

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
Facultad de Tecnología de la Salud
Licenciatura en Bioanálisis Clínico

Anemia Hemolítica Autoinmune

Autores:

- Lyamne Valdés González
- Jessie Borrego Martínez
- Arlene Monteagudo

La Habana, enero del 2020

Resumen:

La anemia, es una enfermedad que pueden afectar a cualquier persona del mundo sin hacer distinción de sexo, raza o edad. Entre las variantes fisiopatológicas que de esta se conocen, la anemia hemolítica autoinmune ocupar un lugar significativo con respecto a su severidad y la forma de desarrollo de la misma, donde los propios anticuerpos del organismo atacan a los eritrocitos circundantes dando al traste con la anemia en cuestión. A pesar de presentar una baja incidencia, no se desestima la importancia que esta acarrea, y es por ellos que los estudios llevados a cabo en fin de obtener mayores avances no cesan. Es por ello que este trabajo tiene como objetivo describir las anemias hemolíticas autoinmunes teniendo en cuenta el concepto, causas, cuadro clínico, fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Palabras clave: Anemia, anticuerpos, autoinmune, eritrocitos.

Introducción:

La anemia hace referencia a la reducción de la concentración de los niveles de hemoglobina y del número de eritrocitos por debajo de los límites considerados como normales según el sexo, la edad y la altitud del lugar de residencia.

La hemólisis (eritrocateresis) es el fenómeno de la desintegración de los eritrocitos (glóbulos rojos o hematíes). El eritrocito carece de núcleo y orgánulos, por lo que no puede repararse y muere cuando se «desgasta». Este proceso está muy influido por la tonicidad del medio en el que se encuentran los eritrocitos. Por ejemplo, en una solución hipotónica con respecto al eritrocito, éste pasa por un estado de turgencia (se hincha por el exceso de líquido) y luego esta célula estalla debido a la presión. Esto genera una menor cantidad de células que transporten oxígeno al cuerpo entre otros elementos como los anticuerpos. Aproximadamente un 85% de los eritrocitos se destruyen extravascularmente, es decir, sin liberar su hemoglobina al plasma. Se produce en el bazo y en menor medida en el hígado y la médula ósea. Se produce al final de la vida media de los eritrocitos, aproximadamente a los 120 días.

Una enfermedad autoinmune es una enfermedad causada por el sistema inmunitario, que ataca las células del propio organismo. En este caso, el sistema inmunitario se convierte en el agresor y ataca partes del cuerpo, en vez de protegerlas. Existe una respuesta inmune exagerada contra sustancias y tejidos que normalmente están presentes en el cuerpo

Anemia Hemolítica: es una anemia producto de la disminución de la supervivencia de los eritrocitos en sangre y la anemia se agrava cuando la destrucción de los eritrocitos excede la capacidad de síntesis de eritropoyesis medular. Puede ser por causas extra-corporales, intra-corporales o mixtas

Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) son un grupo de anemias hemolíticas poco frecuentes, causadas por enfermedades autoinmunes en donde el sistema inmune ataca a los glóbulos rojos. La hemólisis puede ser intravascular (mediada por complemento) o extravascular (en el sistema reticuloendotelial por inmunidad celular). Con predominio de una baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año).

En Europa Landsteiner inicia la era de la Medicina Transfusional con el descubrimiento de los Grupos Sanguíneos ABO en 1901 y en 1907 Hektoen basado en estos descubrimientos realiza y recomienda por primera vez la prueba cruzada.

En Cuba en el año 1966 se instaura el Instituto Hematología e Inmunología (IHI) y con su creación se iniciaron los estudios de antígenos de grupos sanguíneos, detección de

anticuerpos eritrocitarios con el empleo de métodos tradicionales (técnicas en salina, albúmina y prueba de antiglobulina) y su identificación, utilizando como paneles, mezclas de eritrocitos de donantes y eritrocitos de fenotipo conocido, obtenidos de trabajadores de la institución. En las décadas del 70 y del 80 del pasado siglo, se realizaron varios estudios de diagnóstico de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) con el empleo de la técnica de antiglobulina directa e indirecta. En la década del 90 se desarrollaron nuevos métodos para optimizarlo como un ensayo inmunoenzimático para la detección de IgG y C3 en la superficie del hematíe y, el ensayo monocito-eritrocito para el seguimiento y pronóstico de estos casos. En el periodo 2000-2010 se introdujeron ensayos más sensibles para la caracterización de los autoanticuerpos. La aplicación de estos métodos permitió el diagnóstico de la AHAJ con prueba de Coombs negativa y determinar que la gravedad del hemólisis es mayor cuando coexisten múltiples inmunoglobulinas, en especial la IgM. En el 2012, se publicó un estudio de caracterización de los autoanticuerpos en la AHAJ secundaria al tratamiento con interferón alfa, en el que se encontró una relación cuantitativa entre el número de moléculas de IgG por hematíe y la gravedad del hemólisis y un predominio de la subclase IgG1 en la superficie de los hematíes. En el 2013, se estudió la concentración de autoanticuerpos IgG en hematíes y respuesta al tratamiento en la AHAJ. En este mismo año se publicó la experiencia del IHI en el tratamiento de las AHAJ, los mejores resultados con el empleo de esteroides en las AHAJ por anticuerpos calientes y con el anticuerpo monoclonal anti CD 20 en las AHAJ por aglutininas frías. En 2014, se aplicó la técnica de MAIEA (Anticuerpos monoclonales específicos) para la determinación de la especificidad de autoanticuerpos asociados a la anemia hemolítica autoinmune caliente

Desarrollo:

La anemia hemolítica autoinmune es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia, producida por anticuerpos contra los propios eritrocitos del paciente que conduce a su destrucción.

