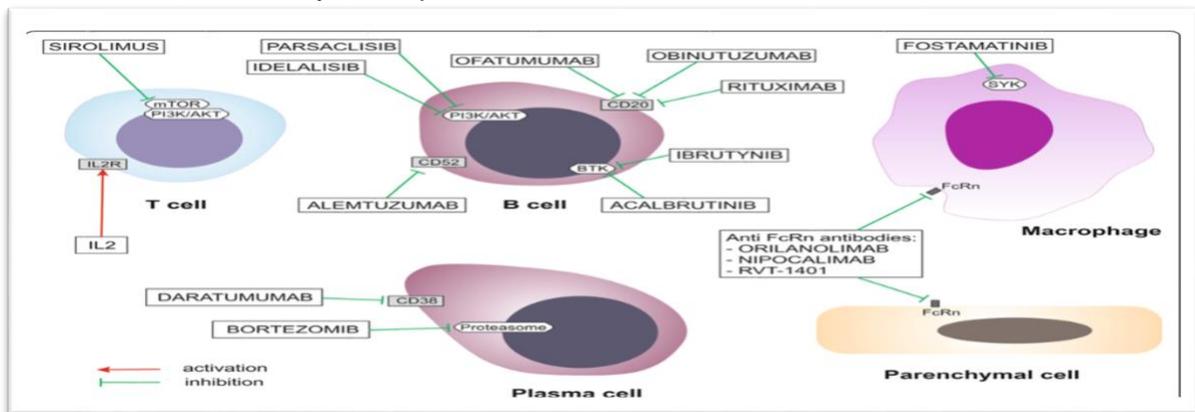


Imagen tomada de: Michalak, S. S., Olewicz-Gawlik, A., Rupa-Matysek, J., Wolny-Rokicka, E., Nowakowska, E., & Gil, L. (2020). Autoimmune hemolytic anemia: current knowledge and perspectives. *Immunity & Ageing*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00208>

## **Planteamiento del problema**

La anemia hemolítica autoinmune es un padecimiento poco común en el ámbito de la pediatría, por lo que existen pocos estudios relacionados con el tratamiento en niños, así como, pocos protocolos y algoritmos de tratamiento, siendo la gran mayoría extrapolados de lo estudiado en la población adulta, por lo que surge la necesidad de realizar mayor investigación en los pacientes pediátricos que cursan con dicha afección, esto con el fin de lograr tener un adecuado protocolo diagnóstico y terapéutico; para así lograr una mayor respuesta a tratamiento, disminuir las recaídas y por ende la mortalidad en nuestros pacientes. Sobre todo, ante el advenimiento de nuevas terapias blanco y nuevas generaciones de medicamentos que aún están por aprobarse en pediatría y algunos otros que ya se encuentran clasificados como segunda línea de tratamiento. Así mismo, es interesante e importante conocer las características encontradas en nuestra población, ya que la mayoría de la literatura y estudios se han realizado en población caucásica; al encontrar ciertas características, diferencias y semejanzas de puede establecer un protocolo diagnóstico y terapéutico dirigido a nuestra población en particular.

## **Pregunta de investigación**

¿Cuál ha sido la respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune en el Hospital Infantil de México Federico Gómez?

## **Justificación**

En los últimos años se han visualizado grandes avances en el área de medicina tanto en procesos diagnósticos como terapéuticos, con la llegada de medicamentos innovadores como terapias blancas, se ha logrado una mejoría en el tratamiento de enfermedades poco frecuentes, sin embargo la gran mayoría de estudios y ensayos clínicos empleados se realizan en poblaciones con características diferentes a la nuestra, con pocos estudios en población hispana, por lo que resulta de importancia conocer las características epidemiológicas y las respuestas a estos tratamientos de primera y segunda línea, para conocer las diferencias y con esto otorgar un menor manejo a los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune específicamente, para administrar la terapéutica con mejores resultados y con ellos disminuir gastos y facilitar el proceso diagnóstico a nuestros pacientes.

## **Hipótesis**

Los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune tienen una buena respuesta al tratamiento de primera elección, los corticoesteroides, con poca necesidad de utilizar tratamientos de segunda línea.

## **Objetivos**

### Objetivo general:

Específico: conocer la respuesta al tratamiento utilizado en pacientes con anemia hemolítica autoinmune en Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de trece años.

### Objetivos específicos

1. Conocer las características epidemiológicas de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune del Hospital Infantil de México Federico Gómez
2. Conocer las características clínicas de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune del Hospital Infantil de México Federico Gómez
3. Describir los tipos de anticuerpos encontrados al diagnóstico de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune del Hospital Infantil de México Federico Gómez
4. Describir causas de anemia hemolítica autoinmune secundaria de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune del Hospital Infantil de México Federico Gómez
5. Describir necesidad de requerimiento transfusional de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune del Hospital Infantil de México Federico Gómez

## **Metodología**

### Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal.

Lugar de realización: Servicio Hematología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Población: Pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Muestra:

La muestra se conforma de 26 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune que recibieron tratamiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de tiempo del año 2009 al 2022.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune realizado en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### Criterios de exclusión:

- Pacientes sin expediente clínico físico
- Pacientes con expediente clínico incompleto

### Metodología de estadística:

Se evaluaron los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos encontrados en base de datos del servicio de hematología de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune, se revisaron expedientes físicos y se complementó con expediente electrónico en área de archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Se utilizó hoja de cálculo de Excel, procesador de datos Word, se analizaron datos con programa estadístico SPSS, para el análisis descriptivo se utilizaron frecuencias, medidas de tendencia central como mediana y medidas de dispersión como rangos, mínimos, máximos.

### Descripción de variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la evaluación	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Conjunto de características biológicas que corresponden a un género desde el punto de vista biológico	Fenotípico sexual del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo	Cantidad de proteína en G/DL reportada en biometría hemática inicial	Cuantitativa Continua	g/dl
Hematocrito	Volumen de glóbulos con relación al total de la sangre; que se expresa de manera porcentual	Porcentaje que ocupan los eritrocitos en relación con sangre total expresada en biometría inicial	Cuantitativa Continua	Porcentaje
Reticulocitos	Glóbulos rojos inmaduros, con contenido de ARN y síntesis de Hemoglobina	Cantidad cuantificada de reticulocitos (eritrocitos inmaduros) por cada 100 eritrocitos en sangre periférica	Cuantitativa continua	Porcentaje
Neutrófilos	Leucocitos polimorfonucleares componentes esenciales del Sistema Inmune Natural.	Numero de polimorfonucleares respecto a leucocitos totales	Cuantitativa Continua	uL
Plaquetas	Fragmentos citoplasmáticos irregulares, carentes de núcleo, derivados de la fragmentación de sus células precursoras los megacariocitos	Cantidad de plaquetas reportadas en biometría hemática	Cuantitativa continua	X10 <sup>9</sup> /L
Bilirrubina total	Pigmento amarillo que se encuentra en la bilis y se forma por la degradación de la hemoglobina.	Cantidad de pigmento sérico total encontrado al diagnostico	Cuantitativa continua	Mg/dl

