



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO
DE HIDALGO
INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD
ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE
HIDALGO
HOSPITAL GENERAL PACHUCA



PROYECTO TERMINAL

**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON ANEMIA HEMOLÍTICA
AUTOINMUNE MEDIADA POR ANTICUERPOS CALIENTES EN EL HOSPITAL
GENERAL DE PACHUCA ENTRE ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018”**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE MEDICINA INTERNA

QUE PRESENTA EL MÉDICO CIRUJANO

EDGAR LAURENCIO CORDERO HERNÁNDEZ

**M.C. ESP. HIPÓLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**M.C. ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
MEDICO ESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL**

**M.C. ESP. Y SUB. ESP. MARIA TERESA SOSA LOZADA
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA**

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2019

DE ACUERDO CON EL ARTÍCULO 77 DEL REGLAMENTO GENERAL DE ESTUDIOS DE POSGRADO VIGENTE, EL JURADO DE EXAMEN RECEPCIONAL DESIGNADO, AUTORIZA PARA SU IMPRESIÓN EL PROYECTO TERMINAL TITULADO

**“MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE PACIENTES CON ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE
MEDIADA POR ANTICUERPOS CALIENTES EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA ENTRE
ENERO 2016 A DICIEMBRE 2018”**

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA”, QUE SUSTENTA EL MÉDICO CIRUJANO:

EDGAR LAURENCIO CORDERO HERNÁNDEZ

PACHUCA DE SOTO HIDALGO, DICIEMBRE DEL 2019

POR LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

M.C. ESP. ADRIÁN MOYA ESCALERA
DIRECTOR DEL INSTITUTO DE CIENCIAS
DE LA SALUD

M.C. ESP. LUIS CARLOS ROMERO QUEZADA
JEFE DEL ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

M.C. ESP. Y SUB ESP. MARÍA TERESA SOSA LOZADA
COORDINADORA DE POSGRADO
ASESORA METODOLÓGICA UNIVERSITARIA

POR EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA DE LA SECRETARÍA DE SALUD DE HIDALGO

M.C. ESP. FRANCISCO JAVIER CHONG BARREIRO
DIRECTOR DE UNIDADES MÉDICAS ESPECIALIZADAS
Y DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL PACHUCA

M.C. ESP. SERGIO LÓPEZ DE NAVA Y VILLASANA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

M.C. ESP. HIPÓLITO ROMAN NAVA CHAPA
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA
ASESOR CLÍNICO DEL PROYECTO TERMINAL

M.C. ESP. MÓNICA ELVIRA SANTIAGO MANZANO
MÉDICO SUBESPECIALISTA EN REUMATOLOGÍA
ASESORA CLÍNICA DEL PROYECTO TERMINAL

Agradecimientos

Quiero agradecer **a Dios** por concederme a mis seres queridos y talentos para realizar este proyecto de investigación.

A mi familia que incondicionalmente han sido una fuente de valores y apoyo.

A mis padres por siempre desear lo mejor para mi vida, por ser el pilar fundamental en mi formación profesional y brindarme lo mejor para lograrlo. **Mamá** gracias por ser la principal promotora de mis sueños, por confiar y creer en mi cada día. **Papá** gracias por luchar y cumplir todos mis caprichos que he tenido a lo largo de mi vida.

A mis hermanos por estar siempre a mi lado en las buenas y en las malas.

Al amor de mi vida por darme tanto amor que me inspira a vivir y superarme.

A mis amigos, asesores, maestros y compañeros por contar con su guía, ayuda y constante comprensión.

INDICE

	Página
Resumen	5
I Marco teórico	7
II Antecedentes	10
III Justificación	15
IV Planteamiento del problema	16
IV.1 Pregunta de investigación	16
IV.2 Objetivos	17
IV.3 Hipótesis	17
V Material y métodos	19
V.1 Diseño de investigación	19
V.2 Análisis estadístico de la información	19
V.3 Ubicación espacio-temporal	19
V.3.1 Lugar	19
V.3.2 Tiempo	19
V.3.3 Persona	19
V.4. Selección de la población de estudio	19
V.4.1 Criterios de inclusión	19
V.4.2 Criterios de exclusión	20
V.4.3 Criterios de eliminación	20
V.5 Determinación del tamaño de muestra y muestreo	20
V.5.1 Tamaño de la muestra	20
V.5.2 Muestreo	20
V.6 Definición operacional de variables	21
V.7 Descripción general del estudio	27
VI Aspectos éticos	28
VII Recursos humanos, físicos y financieros	29
VIII Resultados	30
IX Discusión	39
X Conclusiones	42
XI Recomendaciones	43
XII Anexos	44
XIII Bibliografía	46