Clínicamente la AHAI se caracteriza por anemia de intensidad variable, desde muy ligera hasta muy intensa con evolución subaguda acompañada o no de crisis de hemólisis imprevisibles.

Se llama anemia hemolítica autoinmune primaria (50%) en la ausencia de una enfermedad subyacente o secundaria cuando se relaciona con síndromes linfoproliferativos (20%), infecciones, tumores y enfermedades autoinmunes (20%) como, por ejemplo, el "lupus eritematoso" o hemopatías de la línea linfoide. El síndrome de Evans es un tipo de AHAI asociada a Purpura Trombocitopénica Inmunológica (PTI) con o sin neutropenia de origen y puede aparecer de forma primaria o como forma evolutiva de una AHAI, inicialmente aislada.

Los mecanismos fisiopatológicos de la anemia hemolítica autoinmunitaria incluyen una serie de pasos complejos que implican múltiples interacciones inmunológicas. La anemia hemolítica se define como el aumento de la destrucción de hematíes en la presencia de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos son producidos por linfocitos B autorreactivos circulantes, en sincronía con linfocitos T cooperadores. El sistema de complemento está implicado igualmente en la patogénesis de la anemia hemolítica autoinmunitaria, que puede inducir lisis osmótica eritrocitaria directa por medio de la activación del complejo de ataque a la membrana.

Los autoanticuerpos son capaces de destruir hematíes por un mecanismo de citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos, mediado por linfocitos T CD8 citotóxicos y linfocitos NK, al igual que macrófagos activados portadores de receptores Fc, que reconocen y fagocitan eritrocitos opsonizados por autoanticuerpos y complemento. La lisis directa por complemento ocurre principalmente en el hígado y en la circulación, mientras la fagocitosis y la destrucción de hematíes mediadas por linfocitos T CD8+ tiene lugar en el bazo y en órganos linfoides.

Los anticuerpos contra hematíes más comunes son IgG, que generalmente reaccionan a 37°C y, por tanto, son responsables de las formas de anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes. La anemia hemolítica autoinmunitaria por

anticuerpos calientes representa 70 a 80% de todos los casos en adultos, generalmente se trata de un autoanticuerpo del isotipo IgG1.4,5

En 50% de los casos se encuentran fragmentos de complemento, comúnmente C3d y usualmente en combinación con IgG. Los autoanticuerpos IgA están presentes en 15 a 20% de los pacientes y por lo general en combinación con IgG, con menos frecuencia se encuentran solos. En la anemia hemolítica autoinmunitaria caliente la manifestación clínica tiende a ser más variable, con un comienzo insidioso de síntomas de anemia y otros síntomas inespecíficos como fiebre y generalmente seguido por padecimientos crónicos subyacentes, como sangrado, dolor abdominal y pérdida de peso.

En un comienzo agudo, con hemólisis fulminante, palidez, ictericia, orina oscura, hepatomegalia y esplenomegalia, está más asociado con infecciones virales. La esplenomegalia o linfadenopatías sugieren la búsqueda intencionada de un padecimiento linfoproliferativo.

Los autoanticuerpos IgM producen principalmente hemólisis intravascular y su temperatura óptima de reacción es 4°C, por tanto, éstos son los responsables de las formas de anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos fríos. De igual forma, la amplitud termal de los autoanticuerpos IgM va desde 0 a 34°C y los que tienen actividad termal cerca de temperatura perjudiciales.

Los autoanticuerpos fríos de células rojas pueden activar el complemento cuando los pacientes están expuestos a temperaturas bajas, usualmente ocurre en las extremidades del paciente, se manifiesta con acrocianosis y orina oscura acompañada de un síndrome anémico agudo y en ocasiones ictericia.

Estos anticuerpos se presentan en pacientes con infecciones bacterianas (en especial gérmenes atípicos como Chlamydia o Mycoplasma pneumoniae) o virales, mientras que los autoanticuerpos calientes de anemia hemolítica autoinmunitaria se desarrollan principalmente en los casos primarios o secundarios como linfomas y trastornos autoinmunitarios.

La hemoglobinuria paroxística fría es un raro trastorno transitorio que afecta a pacientes pediátricos seguido de infecciones de las vías respiratorias superiores u otras infecciones. Está asociado con hemólisis intravascular severa aguda acompañada de fiebre, dolor en el abdomen la espalda y las extremidades inferiores, además de orina oscura.