Bilirrubina directa (conjugada)	Bilirrubina unida con el ácido glucurónico	Cantidad de bilirrubina total reportada en laboratorios iniciales	Cuantitativa continua	Mg/dl
Bilirrubina indirecta	Bilirrubina unida a albúmina, no conjugada por el hígado, e insoluble en solventes acuosos	Cantidad de bilirrubina indirecta reportada en laboratorios iniciales	Cuantitativa continua	Mg/dl
Deshidrogenasa láctica (DHL)	Enzima implicada en la vía metabólica glucolítica, especialmente en condiciones anaerobias, encargada de la conversión de piruvato a lactato	Cantidad de DHL reportada en laboratorios iniciales	Cuantitativa continua	u/l
Coombs directo	Prueba de antiglobulina directa usada para determinar anticuerpos unidos a eritrocitos o complemento en membrana eritrocitaria.	Prueba de antiglobulina realizada en muestra eritrocitos del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo
Anticuerpo caliente	Autoanticuerpo de clase IgG que reacciona a temperatura de 37°	Resultado prueba de Coombs mono específico positivo a IgG	Cualitativa Nominal	IgG Positivo Negativo
Anticuerpo frio	Autoanticuerpo de clase IgM que reaccionan a temperaturas bajas generalmente de 0 a 4°	Resultado de prueba de Coombs mono específico positivo a C3b	Cualitativa nominal	C3b Positivo Negativo
Anticuerpos mixtos	Presencia de autoanticuerpos IgG (calientes) combinados con aglutininas frías (IgM) de título alto	Resultado de prueba de Coombs mono específico positivo para IgG Y C3b	Cualitativa nominal	IgG – C3b positivo
Anemia	Disminución de hemoglobina debajo de 2 desviaciones estándar de acuerdo con edad	Anemia leve Hemoglobina ente 8.1 – 10 g/dl Anemia moderada hemoglobina entre 8 – 6.1 g/dl Anemia grave Hemoglobina < 6gr/dl	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa
Tratamiento de primera línea	Tratamiento aceptado como el mejor para el tratamiento inicial de una afección o enfermedad.	Primer tratamiento proporcionado al paciente en estudio	cualitativa nominal	Esteroides otro
Respuesta al tratamiento	Mantiene niveles de hemoglobina igual o mayor a 10.	Incremento de niveles de hemoglobina 2-3gr/dl por semana o se mantiene niveles de	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

		hemoglobina igual o mayor a 10		
Recaída	Presencia de hemólisis posterior a remisión completa	Disminución de hemoglobina con presencia de datos de hemólisis posterior a recuperación completa	Cualitativa nominal dicotómica	Si No
Transfusión	Procedimiento a través del cual se suministra sangre o cualquiera de sus componentes a un ser humano, solamente con fines terapéuticos	Transfusión de concentrado eritrocitario	Cualitativa nominal dicotómica	Si No

## RESULTADOS

Se encontraron 34 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune en la base de datos consultada, se eliminaron de acuerdo con los criterios de inclusión a 6 pacientes por no contar con expediente físico ni electrónico para obtener los datos para el estudio y dos por presentar diagnóstico final de anemia hemolítica hereditaria.

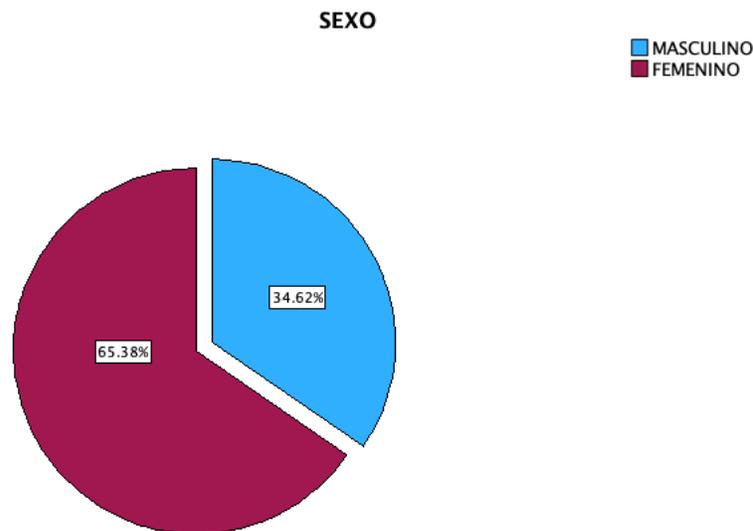
La muestra final se conformó de 26 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune corroborado por los datos obtenidos.

De acuerdo con la distribución por sexo, se encontró que el predominio se encontró en el sexo femenino con un porcentaje de 65% en comparación con el sexo masculino con un 34%.

## SEXO

Tabla 1. Frecuencia sexo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	9	34.6
FEMENINO	17	65.4
Total	26	100.0



Gráfica 1. Grafica de distribución de sexo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune

Se encontró una edad promedio al diagnóstico de 8 años, entre un rango de 8 meses a 16 años, con una moda de 16 años reportándose en un 19.2%.

## EDAD

**Tabla 2. Tabla de frecuencia de edad de pacientes con anemia hemolítica autoinmune.**

Edad en años.	Frecuencia	Porcentaje
0.8	1	3.8
1	4	15.4
2	1	3.8
3	1	3.8
4	2	7.7
5	2	7.7
7	2	7.7
8	2	7.7
9	1	3.8
11	2	7.7
12	1	3.8
13	1	3.8
15	1	3.8
16	5	19.2
Total	26	100.0

**Tabla 3. Estadísticos de edad de pacientes con anemia hemolítica autoinmune**

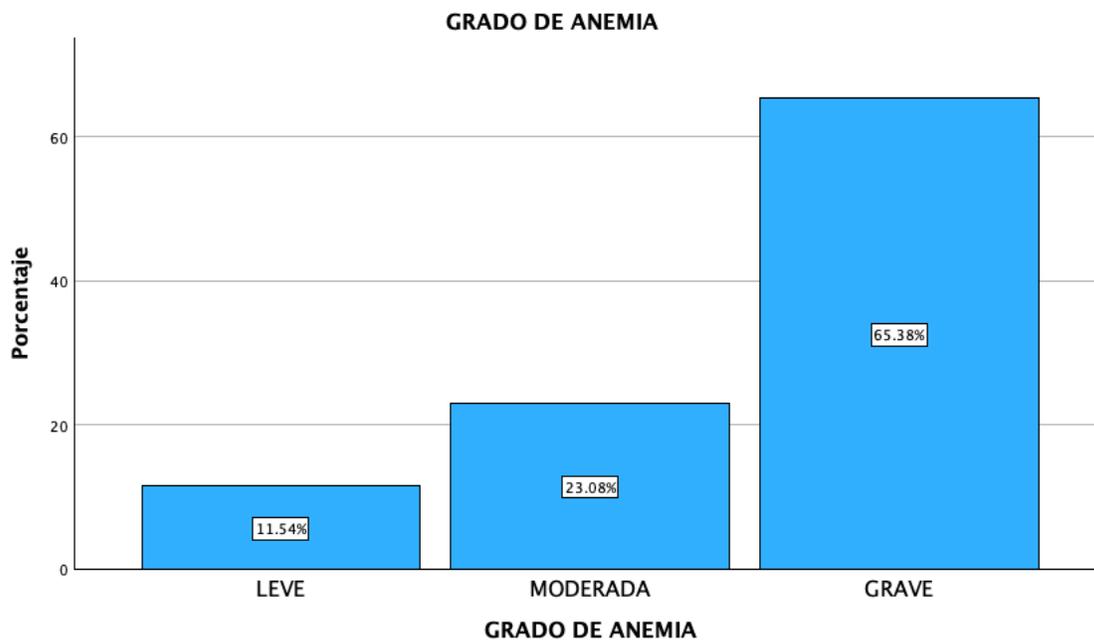
EDAD		
Válido		26
Perdidos		0
Media		8.03
Mediana		7.50
Moda		16
Mínimo		0.8
Máximo		16

En cuanto al nivel de hemoglobina encontrado al diagnóstico y el grado de anemia se encontró un promedio de hemoglobina de 5.4g/dl, con un rango de 2.2g/dl a 13.2 g/dl. Resulto una mediana de 4.9g/dl con una moda de 2.9 g/dl.

En cuanto al grado de anemia esta se clasificó de acuerdo con la clasificación de la OMS, el estudio arrojó que el grado predominante de anemia de acuerdo con el nivel de hemoglobina obtenida al diagnóstico fue anemia grave con 65% con un total de 17 de los 26 pacientes evaluados; el grado leve fue de menor porcentaje con un 11.5% y el moderado un 23% con 3 y 6 pacientes respectivamente.