Resumen

Antecedentes: La anemia hemolítica autoinmune es una entidad nosológica que a menudo representa un reto diagnóstico y que requiere de un estudio multidisciplinario dado que puede manifestarse como una enfermedad de tipo primaria o ser secundaria a otras enfermedades que le confieren una evolución y pronóstico diferente de acuerdo a la enfermedad acompañante, dentro de las que destacan las colagenopatías como el lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos cada una con su evolución y manifestaciones clínicas respectivas, así como también ser secundarias a enfermedades malignas como los síndromes linfoproliferativos como los linfomas Hodgkin, no Hodgkin y las leucemias linfocíticas crónicas, por lo que es importante realizar un adecuado estudio inicial que ayude a realizar un correcto diagnóstico de la enfermedad, sin embargo la complejidad aumenta cuando se comenta que una anemia hemolítica diagnosticada en primera instancia como primaria puede ser secundaria a una enfermedad oculta que pudiese manifestarse hasta 66 meses más tarde por lo que dichos pacientes deberán mantenerse en vigilancia, razón que despertó el interés de realizar estudios evaluando diversos análisis clínicos, de imagen y de laboratorio en pacientes con anemia hemolítica con la intención de realizar un diagnóstico precoz, sin embargo hasta ahora se ha concluido que no otorga beneficio realizar todos los estudios de extensión para descartar todas las enfermedades secundarias pues el realizarlos o no dependerá de las manifestaciones clínicas de cada paciente.

Objetivo: Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos calientes en el Hospital General de Pachuca.

Material y métodos: Se trata de un estudio observacional, transversal y retrolectivo en el cual se hará la recolección de las características clínicas de pacientes al momento del diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos calientes de Enero 2015 a Diciembre 2018 tanto de tipo primario como secundario y se determinará si existen diferencias entre ambos grupos de acuerdo al expediente clínico que yace en el Archivo Clínico del Hospital General de Pachuca.

Palabras clave:

Anemia hemolítica

Autoinmune

Anticuerpos calientes

Síndromes linfoproliferativos

Lupus

Linfoma

I.- Marco teórico

Las anemias hemolíticas son un grupo heterogéneo de anemias normocíticas normocrómicas en las cuales el eritrocito se destruye prematuramente, es decir antes de su vida media normal de 120 días, es a esta destrucción prematura a lo que se le llama hemólisis.¹

La hemólisis se produce cuando los eritrocitos son intrínsecamente anormales, como es el caso de alteraciones de la membrana celular, hemoglobinas estructuralmente anormales, defectos en la síntesis de globina y deficiencias o defectos de enzimas celulares, sin embargo, también se puede producir hemólisis en presencia de un eritrocito morfológica y metabólicamente normal como cuando se forman anticuerpos contra antígenos eritrocitarios, lo que se conoce como anemia hemolítica autoinmune.²

La anemia hemolítica autoinmune se caracteriza por la producción de anticuerpos dirigidos contra los propios glóbulos rojos debido a pérdida de tolerancia inmunológica a los autoantígenos eritrocitarios que puede surgir por diferentes mecanismos no mutuamente exclusivos como la ignorancia contra los autoantígenos, mimetismo molecular, policlonalidad de células T y activación de células B, errores en la tolerancia central o periférica y trastornos inmunorreguladores incluyendo la alteración de la red de citoquinas.³

El tipo de anticuerpo relacionado puede ser de la clase IgG o IgM que de forma histórica se les ha llamado anticuerpos calientes y anticuerpos fríos respectivamente, debido a que los primeros producen aglutinación a una temperatura de 37°C y los segundos producen aglutinación a una temperatura menor a los 34°C.⁴

Las anemias hemolíticas más comunes son mediadas por anticuerpos calientes o por inmunoglobulina G, los cuales se unen a los glóbulos rojos a una temperatura corporal normal o más de 37 ° C por la unión del anticuerpo a los receptores Fc del macrófago del tejido representando del 65% al 70% de las anemias hemolíticas autoinmunes.⁵

La hemólisis por anticuerpos o aglutininas frías se asocian con el desarrollo de autoanticuerpos IgM y su respectiva reacción con el complemento que pueden aglutinar glóbulos rojos con un rango térmico que va de los 0 a lo 34°C representando aproximadamente del 20% al 25% de las anemias hemolíticas autoinmunes.⁶

Un 8% adicional de los pacientes tienen anticuerpos IgG cálidos e IgM fríos y se denominan anemias hemolíticas por autoanticuerpos mixtos; la cuarta forma serológica del trastorno es el paciente que suele tener un autoanticuerpo de baja afinidad, tipo IgA o IgG en baja concentración que requiere estudios de laboratorio especializados para detectar, como una citometría de flujo y equivalen a menos del 5% de los casos.⁷

La forma en que se detecta la presencia de auto anticuerpos contra los eritrocitos y por lo tanto es pilar para el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune es mediante el test de Coombs o también llamada prueba antiglobulina, en la cual se ocupa el reactivo de Coombs que contiene anticuerpos de animales inmunizados dirigidos contra IgG, IgM, y/o complemento humano, los cuales se unen a los anticuerpos de los antígenos que están en la superficie de los glóbulos rojos, causando aglutinación de las mismas, ésta aglutinación observada corresponde a un resultado positivo y la ausencia de aglutinación es un resultado negativo.⁸