El síndrome de Evans es una variante de la anemia hemolítica autoinmunitaria, se trata de una afección hematológica caracterizada por bicitopenia autoinmunitaria: anemia

hemolítica y trombocitopenia¹⁰ con o sin sangrado de mucosas y petequias, en ausencia de otra causa. Se asocia con diversos trastornos de desregulación inmunitaria en síndromes linfoproliferativos, inmunodeficiencias primarias, enfermedades del colágeno, colitis ulcerativa¹⁷ y enfermedades autoinmunitarias

La anemia hemolítica autoinmunitaria mediada por IgA es un acertijo clínico. Los anticuerpos IgA están presentes en 14% de los pacientes con anemia hemolítica autoinmunitaria por anticuerpos calientes, pero siempre en asociación con IgG o IgM.²¹ Los autoanticuerpos IgA identificados como el causante de anemia hemolítica autoinmunitaria se han reportado raramente. Los autoanticuerpos IgA fríos también son bastante raros y aparentemente tienen especificidad restringida contra antígenos Pr y Sa. De igual manera hay evidencia de que los autoanticuerpos IgA activan también el complemento por la vía de las lectinas. en glicoforinas.

El diagnóstico de la Anemia Hemolítica Autoinmune (AHA) debe sospecharse por la presencia de anemia de intensidad variable con síntomas como taquicardia, disnea, palidez, ictericia (conjuntival/cutánea) y coluria, de instalación aguda. En los lactantes son frecuentes la fiebre, vómitos y rechazo al alimento. Síntomas de disfagia, disfunción eréctil, dolor lumbar y abdominal se asocia a hemoglobina libre en plasma y debe hacer pensar en anemia hemolítica intravascular. También se puede apreciar hemorragias.

Citometría Hemática: Revela anemia de intensidad variable y puede presentar índices eritrocitarios elevados. En el frotis de sangre se puede observar esferocitos, asociados al hemólisis extravascular y esquisocitos, asociados a la intravascular

La hemólisis extravascular se corrobora con la presencia de bilirrubina indirecta elevada, incremento de DHL, disminución de las haptoglobinas y en el caso de la hemólisis intravascular con hemoglobinuria. Deben realizarse pruebas de función hepática con DHL, haptoglobinas y examen general de orina a todos los pacientes con sospecha

La anemia hemolítica autoinmunitaria se diagnostica por la detección de autoanticuerpos mediante la prueba de antiglobulina directa (de Coombs directa). Se agrega suero con antiglobulinas a los eritrocitos lavados del paciente; la aglutinación indica la presencia de inmunoglobulina o complemento (C) unido a los eritrocitos. Por lo general, hay IgG en la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, y C3 (C3b y C3d) en la enfermedad por autoanticuerpos. La prueba tiene una sensibilidad $\leq 98\%$ para la anemia hemolítica autoinmunitaria; puede haber resultados falsos negativos si

la densidad de anticuerpos es muy baja o si los autoanticuerpos son IgA o IgM. En la mayoría de los casos de AHAI por anticuerpos cálidos, el anticuerpo es una IgG identificada solo como panaglutinina, lo que significa que no se puede determinar la especificidad del anticuerpo por el antígeno. En la AHAI por anticuerpos fríos, el anticuerpo suele ser una IgM dirigida contra el hidrato de carbono I/i en la superficie del eritrocito. Los títulos de anticuerpos suelen poder determinarse, pero no siempre se correlacionan con la actividad de la enfermedad.

La prueba indirecta de antiglobulina (Coombs indirecta) es una prueba complementaria que consiste en mezclar el plasma del paciente con eritrocitos normales para determinar si dichos anticuerpos son libres en el plasma. Una prueba de antiglobulina indirecta positiva y una prueba directa negativa indican un aloanticuerpo causado por embarazo, transfusiones previas o reactividad cruzada con lectina más que hemólisis inmunitaria. Ni siquiera la identificación de un anticuerpo caliente define la hemólisis, porque 1/10.000 donante de sangre sanos tiene un resultado positivo.

La prueba de la antiglobulina (de Coombs directa) directa se utiliza para determinar si hay anticuerpos de unión a eritrocitos (IgG) o complemento (C3) en la membrana eritrocítica. Se incuban los eritrocitos del paciente con anticuerpos contra IgG y C3 humanos. Si hay IgG o C3 unidos a la membrana de los eritrocitos, se produce la aglutinación—un resultado positivo. Un resultado positivo sugiere la presencia de autoanticuerpos contra los eritrocitos si el paciente no ha recibido una transfusión en los últimos 3 meses, aloanticuerpos contra los eritrocitos transfundidos (por lo general, observados en reacciones hemolíticas agudas o diferidas) o anticuerpos contra los eritrocitos dependientes de fármacos o inducidos por estos.

En ocasiones la cantidad de anticuerpo o complemento en los eritrocitos es muy baja y el Coombs directo es negativo, en estos casos puede realizarse un eluido, que consiste en separar los anticuerpos pegados al eritrocito del paciente por medios químicos o físicos para identificación de la especificidad mediante Coombs indirecto.

En pacientes con prueba de Coombs directa negativa las pruebas de eritrofagocitosis pueden ayudar al diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune cuando existe una gran sospecha clínica.