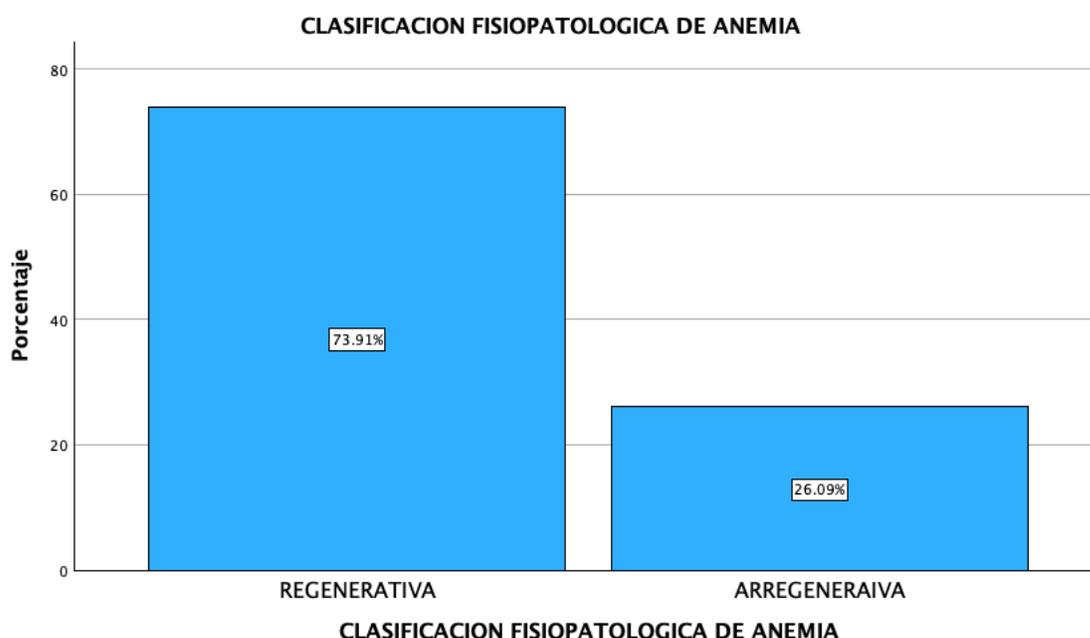
**Tabla 4. Nivel de hemoglobina determinado al diagnóstico de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune**

Pacientes	Media	Mediana	Moda	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
26	5.4731	4.9000	2.90	2.62489	2.20	13.2



Gráfica 2. Clasificación de acuerdo con el grado de anemia al diagnóstico de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune.

En cuanto a la clasificación de acuerdo con la fisiopatología, determinado por el número de reticulocitos corregidos el estudio arrojó que un 73.9% se clasificó como anemia regenerativa con reticulocitos corregidos > 2%, en contraste con los reticulocitos no corregidos con lo que se encontraron al 100% de los casos dentro de anemia regenerativa. Los reticulocitos corregidos se encontraron dentro del rango mínimo 0.3 y máximo 27.5% en comparación con no corregidos con rango mínimo de 2% y máximo de 50%.



Grafica 3. Clasificación de acuerdo con recuento de reticulocitos al diagnóstico de pacientes con anemia hemolítica autoinmune.

**Tabla 6. Clasificación fisiopatológica reticulocitos sin corregir**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	REGENERATIVA	23	88.5	100.0	100.0
Perdidos	ARREGENERATIVA	3	11.5		
Total		26	100.0		

**Tabla 7. Comparativa de estadísticas entre reticulocitos no corregidos y corregidos.**

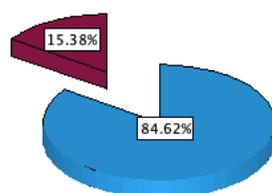
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. estándar
RETICULOCITOS	23	2.00	50.00	15.7174	13.62363
RETICULOCITOS CORREGIDOS	23	.30	27.50	5.8217	6.39367

Los resultados en cuanto al nivel de bilirrubina al diagnóstico se encontró un rango amplio valorando la bilirrubina total a expensas de bilirrubina indirecta (no conjugada) encontrando un mínimo de bilirrubina total 0.6mg/dl y un máximo de 7.05mg/dl con bilirrubina indirecta de 0.44mg/dl y 6.54 respectivamente. El 84.6% de los pacientes debuto con bilirrubina total > 2mg/dl, en contraste con un 15.4% que presentó niveles menores a 2mg/dl.

**Tabla 7. Estadísticas referentes a bilirrubina total al diagnóstico de pacientes con anemia hemolítica autoinmune.**

Pacientes	Media	Mediana	Desviación estándar	Mínimo	Máximo
26	3.4638	3.3000	1.83	0.60	7.05

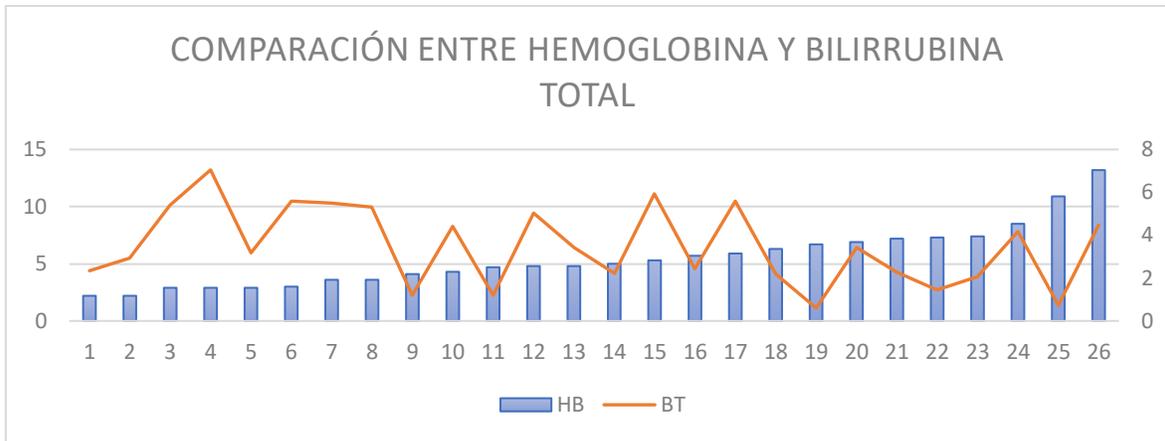
**BILIRRUBINA TOTAL >2MG/DL**



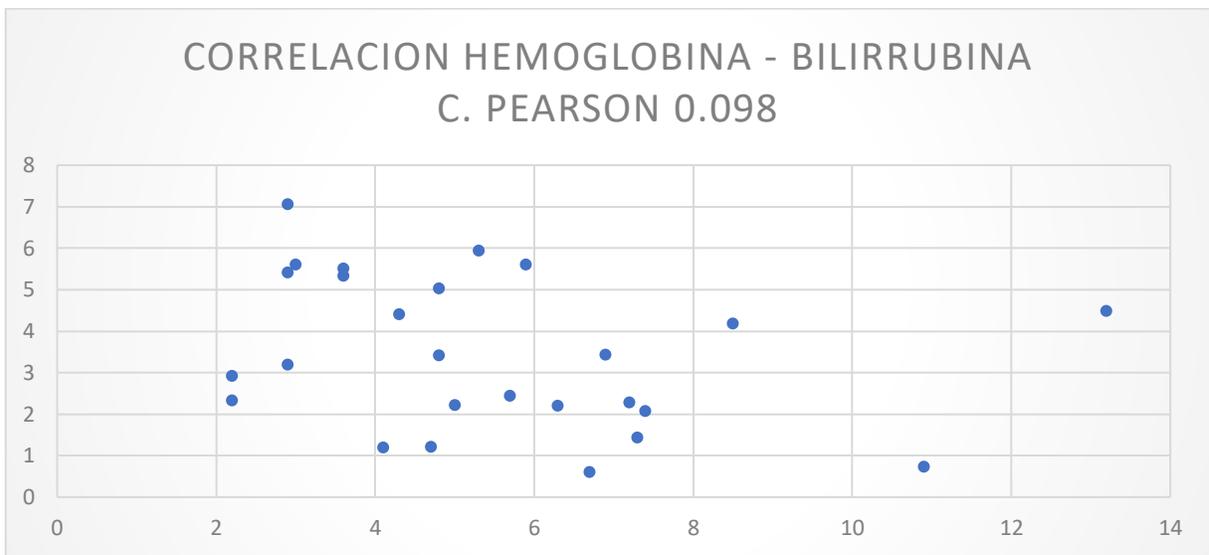
Grafica 4. Porcentaje de pacientes con bilirrubina >2mg/dl al diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune

**Tabla 8. Tabla relación de estadísticas entre bilirrubina total e indirecta en pacientes con anemia hemolítica autoinmune**

	BILIRRUBINA TOTAL	BILIRRUBINA INDIRECTA
N	26	26
Media	3.4638	3.0262
Mediana	3.3000	2.9500
Mínimo	.60	.44
Máximo	7.05	6.54



Gráfica 5. Gráfica de comparación entre los niveles de hemoglobina y bilirrubina al diagnóstico.