La heterogeneidad del trastorno y sus manifestaciones clínicas se ejemplifica por los diferentes tipos de autoanticuerpos y las enfermedades que las pudiesen acompañar, sin embargo en forma global los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes presentan ictericia y signos clínicos de anemia como palidez, fatiga, disnea y palpitaciones, las cuales pueden ocurrir sin necesidad de que el paciente presente picos febriles, no es común el antecedente de exposición al frío y decoloración cianótica acral en dedos de los pies, dedos, nariz y orejas las cuales son características en anemias mediadas por anticuerpos fríos.⁹

En formas crónicas, los síntomas son de aparición insidiosa, pues el organismo pasa por una fase de adaptación, clínicamente se caracteriza por palidez cérea, ictericia, esplenomegalia palpable, y en casos de hemolisis crónica intensa, las principales complicaciones son debidas a la hipoxia como retraso del desarrollo pondoestatural y gonadal, úlceras maleolares, y al exceso de actividad eritropoyética como deformaciones craneofaciales, compresión medular, hiper consumo de ácido fólico con crisis megaloblástica o hemocromatosis, en los casos de hemolisis crónica moderada las principales complicaciones son debidas al hipercatabolismo hemoglobínico con litiasis biliar y al hiperesplenismo con leucopenia y trombocitopenia.¹⁰

La anemia hemolítica autoinmune puede ocurrir como un trastorno primario o en relación con otras enfermedades, ya sean inmunes o no inmunes, representando las formas primarias del 50 al 60% de los casos y las secundarias del 40 al 50% cuya presencia puede complicar el manejo de los pacientes por lo que la terapia a menudo se adapta teniendo en cuenta su efecto sobre la enfermedad asociada y dependiendo del tipo de anticuerpo relacionado.¹¹

Realizando un enfoque a las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes de tipo secundario el 40% estarán relacionadas a enfermedades del sistema linfóide como son los linfomas de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, las leucemias linfocíticas crónicas, 50% a enfermedades de la colágena en donde el lupus eritematoso sistémico representa el 80% y el otro 20% estará relacionado a esclerodermia, artritis reumatoide, síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos, y menos del 10% son secundarias a infecciones o tumores sólidos.^{12,13}

Por lo tanto para poder realizar el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune primaria se deberá realizar un diagnóstico de exclusión al demostrar que no existe ninguna enfermedad o condición clínica desencadenante, los estudios diagnósticos que deberán solicitarse deberán incluir el test de Coombs directo, bilirrubina total, bilirrubina indirecta, deshidrogenasa láctica, frotis de sangre periférica, niveles séricos de haptoglobina, y dependiendo o no de la sospecha de una enfermedad secundaria se deberán realizar los estudios respectivos para descartarla.¹⁴

II.- Antecedentes

Introducción:

La anemia hemolítica autoinmune es un trastorno autoinmunitario heterogéneo adquirido relativamente raro, de forma mundial la incidencia se estima en 1 a 3 casos por cada 100,000 personas por año, en los Estados Unidos se estima una prevalencia de 1:80,000 personas y una incidencia en 3,600 casos nuevos por año, en México se calcula una prevalencia estimada de 1 caso por cada 100,000 habitantes y una incidencia aproximada de 1,311 casos nuevos por año, la mortalidad general se acerca al 11% y hasta la fecha no hay estudios epidemiológicos reportados en el Estado de Hidalgo.^{15,16.}

De acuerdo a las características reportadas de una cohorte de 100 pacientes con anemia hemolítica autoinmune diagnosticadas en el Banco de Sangre de La Sapienza de la Universidad de Roma durante los años 1983 a 2003 seguidos por Stefania Vaglio y colaboradores el 59.3% corresponde a anemia hemolítica de tipo idiopática o primaria, el 15,6% es secundaria a enfermedades de la colágena, destacando el lupus eritematoso sistémico y púrpura trombocitopénica autoinmune, y el 14% corresponde a otras enfermedades hematológicas como los linfomas, los síndromes mielodisplásicos y las talasemias.¹⁷

Las anemias hemolíticas autoinmunes son enfermedades raras, las secundarias a enfermedades de la colágena tienen una incidencia de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes y las secundarias a enfermedades del sistema linfático de 1 a 3 por cada 1,000,000 habitantes donde ocasionalmente la enfermedad secundaria es la que se complica con la anemia hemolítica autoinmune, pero también la anemia puede ser el heraldo de una enfermedad que aún no se ha identificado hasta en el 28% de los pacientes diagnosticados como primarios.¹⁸

En cuanto al porcentaje previamente mencionado y sobre todo en relación a las diversas enfermedades acompañantes ha surgido el interrogante de saber cuánto tiempo toma diagnosticar una anemia hemolítica como secundaria y en relación a esto inferir cuanto tiempo es necesario realizar el seguimiento del paciente, para ello Jennifer A. Kelly y colaboradores observaron que la anemia hemolítica autoinmune puede presentarse meses e incluso años antes del inicio de las manifestaciones clínicas del lupus eritematoso sistémico y lo que en momento pudo haber sido diagnósticada como anemia hemolítica

de tipo primaria puede tornarse a un diagnóstico diferente que le otorgará una evolución natural de la enfermedad distinta.¹⁹