La prueba de la antiglobulina (de Coombs indirecta) indirecta se utiliza para detectar anticuerpos IgG contra eritrocitos en el suero del paciente. Se incuba el suero del paciente con eritrocitos reactivos; después, se agrega suero de Coombs (anticuerpos

contra IgG humana o anti-IgG humana). Si se produce aglutinación, hay anticuerpos IgG (autoanticuerpos o aloanticuerpos) contra los eritrocitos. Esta prueba también se utiliza para determinar la especificidad de un aloanticuerpo. El Coombs indirecto no se usa para diagnóstico de AHAI, sólo para determinar contra que antígeno está dirigido el anticuerpo.

Una vez identificada la anemia hemolítica autoinmunitaria por la prueba de la antiglobulina, los estudios complementarios deben diferenciar entre una anemia hemolítica por anticuerpos calientes y una enfermedad por crioaglutininas, así como el mecanismo responsable de la anemia hemolítica por anticuerpos calientes. A menudo, es posible efectuar esta determinación observando el patrón de la reacción de antiglobulina directa. Hay 3 patrones posibles:

- La reacción es positiva con anti-IgG y negativa con anti-C3. Este patrón es frecuente en la anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática y en la anemia hemolítica autoinmunitaria asociada con fármacos o de tipo alfa-metildopa, en general una anemia hemolítica por anticuerpos calientes.
- La reacción es positiva con anti-IgG y anti-C3. Este patrón es frecuente en pacientes con LES y anemia hemolítica autoinmunitaria idiopática, en general una anemia hemolítica por anticuerpos calientes, y es raro en los casos asociados con fármacos.
- La reacción es positiva con anti-C3 pero negativa con anti-IgG. Este patrón se observa en la enfermedad por crioaglutininas (donde el anticuerpo es, con mayor frecuencia, IgM). También puede ocurrir en la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, cuando la IgG es de baja afinidad, en algunos casos asociados con fármacos, y en la crioheemoglobinuria paroxística.

Otros estudios pueden sugerir la causa de la anemia hemolítica autoinmunitaria, pero no son definitivos. En la enfermedad por crioaglutininas, los eritrocitos se agrupan en el frotis periférico, y los recuentos celulares automatizados suelen revelar un aumento del VCM y un valor bajo falso de Hb debido a esta agrupación; al calentar el tubo con la mano y volver a contar, los valores son significativamente más cercanos a los normales. A menudo, la anemia hemolítica por anticuerpos calientes puede diferenciarse de la enfermedad por crioaglutininas por la temperatura a la que es positiva la prueba de antiglobulina directa; una prueba que es positiva a temperaturas $\geq 37^{\circ}\text{C}$ indica anemia hemolítica por anticuerpos calientes, mientras que una que es positiva a temperaturas más bajas indica enfermedad por crioaglutininas.

La AHAI mixta es rara y su diagnóstico se basa en la positividad de TAD IgG asociado a resultado positivo en el eluato, TAD positivo para C3d y la evidencia de una anemia hemolítica con amplitud térmica superior a 30°C.

Si se sospecha criohemoglobinuria paroxística, debe efectuarse la prueba de Donath-Landsteiner, que es específica para este trastorno. En esta prueba, el suero del paciente se incuba con glóbulos rojos normales a 4° C durante 30 min para permitir la fijación del complemento y luego se calienta a la temperatura corporal. La hemólisis de los eritrocitos durante esta prueba sugiere criohemoglobinuria paroxística (CHP). Debido a que el anticuerpo PCH fija el complemento a bajas temperaturas, la prueba de antiglobulina directa (Coombs directa) es positiva para C3 y negativa para IgG. Sin embargo, el anticuerpo en la CHP es una IgG contra el antígeno P.

El diagnóstico del síndrome de Evans se establece por exclusión de otras enfermedades, que incluyen procesos infecciosos, malignos y enfermedades autoinmunitarias. Después de la aparición de la primera citopenia, la segunda ocurre meses después, lo que puede retrasar el diagnóstico. El diagnóstico diferencial del síndrome de Evans incluye púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome de aglutininas frías, otras causas de anemia hemolítica adquirida o hereditaria y anemias hemolíticas inducidas por fármacos

En la AHAI por IgA el diagnóstico a menudo se retrasa y que sólo puede ser certero por medio de un examen directo de antiglobulina monoespecífico, debe considerarse cuando se obtiene un resultado negativo del examen directo de antiglobulina y se tiene alta sospecha de anemia hemolítica autoinmunitaria

El diagnóstico queda establecido cuando se define si se trata de un proceso primario o en el curso de otra enfermedad (secundario). Los procedimientos a utilizar incluyen una cuidadosa anamnesis y examen físico, estudios de laboratorio e imagen. En el paciente pediátrico con AHA por anticuerpos calientes, la prioridad debe ser la búsqueda de alguna infección. Debe obtenerse información sobre medicación reciente, así como la historia de síntomas generales o artritis. La presencia de linfadenopatías o esplenomegalia no es parte del cuadro clínico de la AHA primaria por anticuerpos calientes. Los estudios de laboratorio deben incluir reactantes de fase aguda, LDH, determinación cuantitativa de inmunoglobulinas y otros tests dependientes de la evaluación clínica del paciente.

