

GOBIERNO FEDERAL



SALUD

SEDENA

SEMAR

Guía de Referencia Rápida

Diagnóstico y Tratamiento de Anemia Hemolítica Autoinmune

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: **IMSS-389-10**

CONSEJO DE
SALUBRIDAD GENERAL



Vivir Mejor

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

Anemia Hemolítica autoinmune.

GPC

Diagnóstico y Tratamiento de la Anemia hemolítica Autoinmune.

ISBN en trámite

DEFINICIÓN

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad de etiología y comportamiento heterogéneo en la que el eritrocito es destruido por actividad inmune contra sus antígenos de membrana.

Existen dos vías principales para la destrucción de los eritrocitos y es indispensable entenderlas para diferenciar cuadro clínico y laboratorio.

Destrucción extravascular: Ocurre en los eritrocitos opsonizados por complemento o anticuerpos, estos son fagocitados por las células del sistema reticuloendotelial de hígado y bazo y su hemoglobina es fragmentada por enzimas lisosómicas. El hierro se almacena o se regresa a la médula ósea para utilizarse, y el grupo hem es descompuesto a tetrapirroles (bilirrubina con liberación CO₂). Estos pacientes presentan DHL y BI elevada, aumento de reticulocitos, esferocitos en el frotis y prueba de Coombs positiva. Las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes y la secundaria a crioaglutininas presentan estas manifestaciones.

Destrucción intravascular: Ocurre en HPN, hemoglobinuria paroxística fría, PTT, CID. El eritrocito es destruido en la luz del vaso y su hemoglobina liberada directamente a la sangre donde se disocia en dímeros α y β que se unen a la haptoglobina, o bien se convierte en metahemoglobina que se que se disocia liberando al grupo hem para unirse con albúmina y hemopexina. En las anemias intravasculares existe hemoglobinuria, aumento de reticulocitos, esquistocitos en sangre periférica, aumento de BI, aumento de DHL y descenso de haptoglobinas. Si la prueba de Coombs es positiva debe sospecharse hemoglobinuria paroxística fría.

FACTORES DE RIESGO

El consumo de medicamentos como: Alfa metildopa, cefalosporinas, penicilina, piperacilina, sulbactam, clavulanato, platinos y fludarabina se han asociado al desarrollo de anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes.

Las infecciones virales y algunas bacterianas (Sifilis y *Mycoplasma*) son también factores de riesgo para el desarrollo de AHAI por anticuerpos fríos como manifestación clínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la Anemia Hemolítica Autoinmune (AHAI) 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 disfgia, disfunción eréctil, dolor lumbar y abdominal se asocia a hemoglobina libre en plasma y debe hacer pensar en anemia hemolítica intravascular.

Se debe hacer una historia clínica completa y un examen físico exhaustivo en la búsqueda de manifestaciones clínicas relacionadas como: Palidez, taquicardia, disnea, ictericia, fiebre, esplenomegalia, coluria.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Citometría Hemática: Revela anemia de intensidad variable y puede presentar índices eritrocitarios elevados.

Prueba de Coombs: En la prueba **directa** se detecta la presencia de anticuerpos fijos sobre la superficie del eritrocito. Se utilizan eritrocitos del paciente "lavados" con solución salina, los cuales se incuban con suero poliespecifico anti Ig y anti C3. Esto induce aglutinación en los eritrocitos si estan opzonizados, ya sea por inmunoglobulinas o complemento. Esta prueba se puede realizar en tubo de cristal con sensibilidad de 86% capaz de detectar de 200 a 500 moléculas de anticuerpo pegado al eritrocito, o bien con tarjetas de gel con una sensibilidad de 97%. Se debe solicitar al laboratorio que realiza la prueba que indique el título al que la prueba aglutinó y el puntaje especifico, ya que sirven como controles para determinar efectividad del tratamiento.

El puntaje que se da a la prueba de Coombs se obtiene del valor asignado a cada aglutinación de acuerdo a la siguiente tabla:

Aglutinación.	4+	3+	2+	1+	g
Puntaje.	12	10	8	5	1

Es importante determinar contra que antígeno específico del eritrocito está dirigido el anticuerpo, esto puede ayudar a determinar la etiología en algunos casos y en otros a encontrar un concentrado eritrocitario compatible para la transfusión del paciente.

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 **Eluído**, que consiste en separar los anticuerpos pegados al eritrocito del paciente por medios químicos o físicos para identificación de la especificidad mediante Coombs indirecto.