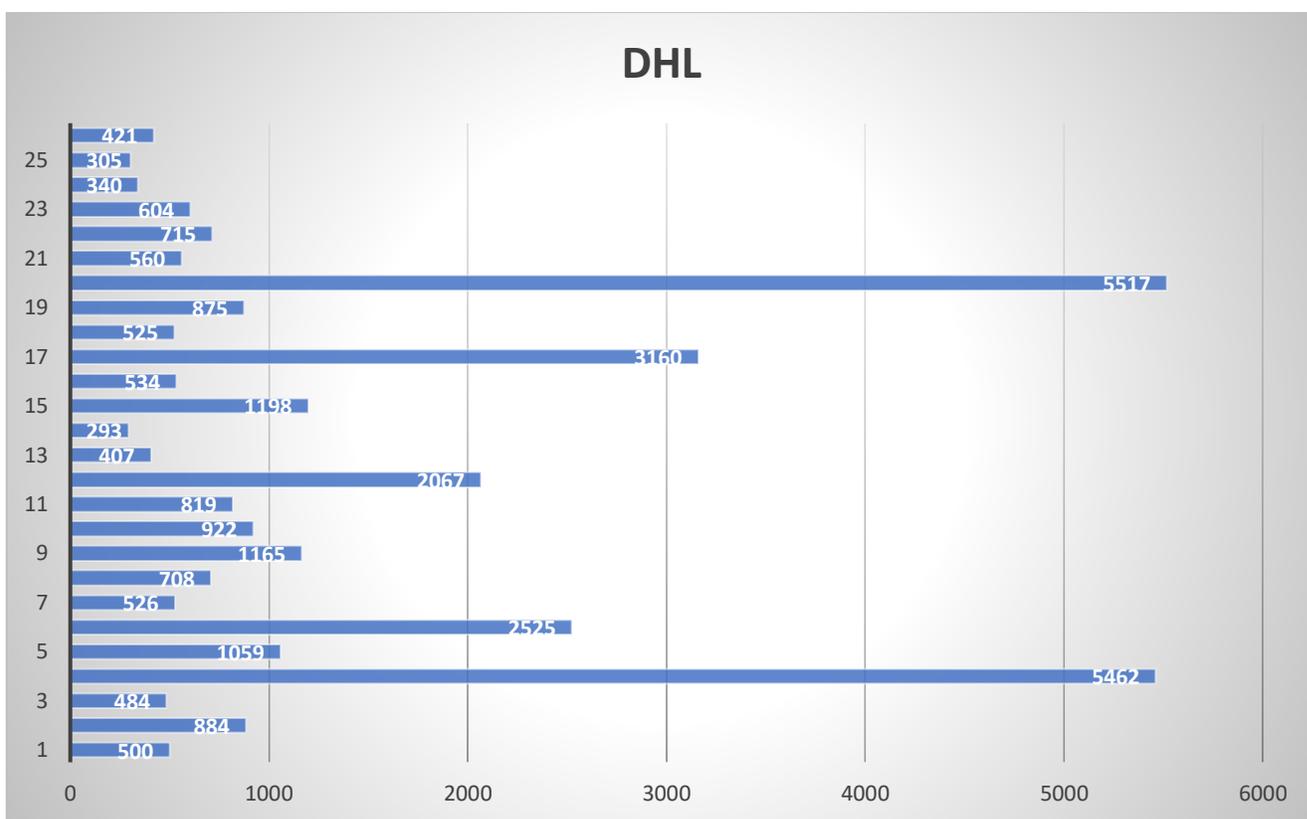


Gráfica 6. Gráfica de dispersión, correlación entre hemoglobina y bilirrubina al diagnóstico.

Los niveles de DHL determinados al diagnóstico se encontraron dentro de un rango de 5224 u/l, con una mínima de 293 u/l y máxima de 5517 u/l, con un promedio de 1252 u/l

**Tabla 9. Descripción de niveles de DHL en pacientes con anemia hemolítica autoinmune.**

	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media
DESHIDROGENASA LACTICA	26	5224.00	293.00	5517.00	1252.8846

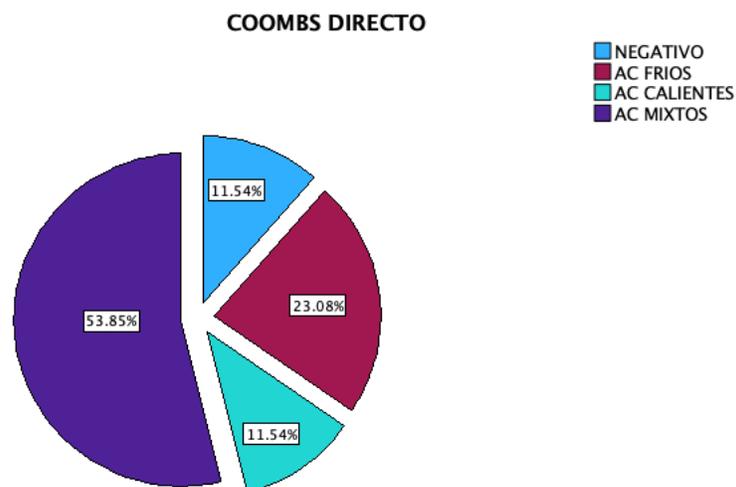


Grafica 7. Niveles de DHL al diagnóstico de pacientes con anemia hemolítica autoinmune.

El reporte de prueba de antiglobulina directa (Coombs directo) monoespecífico, con el fin de determinar el tipo de anticuerpo causante de la anemia hemolítica autoinmune, se encontró negativo en 3 pacientes correspondiente a un 11.5% del total de los casos, se detectó positivo para anticuerpos calientes en 3 pacientes igualmente correspondiente a 11.5% , el reporte positivo para anticuerpos fríos en un 23% de los casos con un total de 6 pacientes y por último el mayor porcentaje se reportó asociado a anticuerpos mixtos con 14 pacientes correspondiente a 53.8%

**Tabla 10. Resultados de Coombs directo monoespecífico de pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.**

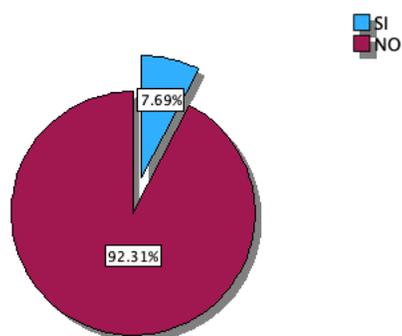
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
NEGATIVO	3	11.5	11.5
AC FRIOS	6	23.1	34.6
AC CALIENTES	3	11.5	46.2
AC MIXTOS	14	53.8	100.0
Total	26	100.0	



Gráfica 8. Porcentajes de resultados de prueba de Coombs directo monoespecífico

De acuerdo con la prueba de Coombs y los anticuerpos presentados, así como, la clínica presentada por los pacientes evaluados de los 26 pacientes evaluados, en 2 de ellos se integró el diagnóstico de síndrome de Evans por la presencia concomitante de otra citopenia inmune. Lo cual corresponde al 7.6% del total de los casos. El paciente 1 se presentó con prueba de Coombs negativo, se asoció a neutropenia con cuenta de 987 neutrófilos totales, mismo que respondió al manejo con prednisona. El paciente 16, presentó prueba de Coombs positiva para anticuerpos calientes y neutropenia concomitante, con cuenta de neutrófilos totales de 540, con adecuada respuesta a tratamiento primera línea con esteroide.

#### SINDROME EVANS

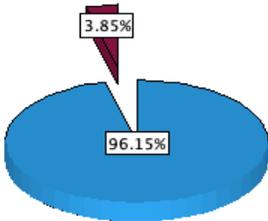


Gráfica 9. Porcentaje de pacientes con diagnóstico de síndrome de Evans.