No es obligatorio realizar examen de la médula ósea a menos que se sospeche la presencia de linfoma. La realización de ultrasonografía es razonable para precisar el

tamaño del bazo, la posibilidad (remota) de teratoma ovárico, o linfadenopatías abdominales. El tiempo parcial de tromboplastina anormal podría sugerir la necesidad de determinar la presencia de anticoagulante lúpico, para evaluar la posibilidad de lupus eritematoso sistémico.

Para la AHA por autoanticuerpos fríos, la historia de enfermedad febril indica la necesidad de radiografía de tórax. Además de la enfermedad clásica por aglutininas de frío, estas pueden aparecer en otros tipos de cáncer, linfomas agresivos o infecciones. Otros estudios incluyen glucemia, hemoglobina glucosilada, test de función hepática y renal, VIH, antígeno de hepatitis B y la exclusión de una tuberculosis latente, todos ellos por la necesidad de evitar complicaciones del tratamiento esteroideo.

Tratamiento

Las AHAI suelen presentarse en forma de un cuadro agudo con amenaza para la vida, por lo que el paciente suele requerir hospitalización y en ocasiones transfusión de sangre. Una vez realizado el diagnóstico de AHAI, el objetivo inicial es detener el proceso hemolítico lo antes posible, de preferencia en un servicio de hematología.

En todos los casos es recomendable la administración de suplementos de ácido fólico para prevenir la deficiencia de folatos secundaria a la hemólisis crónica.

Debe evaluarse de forma individual la administración de suplementos de Ca y K.

Si la anemia está estable debe evitarse la transfusión de sangre. Solo debe transfundirse a los pacientes que presenten signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal, con riesgos para la vida, y no exista otra alternativa terapéutica.

El tratamiento específico de las AHAI varía según el tipo de autoanticuerpo presente y el carácter idiopático o secundario de la enfermedad.

AHAI por anticuerpos calientes

Primera línea de tratamiento. Los pilares de la terapia inicial de la AHAI por anticuerpos calientes son el tratamiento de la enfermedad subyacente, si existe, y el uso de esteroides.⁷ El tratamiento se debe instaurar de inmediato.⁵ En más del 80 % de los casos se logra la remisión con esteroides.

Usualmente se emplea prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día, durante 4-6 semanas, o metilprednisolona 2-4 mg/kg/día cada 6 horas. Esta dosis inicial suele mantenerse hasta que el paciente alcance un hematocrito superior al 30 % o un nivel de Hb mayor que 100 g/L.

En los casos graves se deben administrar los esteroides por vía endovenosa.

Una vez controlado el proceso hemolítico se reduce progresivamente la dosis del esteroide, a razón de 2,5-5 mg/día, con un monitoreo cuidadoso de las cifras de Hb y reticulocitos hasta llegar a la dosis mínima eficaz, la que debe mantenerse durante 12 a 18 meses. La mayoría de los autores coinciden en que la dosis máxima para el tratamiento a largo plazo debe ser 15 mg/día.

No existe un consenso general sobre la definición de remisión hematológica parcial o completa y refractariedad en estos casos. La decisión del tratamiento debe hacerse de forma individual, ya que, aunque el inicio de las AHAI es agudo, en la mayoría de los casos evoluciona a una enfermedad crónica y el objetivo del tratamiento es mantener al paciente clínicamente estable y prevenir las crisis hemolíticas, con los menores efectos secundarios posibles a corto y largo plazo.

Si después de 3-4 meses con una dosis de prednisona de 5 mg/día el paciente se mantiene en remisión, se puede valorar la suspensión del esteroide. Debe tenerse en cuenta que las recaídas son frecuentes.

Se estima que la remisión completa sin tratamiento a largo plazo es menor del 20 %. En nuestra casuística es del 48,57 % (17/35 pacientes).

Durante el tratamiento con esteroides deben prevenirse las infecciones oportunistas y monitorear otros efectos adversos como hiperglucosemia, hipertensión arterial, alteraciones del crecimiento y desarrollo, aparición de cataratas e hipertensión ocular, sobre todo en los pacientes pediátricos.

El Colegio Americano de Reumatología recomienda administrar bifosfonatos, vitamina D, calcio y suplementos de ácido fólico, a todos los pacientes con terapia esteroidea. Los pacientes refractarios al tratamiento inicial con esteroides deben evaluarse para determinar la existencia de una enfermedad subyacente. Los enfermos con tumores malignos, teratomas ováricos benignos y AHAI por anticuerpos calientes IgM presentan con frecuencia refractariedad a los esteroides.

La transfusión de concentrados de eritrocitos se reserva para los casos que cursan con anemia grave que compromete la vida del paciente. En estos casos, se administrarán pequeños volúmenes de concentrado de eritrocitos (aproximadamente 100 mL), los cuales suelen ser suficientes para corregir los signos de hipoxia y evitar, tanto la sobrecarga circulatoria, como la estimulación de producción de autoanticuerpos mediada por la transfusión. La presencia de la panaglutinina en el plasma dificulta la interpretación de las pruebas pretransfusionales y en pacientes con transfusiones o embarazos previos, existe el riesgo de pasar por alto la presencia de aloanticuerpos de

importancia clínica. Si se requiere la transfusión, se deben administrar las unidades menos incompatibles con un ritmo de infusión lento y bajo una vigilancia estrecha.