Nota: El Coombs indirecto no se usa para diagnóstico de AHAI, sólo para determinar contra que antígeno está dirigido el anticuerpo.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

El tratamiento inicial de la **AHAI por a anticuerpos calientes** es en base a corticosteroides. Se puede utilizar Prednisona 1-2 mg/kg/día durante 4 a 6 semanas; o

Metilprednisolona 2-4mg/kg/día cada 6 horas ó en bolo de 15mg/kg/día durante 3 días 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 12 a 18 meses.

En la **AHAI** por anticuerpos fríos del adulto no existe un tratamiento farmacológico específico.

En caso de que el tratamiento con esteroides sea ineficaz o exista corticodependencia se procede a realizar la esplenectomía.

Si después de la esplenectomía aún hay datos de hemólisis con Hb <10g/dL existen varias alternativas de

tratamiento:

Rituximab (anti-CD20). Es útil tanto en la AHAI por anticuerpos calientes como en la AHAI por anticuerpos fríos. Se administra en 4 dosis semanales de 375 mg/m² después de la vacunación antineumocócica y anti-*Hemophilus*. Está contraindicado en el embarazo.

Ciclofosfamida: Se utiliza en bolos de 750 mg/m² mensuales por 3-6 meses.

Azatioprina: Dosis de 2 mg/kg/día administrada durante 4-6 meses.

Micofenolato de mofetil a dosis de 2g/día en los adultos ó 1g/m² de superficie corporal total en los niños. El riesgo de infecciones es menor que con la ciclofosfamida.

Ciclosporina A: Dosis de 5mg/kg/día.

Alemtuzumab (anti-CD52): Se utiliza tanto en la AHAI por LLC como en AHAI primaria con buenos resultados; a dosis de 30 mg, 3 veces por semana durante hasta por 12 semanas.

El tratamiento con inmunoglobulina debe reservarse para niños, pacientes adultos con enfermedades cardiacas y pulmonares que requieren transfusión y en casos crónicos refractarios a dosis de 400-500 mg/kg/día por 5 días.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

En caso de corticoresistencia o corticodependencia el paciente debe ser considerado para esplenectomía.

REFERENCIA Y CONTRARREFERENCIA

Todos los pacientes con sospecha de AHAI deben ser referidos a unidades de segundo o tercer nivel.

INCAPACIDAD

Se recomienda incapacitar a todos los pacientes hasta que obtengan respuesta terapéutica parcial. Se debe evaluar la respuesta a 15 días de iniciado el tratamiento.