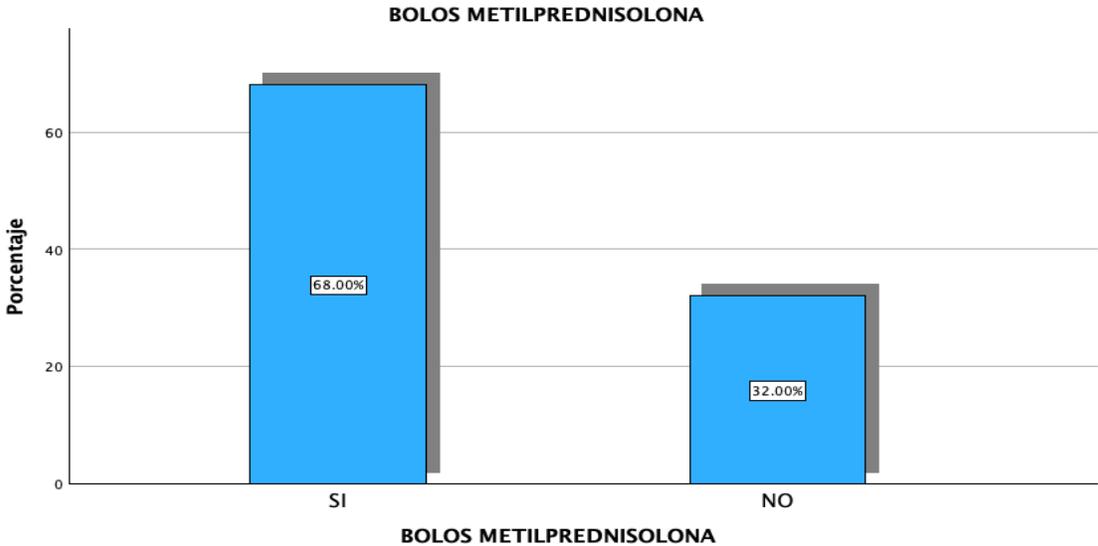
El tratamiento de primera línea utilizado en los pacientes estudiados fueron los corticoesteroides en un 96% (25 de 26 pacientes), el paciente que no recibió esteroide se presentó con un cuadro de sepsis por lo que se decidió el manejo inicial con gammaglobulina. De los 25 pacientes que iniciaron tratamiento de primera línea con corticoesteroide 17 (68%) requirieron bolos de metilprednisolona a dosis de 30mgkgdía, mientras que el 32% (8 pacientes) restante inicio tratamiento con corticoesteroide oral a dosis plena (prednisona 2mgkgdía)

**PRIMERA LINEA DE TRATAMIENTO**

■ ESTEROIDE  
■ OTRO

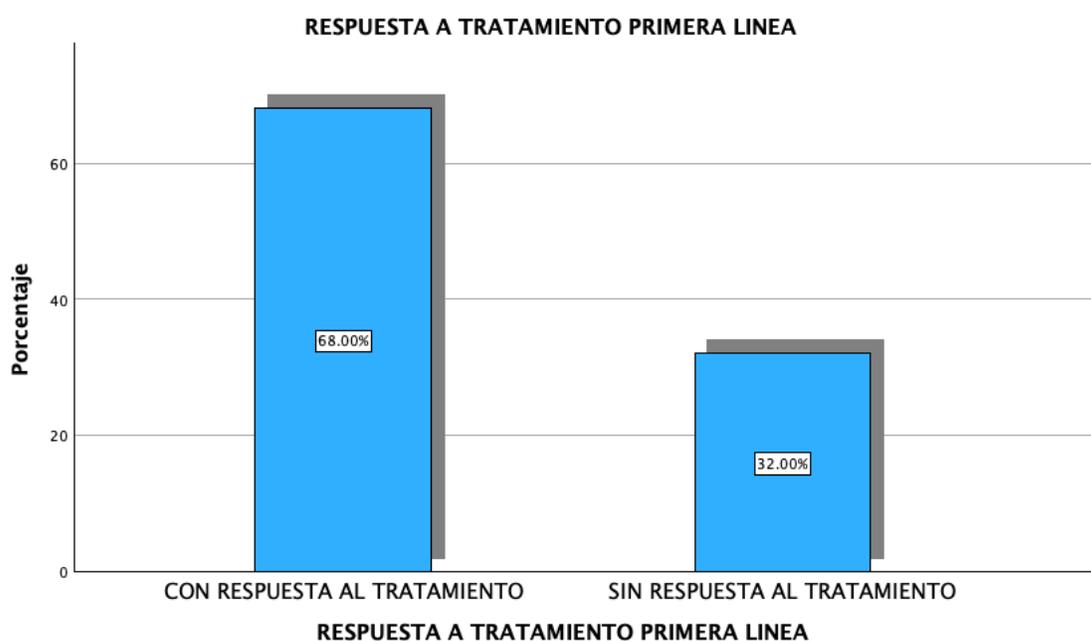


Gráfica 10. Porcentaje pacientes que utilizaron esteroides como tratamiento primera línea.



Gráfica 11. Porcentaje de pacientes que requirieron bolos de metilprednisolona.

De los pacientes 25 pacientes que tuvieron como tratamiento de primera línea el manejo con esteroide ya sea bolos de metilprednisolona o sin ellos se encontró una respuesta general del 68%, lo que traduce a repuesta adecuada en 17 de 25 pacientes tratados con corticoesteroides. Definiendo respuesta a la mejoría clínica, sin necesidad de transfusión de hemo componentes, con hemoglobina mantenida arriba de 10g/dl y/o incremento de al menos 2 g/dl de hemoglobina por semana. Entre los pacientes que recibieron bolos de metilprednisolona al inicio del tratamiento (17 pacientes) el 70% (12 de 17 pacientes) reporte respuesta al mismo, en contraste con los 8 pacientes tratados con prednisona desde el inicio del tratamiento se obtuvo adecuada respuesta en 4 de 8 pacientes (50%).



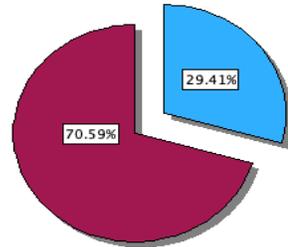
Gráfica 12. Respuesta al tratamiento con corticoesteroide.

**Tabla 11. Respuesta al tratamiento con bolos de metilprednisolona**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
Válido	SIN RESPUESTA	5	20.0	29.4
	CON RESPUESTA	12	48.0	70.6
	Total	17	68.0	100.0

**REPUESTA A BOLOS DE METILPREDNISOLONA**

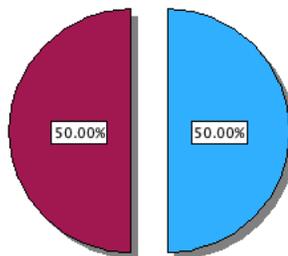
■ SIN RESPUESTA  
■ CON RESPUESTA



Gráfica 13. Repuesta a bolos de metilprednisolona como tratamiento primera línea.

**RESPUESTA A PREDNISONA**

■ SIN RESPUESTA  
■ CON RESPUESTA

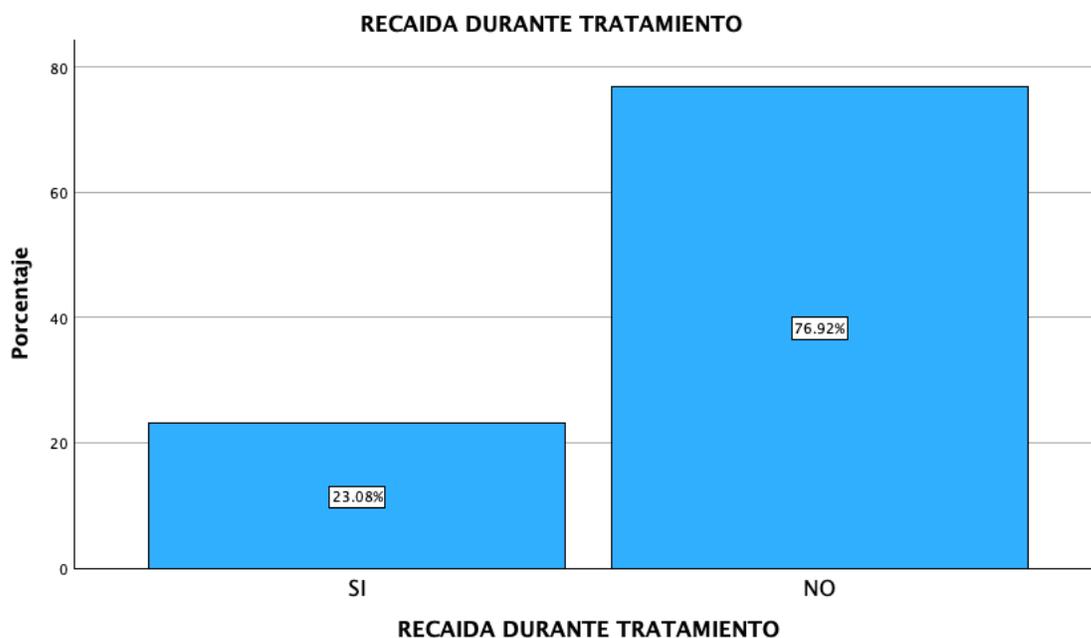


Gráfica 14. Repuesta a prednisona dosis plena como tratamiento primera línea.