Segunda línea de tratamiento. Del 20 al 35 % de los enfermos no responden al tratamiento esteroideo (corticorresistencia) o requieren una dosis de mantenimiento elevada para controlar la hemólisis (corticodependencia), por lo que es necesario recurrir a tratamientos de segunda línea, como la esplenectomía o a fármacos y productos biológicos inmunosupresores o inmunomoduladores.

La mejor opción de tratamiento y su secuencia debe evaluarse de forma individual. En la práctica, la selección depende en gran medida de la experiencia del médico de asistencia, de factores del paciente como la edad y la comorbilidad, de la disponibilidad de los medicamentos y de la preferencia del paciente.

Debido a que el bazo es el sitio de elección para la destrucción de los eritrocitos sensibilizados con autoanticuerpos, el tratamiento que más se emplea en los pacientes refractarios a los esteroides es la esplenectomía. Este proceder tiene un riesgo perioperatorio bajo y una proporción de respuesta favorable superior al 60 %. Aunque las recaídas tardías son frecuentes, existen evidencias de que los pacientes esplenectomizados en recaída requieren dosis menores de esteroides para mantener cifras de Hb aceptables. Una ventaja adicional de la esplenectomía con relación a otras opciones terapéuticas, es que permite lograr una remisión de larga duración o completa.

Los pacientes esplenectomizados tienen un alto riesgo de adquirir infecciones por bacterias encapsuladas, por lo que se recomienda la administración de vacunas contra neumococo, meningococo y hemófilo, previa a la intervención y cada 5 años. Se debe informar a los pacientes el riesgo que tienen de adquirir infecciones y orientarles el uso de antibióticos en caso de presentar fiebre.

Otros riesgos a largo plazo de la esplenectomía son los tromboembolismos venosos y en menor proporción la hipertensión pulmonar.

En los casos refractarios al tratamiento con esteroides, esplenectomía o ambos se pueden emplear inmunosupresores, como la ciclofosfamida, la azatioprina y la ciclosporina A o productos biológicos, como el Rituximab, y el Alemtuzumab.

Las mejores opciones con una probada eficacia en corto tiempo son la esplenectomía y la administración de Rituximab.

Los inmunosupresores más utilizados son la ciclofosfamida y la azatioprina por vía oral, en dosis de 2 mg/kg/día y 50 - 100 mg/día, respectivamente, durante varios meses. Una

vez obtenida la respuesta debe reducirse la dosis progresivamente. Los porcentajes de respuesta favorable con el tratamiento inmunosupresor oscilan entre el 40 % y el 60 % de los casos.

También se puede emplear la ciclofosfamida por vía intravenosa en altas dosis (50 mg/kg/d), durante varios días.

Los efectos secundarios a tener en cuenta con el uso de estos fármacos incluyen la mielosupresión, la aparición de neoplasias secundarias y, en el caso de la ciclofosfamida, la cistitis hemorrágica.

En un estudio realizado en el Instituto de Hematología e Inmunología en pacientes adultos con AHAI en el 2009, se observaron resultados satisfactorios con el empleo de los esteroides en el 68,57 % de los casos; el 11,54 % requirió esplenectomía por presentar refractariedad a la terapia con esteroides y el 20 % recibió tratamiento con Inmunosupresores (azatioprina y ciclofosfamida). El 48,57 % (17/35) de los pacientes se mantenía en remisión sin tratamiento.

Otros inmunosupresores empleados con menos frecuencia son la ciclosporina A en la dosis de 5 mg/kg/día⁶ y el micofenolato de mofetil (MFM).

El MFM es un éster del ácido micofenólico que inhibe la proliferación linfocitaria. Se empleó inicialmente en el tratamiento de la psoriasis severa y posteriormente en la prevención del rechazo de trasplante de órganos. Se administra en dosis de 2 g/día en adultos y 12 g/m² en niños. Esta droga se ha empleado con éxito en algunos casos de AHAI y síndrome de Evans, no tiene efectos secundarios significativos y tiene menor riesgo de infecciones que la ciclofosfamida.

Otras modalidades de tratamiento empleadas en los casos refractarios, con menores beneficios a largo plazo, incluyen la infusión de concentrado de plaquetas cargadas con vincristina, el danazol, la IgG intravenosa y las plasmaferesis.

El danazol es un esteroide sintético derivado de la etiniltestosterona, que tiene propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas y reduce de forma significativa los niveles de IgG, IgM e IgA. Los resultados obtenidos en el tratamiento de la AHAI con este fármaco son variables.