No solamente es el lupus eritematoso sistémico es el que se ha visto que puede aparecer tiempo después, Genty y colaboradores hicieron el seguimiento de pacientes con anemia hemolítica autoinmune aparentemente primaria encontrando que el diagnóstico de Linfoma de Hodgkin se realizó posterior a un rango de tiempo que va desde los 22 a los 66 meses, y dado el interés de iniciar un tratamiento y saber si desde el inicio se pueden descartar dichas enfermedades, se realizó un screening por Genty y colaboradores al inicio del estudio a través del uso sistemático de anticuerpos antinucleares, tomografía computada y estudios de radiología nuclear llegando a la conclusión de que si los pacientes se encuentran clínicamente asintomáticos al momento del diagnóstico no se requieren solicitar otros estudios de extensión debido a la baja incidencia en que se presentan estas enfermedades.²⁰

Este tipo de anemias hemolíticas son infrecuentes, sobre todo las que son secundarias a enfermedades del sistema linfoide pues por lo general, son descritas en la bibliografía como casos aislados tal y como lo comentan Maria Miguel Gomes y colaboradores en su reporte de un caso de un paciente con anemia hemolítica autoinmune secundaria a linfoma de Hodgkin.²¹

La revisión de casos más grande hasta ahora publicada le corresponde a Martin C Rosenthal y colaboradores donde reportaron las características de 24 pacientes con enfermedades malignas del sistema linfoide, donde observaron que la edad media de presentación al momento del diagnóstico era de 62 años y las manifestaciones clínicas que destacaban eran la presencia de debilidad, fatiga, fiebre, adenopatías, ictericia, coluria, disnea y palpitaciones, los datos de laboratorio que presentaban se caracterizaban por anemias severas, reticulocitosis, leucocitosis, Coombs directo positivo, bilirrubina total elevada, bilirrubina indirecta elevada, vida media eritrocitaria reducida, urobilinógeno fecal aumentado, en el aspirado de medula ósea médula ósea predominó la hiperplasia eritroide y la infiltración blastica y linfocítica, la enfermedad más comúnmente asociada era la leucemia linfocítica crónica seguido del linfoma no Hodgkin y el linfoma.²²

También hay reportes de casos más extraños de enfermedades del sistema linfóide como el publicado en el año 2016 por Ankur Jain y colaboradores de una asociación de anemia hemolítica autoinmune con linfoma de Hodgkin e hipercalcemia, llamando nuevamente la atención acerca de una anemia hemolítica que precede a la aparición de una enfermedad maligna.²³

Ravinder Singh y colaboradores también publicaron un caso similar de un paciente con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune que desarrolló linfoma de Hodgkin comentando en la conclusión de su artículo la necesidad de realizar un diagnóstico diferencial y realizar la búsqueda intencionada de malignidad en los pacientes que son diagnosticados en primera instancia como anemias hemolíticas autoinmunes aparentemente de origen primario o idiopático, para de esta forma dar tratamiento oportuno y hacer un cambio en el pronóstico de los pacientes.²⁴

De tal forma que diversos autores han publicado las manifestaciones clínicas de las anemias hemolíticas a través de estudios que han tenido como criterios de inclusión la presencia de hemoglobina inferior a 11 g/dL, prueba de Coombs directa positiva y a la evidencia bioquímica de hemólisis tal y como lo realizó Nathalie Aladjidi y colaboradores en una cohorte que incluyó a todos los pacientes de las distintas unidades hematológicas francesas, Klag AR y colaboradores que incluyeron pacientes del Hospital Universitario de Philadelphia y Weinkle TK en el Centro Médico Weill Cornell de Nueva York.^{25, 26, 27.}

La evidencia bioquímica de hemólisis se ha referido a la presencia de bilirrubina indirecta aumentada, recuento de reticulocitos aumentado, lactato deshidrogenasa normal o aumentada, haptoglobina reducida, frotis de sangre periférica con esferocitos, aglutinación o policromasia y hemosiderina urinaria 1 semana después del inicio de la hemólisis intravascular, para la detección de una variante autoinmune se requiere de la detección de auto anticuerpos mediante la prueba de antiglobulina directa cuya positividad indica la presencia de inmunoglobulina G, inmunoglobulina M, inmunoglobulina A o complemento generalmente C3d, unida a la membrana de los glóbulos rojos, todo ello en relación a una evaluación clínica positiva antes de poder hacer un diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.²⁸

Las características clínicas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune primaria descritas por Preeti Rai y colaboradores fueron palidez, ictericia, hiperbilirrubinemia de

patrón indirecto, incremento de la deshidrogenasa láctica, hemoglobina baja, reticulocitosis y prueba de Coombs positiva, sin encontrar un dato patognomónico para el diagnóstico de la enfermedad.²⁹

Sergio Durán y colaboradores publicaron una cohorte que incluyó 628 pacientes hispánicos, afroamericanos y caucásicos que contaban con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune secundaria a lupus, donde observaron que el 90% de los pacientes corresponden a mujeres y el 10% a hombres, la edad media de presentación fue de 36.8 +/- 12.6 años y las manifestaciones clínicas eran a nivel tegumentario en el 90.5%, musculoesqueléticas en el 97.9%, cardiopulmonares 59.5%, neurológicas 66.4%, renales 43.9%, trombocitopenia 19.7%, leucopenia 38.9%, presencia de anticuerpos anti DNA 55.1%, antifosfolípidos 23.5%, anti coagulante lúpico 4.5%, sin embargo no todo paciente diagnosticado con lupus presenta anemia hemolítica, pues en esta cohorte solo el 10% de los pacientes la presentaron en algún momento del curso de la enfermedad.³⁰