**Tabla 12. Repuesta al tratamiento inicial con prednisona a dosis plena**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido
SIN RESPUESTA	4	16.0	50.0
CON RESPUESTA	4	16.0	50.0
Total			100.0

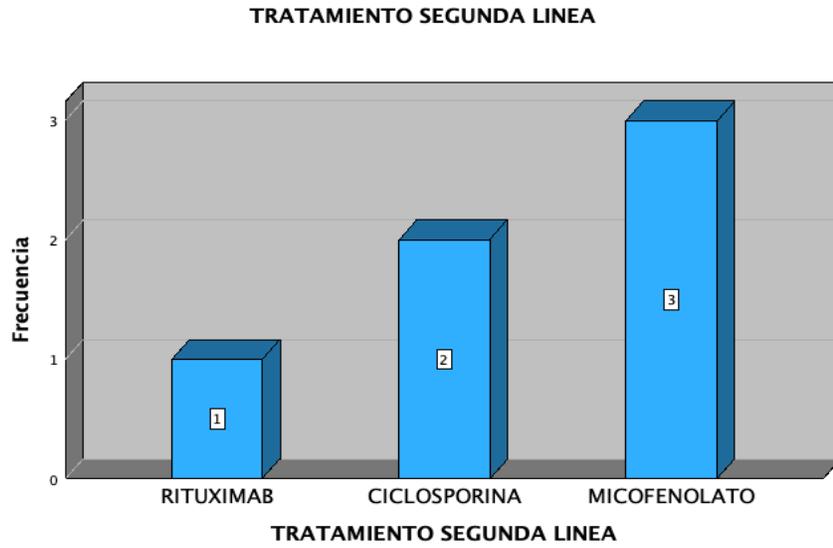
De los pacientes evaluados el 23% (6 pacientes) tuvieron recaída durante el tratamiento y al terminar el ciclo con esteroide, requiriendo manejo con tratamiento con nuevo ciclo de esteroide o con tratamiento de segunda y tercera línea, dejando el 76.9% de los pacientes con respuesta sostenida desde el primer tratamiento establecido.



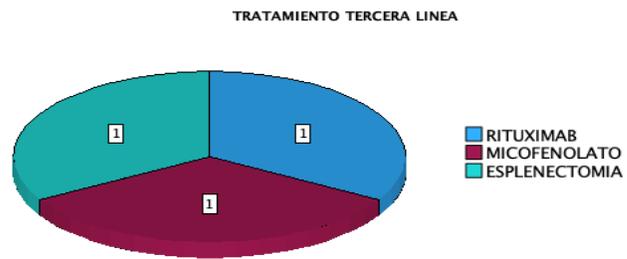
Gráfica 15. Porcentaje de pacientes que presento recaída durante tratamiento.

De los 26 pacientes evaluados 6 requirieron llegar a una segunda línea de tratamiento por falta de respuesta al manejo inicial con esteroide, de los tratamientos utilizados como segunda línea el micofenolato fue el más utilizado en 3 de los 6 pacientes, siguiendo en frecuencia la ciclosporina utilizada en 2 pacientes y el Rituximab utilizado como agente de segunda línea en 1 paciente.

3 de los 6 pacientes que utilizaron manejo de segunda línea requirieron llegar a una tercera opción de tratamiento dentro de las que uno requirió esplenectomía de urgencia, otro cambió manejo con ciclosporina a micofenolato por toxicidad renal y el tercero recibió 4 dosis de Rituximab a 375mgm<sup>2</sup>scdo tras fallar segunda línea con ciclosporina.



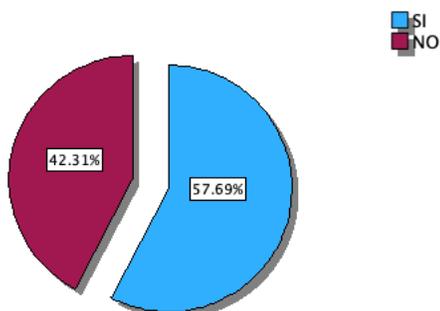
Gráfica 16. Tratamiento de segunda línea.



Gráfica 15. Tratamiento de tercera línea.

El 57% de los pacientes (15 de 26 pacientes) requirió administración de concentrado eritrocitario, en 9 de los cuales se administró previamente gammaglobulina y 14 de los 15 recibieron previamente bolos de metilprednisolona, el paciente que no recibió ni bolos de metilprednisolona ni gammaglobulina previo a transfusión contaba con test de Coombs negativo.

**TRANSFUSIÓN CONCENTRADO ERITROCITARIO**



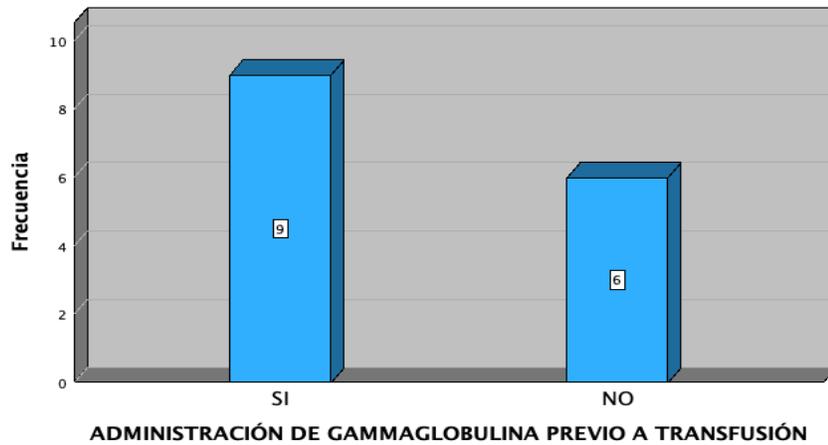
Gráfica 18. Porcentaje de pacientes que recibió transfusión.

**Tabla 13. Descripción de pacientes recibieron transfusión**

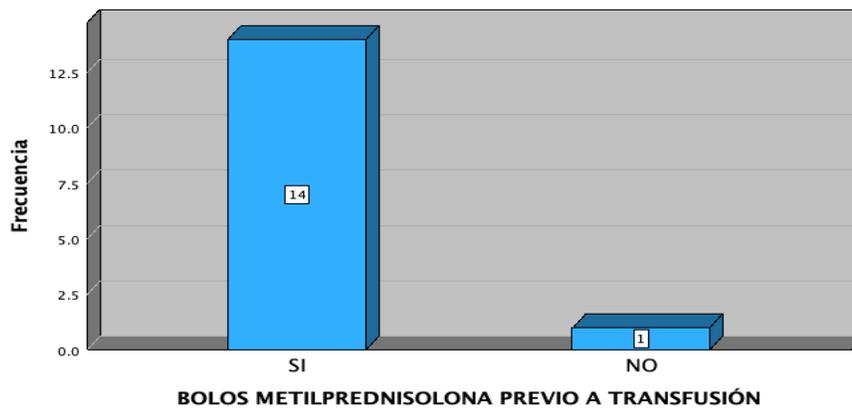
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	15	57.7	57.7	57.7
	NO	11	42.3	42.3	100.0
	Total	26	100.0	100.0	

**TABLA 14. Descripción de pacientes que gammaglobulina previo a transfusión**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	9	34.6	60.0	60.0
	NO	6	23.1	40.0	100.0
	Total	15	57.7	100.0	
Total		26	100.0		



Gráfica 19. Pacientes que recibieron gammaglobulina previo a transfusión de concentrado eritrocitario.