En niños y adultos con enfermedades pulmonares y cardíacas que requieren transfusión y en casos crónicos refractarios, es recomendable el uso de IgG IV, en dosis entre 400 - 500 mg/kg/d, durante 5 días. Las dosis mayores no han mostrado una mayor eficacia.^{6,13}

Las plasmaféresis pueden ser de utilidad transitoria en los casos de hemólisis fulminante, mientras surte efecto el tratamiento de base.

En pacientes con AHAI activa suele haber reticulocitosis; sin embargo, algunos casos presentan reticulocitopenia, al parecer debida a la reacción de los autoanticuerpos con los reticulocitos y las células progenitoras eritroides. En estos casos, algunos autores han obtenido buenos resultados con la administración subcutánea de eritropoyetina (EPO) en dosis entre 60 y 300 μg dos veces a la semana. Según estos autores, la EPO mejora la anemia en estos pacientes por dos vías: el aumento de la producción de eritrocitos y la subsiguiente disminución de la concentración de autoanticuerpos en la superficie eritrocitaria.

En los últimos años, los mejores resultados se han obtenido con el uso del Rituximab.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal anti CD 20 (marcador pan B), quimérico (con regiones constantes de IgG1 humana y regiones variables murinas), que provoca la depleción selectiva de los linfocitos B a través del complemento, de citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos y de la inducción de apoptosis, por lo que se emplea en el tratamiento de enfermedades linfoproliferativas o inmunológicas en las que los linfocitos B juegan un papel patogénico. Se empleó inicialmente en el tratamiento de pacientes con linfoma no hodgkiniano y se extendió con posterioridad al tratamiento de otras enfermedades hematológicas como las anemias hemolíticas autoinmunes, la púrpura trombocitopénica inmune, el síndrome de Evans y la macroglobulinemia de Waldenström.

Otros mecanismos de acción alternativos del Rituximab en las enfermedades autoinmunes referidos en la literatura, son: la modulación de las funciones globales de los linfocitos B, el bloqueo de receptores y la interferencia con las células presentadoras de antígenos. Algunos investigadores sugieren que los inmunocomplejos Rituximab-células B, atraen las células efectoras que expresan receptores Fc γ , disminuyen su acción efectora y por tanto, la inflamación y la destrucción tisular.

El Rituximab se administra en dosis de 375 mg/m^2 semanales, por 4 semanas, después de la vacunación antineumocócica y anti hemophilus. Está contraindicado en el embarazo.

En un análisis multicéntrico retrospectivo realizado en Bélgica en pacientes con AHAI refractarios a los esteroides y la esplenectomía, tratados con Rituximab, se obtuvo una respuesta favorable en el 72,5 % de los casos, con una media de duración de 15 meses (rango de 0,5 - 62), y una la sobrevida libre de progresión de la enfermedad del 72 % al

año y el 56 % a los 2 años. Este estudio confirma que el Rituximab induce una respuesta favorable en la mayoría de los pacientes.

Los pacientes con tratamiento esteroideo previo al empleo del Rituximab, deben continuar con los esteroides hasta que aparezcan los primeros signos de respuesta con Rituximab.

Entre los efectos negativos secundarios al tratamiento con Rituximab se han reportado infecciones (reactivación de la hepatitis B, infecciones por virus de la varicela y Parvovirus B 19), disminución de la respuesta inmune humoral, neutropenia y trombocitopenia.^{25,37}

Otro producto biológico empleado en el tratamiento de las AHAI primarias y secundarias es el Alemtuzumab (anticuerpo monoclonal anti CD 52), en dosis de 30 mg tres veces a la semana, hasta por 12 semanas. Algunos autores sugieren que su acción se debe a la inducción de desregulación de la actividad de los linfocitos T. Su toxicidad es alta.

En los casos refractarios más graves en los que la evolución de la enfermedad supone un riesgo vital, se ha usado el trasplante alogénico de médula ósea, aunque con resultados poco alentadores.

Una vez lograda la remisión de la enfermedad, el especialista debe valorar cada 3 o 4 meses a los pacientes a través de la evaluación clínica, de la lámina de periferia y la PAD.

En los casos en recaída debe evaluarse la posible presencia de un proceso subyacente, fundamentalmente una enfermedad autoinmune sistémica o una hemopatía maligna.

Los pacientes con AHAI secundaria, se tratan de forma similar a las AHAI primarias, además del tratamiento de la enfermedad de base. Con frecuencia solo con este último se logra la remisión de la hemólisis.

Síndrome de aglutininas frías: Los cuadros de AHAI por anticuerpos fríos que cursan con anemia moderada de forma estable, suelen requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío. Los esteroides tienen poca o ninguna eficacia en las AHAI por anticuerpos fríos, pocos casos responden a ellos y cuando lo hacen suelen requerir altas dosis de mantenimiento.

Debido a que la hemólisis extravascular en estos casos no ocurre selectivamente en el bazo, la esplenectomía tiene poca eficacia.

Según Berentsen, los criterios para iniciar una terapia con drogas en las AHAI por aglutininas frías son: la presencia de anemia sintomática, la dependencia de transfusiones o la presencia de síntomas circulatorios importantes.

El tratamiento más efectivo en este tipo de AHAI en la actualidad es el Rituximab, con una respuesta media de 11 meses.