M Jeffries y colaboradores encontraron resultados diferentes en cuanto al porcentaje de presentación, pues refieren que las manifestaciones predominantes son el rash malar en un 40%, lupus discoide 13%, fotosensibilidad 34%, úlceras orales 28%, artritis 72%, pericarditis 18%, pleuritis 26%, proteinuria 36%, convulsiones 8%, leucopenia 34%, linfopenia 40%, trombocitopenia 12%, acs anti DNA 26%, anti SM 8%, anti-nRNP 21%, ACL IgG 37%, ACL IgM 13%, llegando a la conclusión que la asociación de anemia hemolítica y lupus se relaciona con una enfermedad más grave y con una mayor frecuencia de proteinuria, presencia de cilindros urinarios, convulsiones, pericarditis, pleuritis, linfopenia y trombocitopenia en relación a pacientes con lupus que no la presentan además de que el diagnóstico de lupus se presenta en una etapa más temprana incluso hasta 8 años antes en pacientes con anemia hemolítica autoinmune en comparación a pacientes que no la presentaban.³¹

Genty y colaboradores publicaron una revisión de las características de los pacientes atendidos en el Hospital Henri - Mondor en Créteil durante los años de 1980 al 2000, donde se observó que la edad media de presentación era de 56 años, el 87% de los pacientes correspondía a pacientes con anemia hemolítica mediada por anticuerpos calientes y el 13% por anticuerpos fríos, de los cuales el 49% se consideró de causa primaria y el 51% se consideró de causa secundaria a una enfermedad subyacente dentro

de las cuales destacaron enfermedades malignas del sistema linfoide como el Linfoma no Hodgkin, enfermedades del tejido conectivo como el Lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades en mucha menor proporción.³²

III.- Justificación:

La anemia es considerada ocasionalmente como una enfermedad benigna en la población general, ya que la mayoría de ellas son secundarias a deficiencia de hierro y a enfermedades crónicas las cuales habitualmente tienen una buena respuesta al tratamiento, sin embargo no hay que olvidar que una proporción de ellas son secundarias a enfermedades tan complejas como los síndromes linfoproliferativos.³³

La anemia hemolítica autoinmune es una entidad nosológica poco común en la población mexicana pues presenta una incidencia de entre 10 casos por cada 100,000 habitantes, y habitualmente representa un reto diagnóstico ya que requiere de una evaluación sistemática y un estudio a fondo de los pacientes.³⁴

Este tipo de anemias requieren de una vigilancia y seguimiento del paciente de varios meses e incluso años debido a que lo que en un principio pudo haber sido diagnosticado como una anemia de carácter primario podría haberse tratado de una anemia secundaria cuya enfermedad concomitante puede ser tan importante como para cambiar el pronóstico de los pacientes por lo que de acuerdo a las manifestaciones clínicas se evaluará cuando es pertinente solicitar una determinación de anticuerpos específicos, aspirado de médula ósea, inmunohistoquímica y tomografía axial computarizada para descartar otras enfermedades.³⁵

Este estudio que se realizará en el Hospital General de Pachuca ayudará a identificar si existen diferencias epidemiológicas, clínicas y por laboratorio que puedan identificar si la anemia hemolítica autoinmune es de carácter primario vs secundario al momento del primer contacto del paciente.³⁶

IV.- Planteamiento del problema:

Las anemias hemolíticas son un grupo heterogéneo de enfermedades hematológicas poco frecuentes en la población cuyas etiologías son muy diversas, debido a esto su estudio y diagnóstico puede llegar a ser tan sencillo como el preguntar acerca de antecedentes heredofamiliares para poder sospechar y diagnosticar una membranopatía como la esferocitosis hereditaria hasta llegar a ser tan desafiante y tener que solicitar estudios tan precisos como una inmunohistoquímica para poder hacer el diagnóstico de enfermedades linfoproliferativas.³⁷

Existen poco más de 10 causas de anemia hemolítica autoinmune, siendo algunas de ellas de carácter benigno y fugaz, como lo son las asociadas a medicamentos, infecciosas y postrasfusionales en las que el adecuado tratamiento puede llevar a la remisión total de la enfermedad, sin embargo las que más nos interesa analizar son aquellas que son consecuencia de enfermedades que tienen un curso crónico y que son potencialmente tratables como el lupus eritematoso sistémico y aquellas en las que el pronóstico puede cambiar drásticamente a tal punto que requiera de iniciar un tratamiento con quimioterapia como lo son las relacionadas con síndromes linfoproliferativos.³⁸

El diagnóstico se torna más desafiante cuando se comenta que una anemia hemolítica por anticuerpos calientes diagnosticada como primaria puede ser diagnosticada como secundaria meses e incluso años después del primer contacto del paciente, por lo que una vez realizado el diagnóstico de una enfermedad primaria el paciente pasará a una fase de vigilancia clínica hasta que se descarte otra enfermedad asociada ya que en la actualidad no hay ningún dato patognomónico que nos ayude a hacer la diferencia entre estos grupos de enfermedades.⁴⁰

IV.1- Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos calientes en el Hospital General de Pachuca de enero 2016 a diciembre 2018?