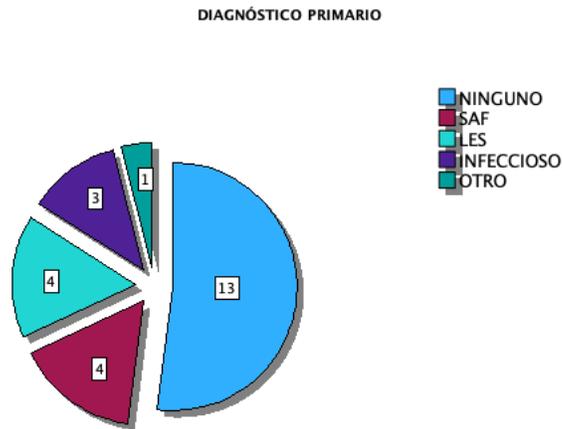


Gráfica 20. Pacientes que recibieron bolo de metilprednisolona previo a transfusión.

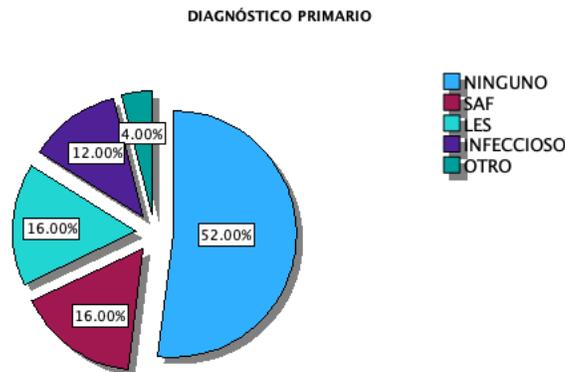
**Tabla15. Tabla de porcentajes de pacientes que recibieron metilprednisolona previa a transfusión**

		Frecuencia	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	SI	14	93.3	93.3
	NO	1	6.7	100.0
	Total	15	100.0	
Total		26		

En cuanto a diagnóstico de base causante de una anemia hemolítica secundaria, se causa en el 50% de los casos, de los cuales se repartió entre lupus eritematoso sistémico (LES) 16%, síndrome antifosfolípidos (SAF) 16%, causa infecciosa 12%, idiopáticas en un 52% y otras causas 4% dentro de las cuales se encontraron inmunodeficiencias y asociación a trasplante de órgano sólido (hepático).



Gráfica 21. Gráfica de frecuencia de diagnósticos de causa de anemia hemolítica autoinmune secundaria.



Gráfica 22. Gráfica de porcentaje de diagnósticos de causa de anemia hemolítica autoinmune secundaria

## Discusión.

De acuerdo con el objetivo principal de nuestro estudio que fue evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune encontramos cierta concordancia con lo reportado en la literatura internacional, el 96% de los pacientes evaluados inició tratamiento con corticoesteroide con una respuesta del 68% lo cual concuerda con lo reportado en la literatura con tasas de respuesta de hasta el 8% con el tratamiento de primera línea que es el esteroide, se ha descrito que los pacientes presentan recaída con tasas de van desde 30 al 60% dependiendo de la fuente consultada, nosotros encontramos en nuestra población tasa similar de recaída ya que el 23% de nuestros pacientes presentó recaída requiriendo mantener dosis de esteroide o tratamientos de segunda línea como lo esperado, ya que se reporta que del 20 al 30% de los pacientes va a requerir un tratamiento de segunda línea durante la evolución de la enfermedad. Encontrando a nuestra población coincidente con la población general en cuanto a la respuesta al tratamiento, sin embargo, respecto al tratamiento de segunda línea, de manera general, existe falta de consenso en cuando algoritmo a seguir, si bien se ha mantenido un tendencia al uso de agentes monoclonales como el rituximab, en nuestra población aún existe poca experiencia en cuanto a su uso, y que al momento solo se han tratado 2 pacientes con rituximab, al momento con respuesta, existen nuevas tendencias que comienzan a utilizar este anticuerpo antiCD20 en conjunto con corticoesteroides, con una respuesta favorable, dejando oportunidad de explorar dicha opción.

En cuanto a las características epidemiológicas descritas para anemia hemolítica en pediatría en nuestra muestra se arrojaron resultados parecidos a aportados en la literatura en cuanto a sexo con un predominio en el sexo femenino sobre el masculino, en nuestra serie reportando un 65% predominio en sexo femenino. El promedio de edad en nuestra población fue de 8 años, con un máximo de casos a los 16 años con 5 casos reportados, lo que difiere de lo publicado, ya que la mayoría de los artículos y estudios se han encontrado predominio de edad entre los 3-4 años.

El grado de anemia que predominó al diagnóstico fue anemia grave, sin embargo, se encontró heterogeneidad en los rangos tanto de bilirrubinas como de deshidrogenasa láctica ( DHL) con respecto al nivel de hemoglobina, así como presencia de reticulopenia en ciertos pacientes en lo que tenían grado de anemia grave, siendo de los parámetros para el diagnóstico para presencia de incremento en la cuenta de reticulocitos, clasificando la anemia hemolítica autoinmune como una anemia generalmente normocítica normocrómica regenerativa, sin embargo, se encontraron 6 pacientes correspondiente al 26% con anemia arregenerativa de acuerdo a reticulocitos corregidos, lo cual en las últimas publicaciones se ha atribuido a la presencia de anticuerpos específicos en los eritrocitos inmaduros aunado al agotamiento de la médula ósea ante la intensa hemólisis. Se embargo estos pacientes a pesar de no contar con reticulocitosis contaban con test de Coombs positivo, anemia y respondieron a tratamiento con corticoesteroide por lo que se integran dentro de diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. Hablando del test de Coombs como el estándar para diferenciar la etiología autoinmune de ser positivo, se reporta en la mayoría de las publicaciones la presencia de cierto porcentaje que va desde el 4 al 13% con test de Coombs negativo, con todos los

parámetros que hacen sospechar etiología autoinmune, esto se debe como se describió previamente en este trabajo a la presencia de anticuerpos de baja afinidad o a la presencia de anticuerpos IgA los cuales no son detectados en el test de Coombs estándar, nuestros resultados mostraron la presencia de 3 pacientes correspondiente al 11.5% con test de Coombs negativo, sin embargo no se logró identificar la de anticuerpos IgA ya que no contamos con estudio especializado para realizarlo; este resultado es coincidente con el resto de la población entrado en el rango de lo publicado de entre 4 -13%.

Sin embargo, en nuestra población se encontró diferencia en cuanto al tipo de anticuerpo causante de hemólisis, con un reporte a nivel mundial con predominancia de anticuerpos calientes de hasta 80% de los casos, calificado como el principal tipo de anticuerpo causante de anemia hemolítica autoinmune en pediatría, sin embargo, en nuestra serie de casos el 53% de los anticuerpos fueron de tipo mixto, un 23 % de tipo fríos y solo el 11.5% (3 pacientes) presentaron anticuerpos calientes.

En el 52% de los casos estudiados no se encontró causa desencadenante de anemia hemolítica autoinmune clasificando dentro de primarias o idiopáticas, lo que resulta similar a las estadísticas a nivel mundial, en las que se encuentra causa únicamente en el 50% de los casos; dentro de las causas prevalentes que se demostraron en nuestro estudio predominaron las causas reumatológicas, con un 32% de los casos, repartidos 16% para síndrome antifosfolípidos y 16% para lupus eritematoso sistémico, de los cuales en el 100% de los casos se realizó el diagnóstico posterior al evento de hemólisis, las causas infecciosas se reportaron en un 12% siendo en pediatría una de las causas comunes de anemia hemolítica autoinmune secundaria, estos resultados en cuanto a etiología de la anemia hemolítica autoinmune son parecidos a establecidos en publicaciones internacionales.

Hemos encontrado de interés el continuar ampliando el estudio de esta patología en pediatría ya que encontramos ciertas variantes en nuestra población con base a lo descritos a nivel mundial, así mismo, existen nuevas opciones terapéuticas de las cuales aún no existe descripción de la respuesta en nuestra población, ya que a pesar de que la respuesta a los corticoesteroides es buena, estos tienen efectos adversos que las nuevas opciones terapéuticas tratan de evitar.