En los casos secundarios a hemopatías, el tratamiento de elección es el de la enfermedad de base. En los niños y adolescentes es frecuente la etiología infecciosa por lo que deben administrarse antibióticos.

En casos graves puede emplearse la plasmaféresis o la adsorción de anticuerpos. La plasmaféresis con criofiltración se ha empleado con éxito en la preparación prequirúrgica de pacientes con alto título de anticuerpos fríos.

Otros tratamientos empleados son los inmunosupresores como el clorambucil y la ciclofosfamida y los análogos de las purinas, como la fludarabina. Sin embargo, al parecer la inmunosupresión inespecífica no es muy útil en estos pacientes y solo se observa una respuesta favorable con el empleo de inmunosupresión más específica, como el caso del Rituximab, que actúa sobre el clon B patogénico.

Berentsen, reporta buenos resultados con el tratamiento combinado de Rituximab y Fludarabina oral en dosis de 40 mg/m², aún en pacientes que no respondieron a monoterapia anterior con Rituximab.

Las transfusiones de concentrados de eritrocitos deben reservarse para situaciones graves y se aconseja transfundir el menor volumen posible, de forma lenta y a 37°C. Para evitar problemas técnicos en la determinación de los grupos sanguíneos, la detección de aloanticuerpos y las pruebas de compatibilidad, debidos a la autoaglutinación, estos estudios deben realizarse 37°C.

Hemoglobinuria paroxística a frío: en la mayoría de los casos, el tratamiento es de soporte: evitar la exposición al frío y la transfusión de eritrocitos en caso de anemia intensa. Con frecuencia la hemólisis cesa de forma espontánea. El uso de esteroides en estos casos es controversial y en algunos pacientes adultos se ha empleado la ciclofosfamida. En los casos graves, la plasmaféresis puede tener una eficacia transitoria. La HPF secundaria a sífilis responde bien al tratamiento de la infección.

AHAI de tipo Mixto: en general, los pacientes con este tipo de AHAI exhiben una respuesta muy favorable a la terapia esteroidea y con frecuencia no requieren transfusiones de eritrocitos. El tratamiento de este tipo de AHAI es similar al de la producida por anticuerpos calientes.

AHAI secundaria a drogas: la primera medida a adoptar es la suspensión de la droga. En los casos en los que se requiera tratamiento adicional, se aplicará el recomendado para las AHAI por anticuerpos calientes.

Conclusiones:

La anemia es la disminución de las concentraciones de hemoglobina y el número de eritrocitos en el organismo, donde entran las anemias hemolíticas, con la reducción de estos niveles producto de la destrucción anormal de los eritrocitos. Un tipo de anemia hemolítica es la anemia hemolítica autoinmune producida por los anticuerpos del paciente contra sus propios eritrocitos, padecer poco usual, presentando una baja incidencia a nivel internacional. Los anticuerpos presentados en esta patología se pueden dividir en dos grandes grupos atendiendo a su temperatura óptima de reacción: por anticuerpos calientes y por anticuerpos fríos. El diagnóstico de este padecer se realiza fundamentalmente con el empleo de la prueba antiglobulina directa, crucial para la aplicación oportuna de un tratamiento adecuado, garantizando la calidad de vida del paciente.

Bibliografía:

- Alfonso Valdés M, Bencocmo Hernández A. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. [citado 26 de diciembre del 2019] Revista cuabana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Vol 29 no.4. 2013
- Braunsteins E. Anemia hemolítica autoinmunitaria. 2017 [citado 26 de diciembre del 2019]. Manual MSD, versión para profesionales
- Céspedes Floirián E, Juy Aguirre E, Valón Rodríguez O, Duverger Domínguez E, Rubal Wong A. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y drepanocitemia de aparición tardía. 2010.[citado 26 de diciembre del 2019] Medisan;14 (9):2195
- Concepción Fernández Y, Agramonte Llanes O, Quintero Sierra Y, Hernández Padró C. Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas y crisis aplásica en una paciente con hemoglobinopatía SC. [citado 26 de diciembre del 2019]. Revista cuabana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Vol 35. 2019
- Guevara O, Menéndez T, García P. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. [citado 26 de diciembre del 2019]. Revista de Hematología. 2017. México vol 18
- Guía de práctica clínica. Diagnóstico y tratamiento de la anemia hemolítica autoinmune. México: secretaria de Salud; 2010. [citado 26 de diciembre del 2019]. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/389_GPC_Diagnostico_y_tratamiento_de_ANEMIA_HEMOLITICA_AUTOINMUNE/GER_ANEMIA_HOMOLITICA_AUTOINMUNE_ADQUIRIDA.pdf
- López M. Anemias hemolíticas autoinmunes, 2010. [citado 26 diciembre 2019]. Disponible en: http://www.mgyf.org/medicinageneral/revista_127/pdf/186-191.pdf
- Pita Rodríguez G, Jiménez Acosta S. Anemia, brechas por cerrar. [citado 26 de diciembre del 2019]. Revista cuabana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia. Vol 27. 2011
- Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review [citado 26 de diciembre del 2019]. Wien Klin Wochenschr. 2008;120(5-6):136-51.