IV.2- Objetivos

Objetivo general:

Identificar las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune mediada por anticuerpos calientes en el Hospital General de Pachuca de enero 2016 a diciembre 2018.

Objetivos específicos:

- 1.- Determinar la proporción de los pacientes diagnosticados como anemia hemolítica de tipo primaria y de tipo secundaria.
- 2.- Determinar las patologías acompañantes de los pacientes diagnosticados como anemias hemolíticas de tipo secundaria.
- 3.- Determinar la proporción de las anemias hemolíticas diagnosticadas como primarias fueron diagnosticadas más tarde como secundarias.
- 4.- Determinar el tiempo que se demoró el diagnóstico de las anemias hemolíticas de tipo secundaria.
- 5.- Determinar el tiempo que se demoró el inicio del tratamiento de la enfermedad secundaria en relación a su primer contacto.
- 6.- Determinar si existen diferencias en cuanto a las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune de tipo primaria y secundaria al momento del primer contacto.

IV.3- Hipótesis:

H0. Las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune primaria mediada por anticuerpos calientes en el Hospital General de Pachuca son la palidez, ictericia, hiperbilirrubinemia de patrón indirecto, incremento de la deshidrogenasa láctica, hemoglobina baja y prueba de Coombs positiva, sin encontrar un dato patognomónico para el diagnóstico de la enfermedad según los reportes de Preeti Rai y colaboradores mientras que las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune secundaria a lupus son la presencia de rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, proteinuria, convulsiones, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, y positividad para anticuerpos anti DNA, anti SM, anti-nRNP, ACL IgG, ACL IgM, las manifestaciones clínicas de los

pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune secundaria a síndromes linfoproliferativos son la presencia de debilidad, fatiga, fiebre, adenopatías, ictericia, coluria, disnea y palpitaciones, los datos de laboratorio que presentan se caracterizan por anemias severas, leucocitosis, Coombs directo positivo, bilirrubina total elevada, bilirrubina indirecta elevada, vida media eritrocitaria reducida, en el aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica predomina la hiperplasia eritroide y la infiltración blástica y linfocítica según Martin C Rosenthal y colaboradores.^{29, 22}

H1. Las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune primaria mediada por anticuerpos calientes en el Hospital General de Pachuca son diferentes a palidez, ictericia, hiperbilirrubinemia de patrón indirecto, incremento de la deshidrogenasa láctica, hemoglobina baja y prueba de Coombs positiva, sin encontrar un dato patognomónico para el diagnóstico de la enfermedad según los reportes de Preeti Rai y colaboradores mientras que las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune secundaria a lupus son diferentes a la presencia de rash malar, lupus discoide, fotosensibilidad, úlceras orales, artritis, proteinuria, convulsiones, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, y positividad para anticuerpos anti DNA, anti SM, anti-nRNP, ACL IgG, ACL IgM, las manifestaciones clínicas de los pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune secundaria a síndromes linfoproliferativos son diferentes a la presencia de debilidad, fatiga, fiebre, adenopatías, ictericia, coluria, disnea y palpitaciones, los datos de laboratorio que presentan se caracterizan por anemias severas, leucocitosis, Coombs directo positivo, bilirrubina total elevada, bilirrubina indirecta elevada, vida media eritrocitaria reducida, en el aspirado de médula ósea y frotis de sangre periférica predomina la hiperplasia eritroide y la infiltración blástica y linfocítica según Martin C Rosenthal y colaboradores.^{29, 22}

V.- MATERIAL Y MÉTODOS

V.1.- DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Se trata de un estudio observacional, transversal, retrolectivo.

V.2.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Análisis descriptivo

Para las variables cuantitativas se calculará la media aritmética asimismo, de cada media se le calcularán intervalos de confianza al 95%.

Para las variables cualitativas se calcularán las proporciones correspondientes, también de cada categoría se calcularán intervalos de confianza al 95%.

Análisis bivariado

Se calcularán las proporciones de los participantes que presenten y no presenten anemia hemolítica primaria, se calculará diferencia de proporciones al 95% para demostrar si estos dos grupos son iguales. Comparar las medias de las variables cuantitativas mediante T de Student al 95% de significancia. Para las variables cualitativas, se utilizará Ji-Cuadrada de Pearson para comparar estas variables entre los grupos con y sin anemia hemolítica primaria.

V.3.- UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL:

V.3.1.- Lugar: Se realizará en el área de consulta externa de Hematología y Reumatología del Hospital General de Pachuca, Hidalgo, México.

V.3.2.- Tiempo: Enero 2016 – Diciembre 2018.

V.3.3.- Persona: Pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes.