## Conclusiones.

1. En nuestra población de estudio el tratamiento de primera línea utilizado fueron los corticoesteroides con una respuesta arriba del 60%, hasta el momento se concluye que sigue siendo el tratamiento de primera elección para los pacientes pediátricos con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.
2. De los pacientes que se trataron con esteroide y de estos, los que recibieron bolos de metilprednisolona al inicio del tratamiento se demostró que tuvieron tendencia a una mejor respuesta que los que iniciaron prednisona a dosis plena, se concluye que los pacientes que reciben dosis altas de esteroide al inicio del tratamiento tienden a mantener una mejor respuesta.
3. En cuanto a las opciones de tratamiento de segunda línea cuando falla el tratamiento con esteroides, actualmente contamos con anticuerpo monoclonal anti-CD 20 que, a reportado tasa de respuesta similares a la adquirida con esteroides, con tendencia en la actualidad a ser el tratamiento de segunda línea de elección. En los pacientes en lo que se ha utilizado en nuestra institución aún mantienen respuesta al tratamiento.
4. Se concluye que en nuestra población los anticuerpos desencadenantes que prevalecen son los anticuerpos mixtos con una etiología reumatológica en el 50% de los casos, por lo que se concluye que se debe realizar la búsqueda intencionada de patologías descendentes sobre todo inmunológicas, las cuales pudieran estar debutando como una anemia hemolítica autoinmune.
5. Clínicamente el mayor porcentaje de los pacientes se presentó como anemia grave, sin embargo, el grado de anemia no correspondió en todos los casos a los niveles de bilirrubina, DHL y reticulocitos encontrados al diagnóstico, por lo que se debe tener una alta sospecha de la enfermedad para llegar a un diagnóstico oportuno y proporcionar el tratamiento adecuado.

**Cronograma de actividades.**

	<b>Septiembre- octubre 2022</b>	<b>Noviembre- diciembre 2022</b>	<b>Enero- febrero 2023</b>	<b>Marzo 2023</b>	<b>Abril - mayo 2023</b>	<b>Junio 2023</b>
<b>Elección de tema de tesis</b>	X					
<b>Recopilación de bibliografía</b>	X	X	X	X	X	
<b>Diseño metodológico</b>					X	
<b>Captura de datos</b>					X	
<b>Procesamiento de análisis de la información</b>					X	
<b>Redacción de resultados</b>					X	X

## Referencias bibliográficas.

1. Wołowiec, M., Adamowicz-Salach, A., Gołębiowska-Staroszczyk, S., Demkow, U., Skrzypczak-Pamięta, M., Michalewska, B. y Matysiak, M. (2015). Anemia hemolítica autoinmune en niños durante 2004–2014 en el Departamento de Pediatría, Hematología y Oncología de la Universidad Médica de Varsovia. *Anales polacos de medicina*, 22(2), 119–123. doi:10.1016/j.poamed.2015.04.012
2. SANCHEZ, N., ZUBICARAY, J., SEBASTIAN, E., & GALVEZ, E. (2020). Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *anales de pediatría*, 94, [www.analesdepediatria.org](http://www.analesdepediatria.org).
3. Arora S, Dua S, Radhakrishnan N, Singh S, Madan J, Nath D. Autoimmune hemolytic anemia in children: Clinical presentation and treatment outcome. *Asian J Transfus Sci*. 2021 Jul-Dec;15(2):160-165. doi: 10.4103/ajts.AJTS\_31\_20. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34908748; PMCID: PMC8628237.
4. Anita Hill , Quentin A. Hill; Anemia hemolítica autoinmune. *Hematología Am Soc Hematol Educ Program* 2018; 2018 (1): 382–389. doi: <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>
5. Autoimmune Hemolytic Anemias. (2021). *The new england journal of medicine*, 385(15).
6. Voulgaridou A, Kalfa TA. Anemia hemolítica autoinmune en el ámbito pediátrico. *Revista de Medicina Clínica* . 2021; 10(2):216. <https://doi.org/10.3390/jcm10020216>
7. Das SS, Chakrabarty R, Zaman RU. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia. *Asian J Transfus Sci*. 2018 Jul-Dec;12(2):99-104. doi: 10.4103/ajts.AJTS\_105\_17. PMID: 30692792; PMCID: PMC6327768.
8. Ortiz-Guevara, J. R., Méndez-Torres, M., García-Hernández, L., Ramírez, E. E. P., González, C. M. P., & Villela, L. (2018). Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Revista de hematología*, 18(4), 168-176. <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174d.pdf>
9. Ronald S. Go , Jeffrey L. Winters , Neil E. Kay; How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Sangre* 2017; 129 (22): 2971–2979. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-693689>
10. Ladogana S, Maruzzi M, Samperi P, Perrotta S, Del Vecchio GC, Notarangelo LD, Farruggia P, Verzegnassi F, Masera N, Saracco P, Fasoli S, Miano M,

- Girelli G, Barcellini W, Zanella A, Russo G; AIHA Committee of the Italian Association of Paediatric Onco-haematology (AIEOP). Diagnosis and management of newly diagnosed childhood autoimmune haemolytic anaemia. Recommendations from the Red Cell Study Group of the Paediatric Haemato-Oncology Italian Association. *Blood Transfus.* 2017 May;15(3):259-267. doi: 10.2450/2016.0072-16. Epub 2016 Dec 16. PMID: 28151390; PMCID: PMC5448833.
11. Gui de Practica Clinica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolitica Autoimmune, Mexico, Secretaria de Salud; 2010.
  12. Marco Zecca , Bruno Nobili , Ugo Ramenghi , Silverio Perrotta , Giovanni Amendola , Pasquale Rosito , Momcilo Jankovic , Paolo Pierani , Piero De Stefano , Mario Regazzi Bonora , Franco Locatelli; Rituximab para el tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune refractaria en niños. *Sangre* 2003; 101 (10): 3857–3861. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3547>
  13. Michalak, SS, Olewicz-Gawlik, A., Rupa-Matysek, J. et al. Anemia hemolítica autoinmune: conocimiento actual y perspectivas. *Envejecimiento inmunológico* 17 , 38 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12979-020-00208-7>
  14. Xu, L., Zhang, T., Liu, Z., Li, Q., Xu, Z. y Ren, T. (2012). Papel crítico de las células Th17 en el desarrollo de la anemia hemolítica autoinmune. *Hematología experimental* , 40 (12), 994 1004.e4. <https://doi.org/10.1016/j.exphem.2012.08.008>
  15. Aladjidi, N., Leverger, G., Leblanc, T., Picat, M. Q., Michel, G., Bertrand, Y., Bader-Meunier, B., Robert, A., Nelken, B., Gandemer, V., Savel, H., Stephan, J. L., Fouyssac, F., Jeanpetit, J., Thomas, C., Rohrllich, P., Baruchel, A., Fischer, A., Chêne, G., ... Centre de Référence National des Cytopenies Auto-immunes de l'Enfant (CEREVANCE). (2011). New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *Haematologica*, 96(5), 655–663. <https://doi.org/10.3324/haematol.2010.036053>
  16. Arora, Satyam; Dua, Seema; Radhakrishnan, Nita <sup>1</sup> ; Singh, Savitri <sup>2</sup> ; Madan, Jyotsna <sup>2</sup> ; Nath, Devajit <sup>2</sup> . Anemia hemolítica autoinmune en niños: Presentación clínica y resultado del tratamiento. *Asian Journal of Transfusion Science* 15(2):p 160-165, julio-diciembre de 2021. | DOI: 10.4103/ajts.AJTS\_31\_20
  17. Oski FA, Brugnara C, Nathan DG. Una aproximación diagnóstica al paciente anémico. En: Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, 6th ed, Nathan DG, Orkin SH, Ginsberg D, Look AT (Eds), WB Saunders, 2003. p .411.

18. Zanella, A. y Barcellini, W. (2014). Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. *Haematologica*, 99 (10), 1547–1554. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.114561>
19. Maldonado, RM y Toro, OC (abril de 2020). Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento. *71 Hematología*, 70–80
20. MARCUS, N., & ATTIAS, D. (2014). Autoimmune hemolytic anemia: current understanding of pathophysiology. *Hematology Education: the education program for the annual congress of the European Hematology Association*, 8(1).

### **Limitación del estudio.**

El tamaño de la muestra ya que la prevalencia de esta enfermedad es baja