ESCALAS

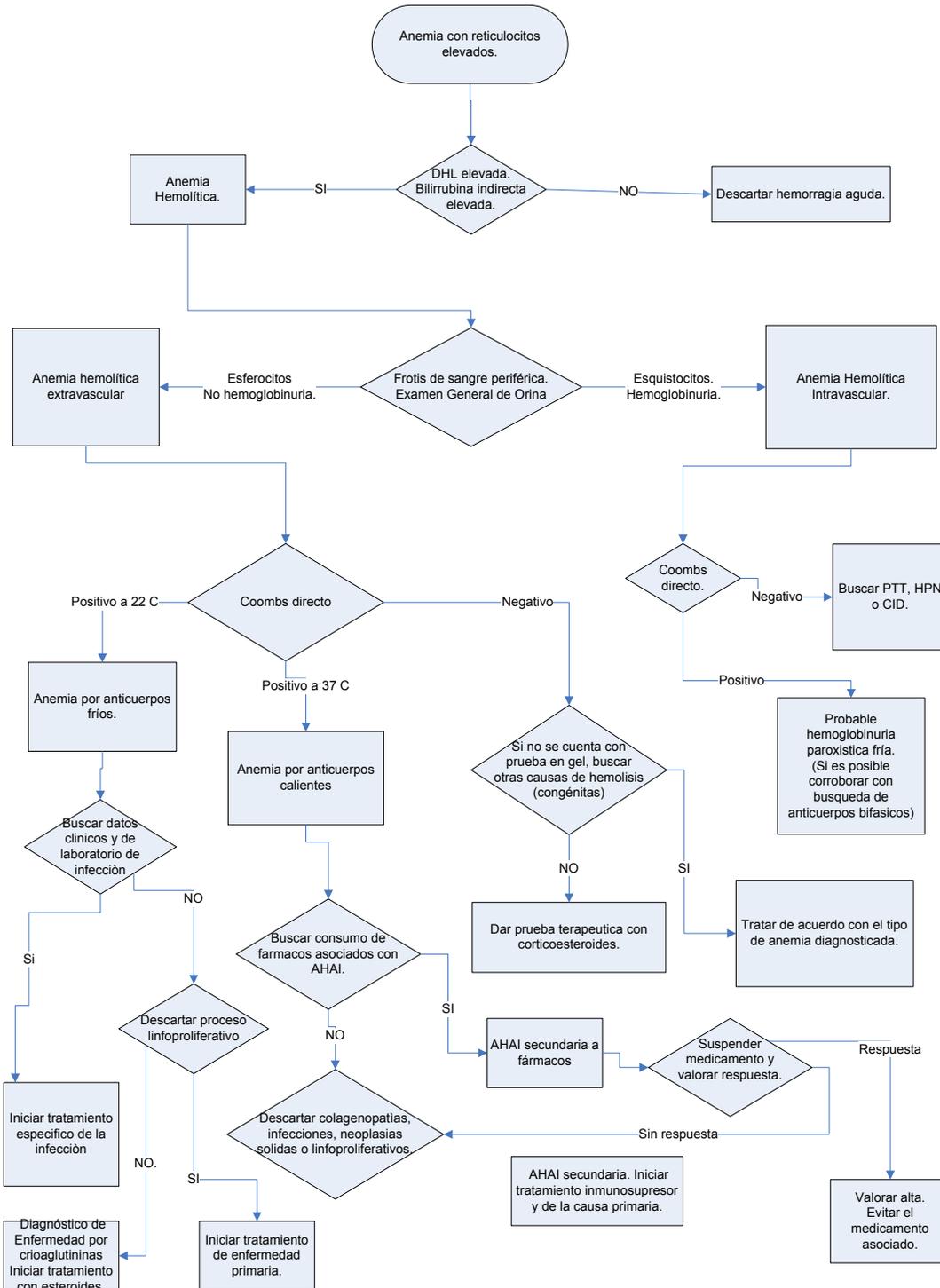
Anticuerpos calientes	Anticuerpos fríos
<p>Idiopática o primaria (50%)</p> <p>a) Enfermedades autoinmunes: Les, Sjögren, AR, escleroderma, poliarteritis nodosa.</p> <p>b) Neoplasias hematológicas Linfoproliferativas: Leucemia linfocítica crónica, Linfoma No Hodgkin, Linfoma Hodgkin, Mieloma Múltiple, Macroglobulinemia Waldeström.</p> <p>c) Tumores sólidos. Ca de ovario, colon, riñón, etc.</p> <p>d) Otras: CUCI, anemia perniciosa, enfermedades tiroideas, inmunodeficiencias congénitas.</p>	<p>Enfermedad por crioglobulinas:</p> <p>1. Monoclonal: a) Idiopática o primaria. b) Trastornos linfoproliferativos. c) Tumores sólidos.</p> <p>2.- Policlonal. a) Benigna o natural. b) Enfermedades infecciosas: Infección por <i>Mycoplasma pneumoniae</i>, mononucleosis infecciosa, neumonía por <i>Klebsiella</i>, VIH o infección por rubéola.</p> <p>Hemoglobinuria paroxística al frío:</p> <p>a) Primaria (muy rara). b) Exantema viral. Sífilis.</p>

TABLA 2. DIAGNÓSTICO COMPLEMENTARIO DE AHAI.

Patología a investigar	Prueba recomendada	Prueba opcional (De acuerdo al contexto clínico)
Enfermedades Autoinmunes LES, SAF etc.	Anticuerpos antinucleares. Anti DNA nativo. Complemento Anticoagulante tipo lúpico, anticardiolipinas	Fracciones de complemento C3- C4, CH50
Hemopatías malignas	Electroforesis de proteínas séricas. Inmunoelectroforesis de proteínas (Inmunofijación) TAC toraco-abdomino-pélvica	Inmunofenotipo de linfocitos circulantes. Biopsia/aspirado de médula ósea. Biopsia ganglionar.
Tumores sólidos	TAC toraco-abdomino-pélvica	Biopsia dirigida contra el tumor.
Déficit inmunológico	Determinación de inmunoglobulinas séricas IgG, IgA, IgM	Electroforesis de proteínas séricas. Inmunoelectroforesis de proteínas (Inmunofijación) Inmunofenotipo de linfocitos circulantes.
Infección viral	Serología contra virus de la hepatitis B, C, VIH.	Serología contra virus CMV, EVB. Parvovirus B19

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. DIAGNÓSTICO DE AHAI.



ALGORITMO 3. TRATAMIENTO DE AHAI POR ANTICUERPOS FRÍOS.