V.4.- SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

V.4.1.- Criterios de inclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes mayores de 18 años
- 2.- Expedientes de pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes
- 3.- Expedientes de pacientes del Hospital General de Pachuca

4.- Expedientes de pacientes de la consulta externa de medicina interna, hematología y reumatología.

V.4.2.- Criterios de exclusión:

- 1.- Expedientes de pacientes portadores de válvulas protésicas cardíacas
- 2.- Expedientes de pacientes con anemias hemolíticas microangiopáticas
- 3.- Expedientes de pacientes con anemias hemolíticas relacionadas a transfusiones sanguíneas
- 4.- Expedientes de pacientes con anemias hemolíticas con coombs directo negativo

V.4.3.- Criterios de eliminación:

- 1.- Historias clínicas incompletas

V.5.- DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE MUESTRA Y MUESTREO

No se calculará muestra ya que se realizará un censo de pacientes oncohematológicos de enero 2016 a diciembre 2018, siendo un total de 53.

Variable	Definición conceptual	Definición Operacional	Escala de medición	Fuente
Sexo	Condición orgánica que distingue el macho de la hembra y les asigna una función específica en la generación. ⁴²	Percepción que tiene el entrevistado con respecto a la pertenencia a ser hombre o mujer	Cualitativa dicotómica 1= Mujer 2= Hombre	Expediente
Edad	Lapso de tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia. ⁴²	Tiempo en años que una persona ha vivido desde que nació	Cuantitativa discreta	Expediente
Fecha de primer contacto	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa. ⁴²	Tiempo en que ocurre la primera visita del paciente con anemia hemolítica autoinmune.	Cuantitativa discreta	Expediente
Fecha de diagnóstico de anemia hemolítica secundaria	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa. ⁴²	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se hace el diagnóstico de una enfermedad.	Cuantitativa discreta	Expediente
Fecha de inicio de tratamiento de la enfermedad secundaria	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa. ⁴²	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se inicia la terapia de una enfermedad	Cuantitativa discreta	Expediente
Tiempo de demora del diagnóstico de anemia secundaria	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se hace u ocurre una cosa. ⁴²	Tiempo determinado en meses en que se realizó un diagnóstico.	Cuantitativa discreta expresada en meses	Expediente
Tiempo de demora del inicio de tratamiento de la	Tiempo determinado por el día, el mes y el año, en que se	Tiempo determinado en meses en que se inició una terapia.	Cuantitativa discreta expresada en meses	Expediente

enfermedad secundaria	hace u ocurre una cosa. ⁴²			
Anemia hemolítica autoinmune de tipo primaria	Trastorno autoinmune en el que varios tipos de autoanticuerpos están dirigidos directamente contra los glóbulos rojos lo que acorta su supervivencia provocando hemólisis. ⁴²	Trastorno autoinmune cuyo diagnóstico es de exclusión	Cualitativa dicotómica 1= Presente 2= Ausente	Expediente
Enfermedades de linfoproliferativas	Enfermedades en las que las células del sistema linfático crecen excesivamente. ⁴²	Denominación empleada para designar a diversas neoplasias originadas en células linfoides en diferentes estadios madurativos	Cualitativa dicotómica 1= Presente 2= Ausente	Expediente
Lupus eritematoso sistémico	Enfermedad crónica en la que el sistema inmunitario ataca a diferentes órganos y tejidos, pudiendo afectar a la piel, las articulaciones, los riñones, los pulmones, el sistema nervioso, entre otros. ⁴²	Trastorno autoinmune cuyo diagnóstico se realiza con los criterios de SLICC 2012.	Cualitativa dicotómica 1= Presente 2= Ausente	Expediente
Antecedentes Heredofamiliares	Registro de las relaciones entre los miembros de una familia junto con sus antecedentes médicos. ⁴²	Registro de antecedentes médicos relacionados con enfermedades asociadas a anemia hemolítica autoinmune	Cualitativa nominal 1= enfermedades linfoproliferativas 2= lupus eritematoso sistémico 3= anemia hemolítica	Expediente

			autoinmune primaria 4= sin antecedentes heredofamiliares de las enfermedades anteriores	
Prueba de Coombs directo	Es una prueba que busca anticuerpos que puedan fijarse a los glóbulos rojos y causar su destrucción prematura. ⁴²	Resultado de una prueba que busca anticuerpos contra los glóbulos rojos	Cualitativa dicotómica 1= Positiva 2= Negativa	Expediente
Anticuerpos calientes	Globulinas de la clase IgG que reaccionan con los eritrocitos a temperaturas mayor iguales a los 37°C. ⁴²	Presencia de auto anticuerpos de la clase IgG	Cualitativa dicotómica 1= Presentes 2= Ausentes	Expediente
Hemoglobina	Proteína del interior de los glóbulos rojos que transporta oxígeno desde los pulmones a los tejidos y órganos del cuerpo; además, transporta el dióxido de carbono de vuelta a los pulmones. ⁴²	Cantidad de proteína transportadora de oxígeno en los glóbulos rojos expresada en miligramos por decilitro.	Cuantitativa discreta	Expediente
Volumen Corpuscular Medio	Valor presente en la hematología que indica el tamaño promedio de los glóbulos rojos. ⁴²	Tamaño promedio de los glóbulos rojos expresado en femtolitros.	Cuantitativa discreta	Expediente
Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas ejecutoras de la respuesta inmunitaria, interviniendo así en	Número de glóbulos blancos presentes en sangre periférica	Cuantitativa discreta	Expediente

	la defensa del organismo contra sustancias extrañas o agentes infecciosos. ⁴²			
Plaquetas	Pequeños fragmentos citoplasmáticos, irregulares, que cumplen una importante serie de funciones relacionadas con el proceso de coagulación, derivados de la fragmentación de sus células precursoras. ⁴²	Número de fragmentos de megacariocitos presentes en sangre periférica	Cuantitativa discreta	Expediente
Linfocitos	Tipo de leucocito que proviene de la diferenciación linfoide de las células madre hematopoyéticas ubicadas en la médula ósea y que completa su desarrollo en los órganos linfoides primarios y secundarios. ⁴²	Número de células maduras de la línea linfoide presentes en sangre periférica.	Cuantitativa discreta	Expediente
Blastos	Células hematopoyéticas que se caracterizan por su inmadurez. ⁴²	Células inmaduras hematopoyéticas anormales presentes en sangre periférica o médula ósea.	Cualitativa dicotómica 1= presentes 2= ausentes	Expediente
Deshidrogenasa láctica	Enzima que se encuentra en la sangre y otros tejidos del cuerpo y que participa en la producción de energía en las células. ⁴²	Cantidad enzimática presente a nivel sérico expresada en unidades internacionales por litro.	Cuantitativa discreta	Expediente

Ácido úrico	Compuesto orgánico formado por carbono, nitrógeno, oxígeno e hidrógeno que se forma cuando el metabolismo desintegra las purinas. ⁴²	Cantidad de compuesto orgánico presente a nivel sérico expresada en miligramos por decilitro.	Cuantitativa discreta	Expediente
Bilirrubinas	Pigmento biliar de color amarillo anaranjado que resulta de la degradación de la hemoglobina de los glóbulos rojos reciclados. ⁴²	Cantidad de pigmento biliar presente a nivel sérico expresada en miligramos por decilitro.	Cuantitativa discreta	Expediente
Anticuerpos Anti Nucleares	Inmunoglobulinas que reconocen componentes celulares autólogos, nucleares y citoplasmáticos. ⁴²	Cantidad de anticuerpos presentes a nivel sérico	Cualitativa dicotómica 1= presentes 2= ausentes	Expediente
Fiebre	Fenómeno que consiste en el incremento de la temperatura corporal >38.3°C acompañado de aumento de la frecuencia respiratoria y el pulso. ⁴²	Presencia de temperatura mayor a 38.3°C	Cuantitativa discreta	Expediente
Cefalea	Dolor de cabeza intenso y persistente que va acompañado de sensación de pesadez. ⁴²	Presencia de dolor de cabeza	Cualitativa dicotómica 1= Si 2= No	Expediente
Fotosensibilidad	Respuesta exagerada a la luz, generalmente luz solar, que se manifiesta minutos, horas o días	Presencia de respuesta exagerada a la luz	Cualitativa dicotómica 1= Si 2= No	Expediente

	después de la exposición y puede persistir durante un tiempo variable. ⁴²			
Ulceras Orales	Lesión o erosión de tipo inflamatoria de la mucosa bucal que poseen etiologías múltiples. ⁴²	Presencia de erosiones en mucosa oral	Cualitativa dicotómica 1= Si 2= No	Expediente
Artralgias	Dolor de articulaciones. ⁴²	Presencia de dolor articular	Cualitativa dicotómica 1= Si 2= No	Expediente
Proteinuria	Presencia excesiva de proteína en la orina, en cantidad superior a 150 mg de 24 horas. ⁴²	Presencia de proteínas en orina expresadas en mg/dL.	Cuantitativa discreta	Expediente
Adenomegalias	Aumento anormal del tamaño de los ganglios linfáticos y se acompaña de alteración en su consistencia. ⁴²	Presencia de aumento del tamaño de ganglios linfáticos	Cualitativa dicotómica 1= Presentes 2= Ausentes	Expediente
Esplenomegalia	Estructura esplénica mayor a 11 cm, o un peso mayor en hombres de 80-200 gramos y en mujeres 70-180 gramos. ⁴²	Presencia de bazo palpable	Cualitativa dicotómica 1= Presente 2= Ausente	Expediente
Pérdida de peso	Baja de masa corporal involuntaria que puede estar relacionada con alguna patología o problema psicológico. ⁴²	Baja de masa corporal	Cuantitativa discreta	Expediente

V.7.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El estudio se realizará analizando los expedientes clínicos de los pacientes que tengan diagnóstico de anemia hemolítica por anticuerpos calientes que acudan a control a la consulta externa de medicina interna, reumatología y hematología durante enero 2016 a diciembre de 2018, se procederá a revisar el expediente en su totalidad para identificar en qué fecha se realizó el diagnóstico de anemia hemolítica confirmando que se cumpla con los criterios diagnósticos mediante la evidencia de los estudios clínicos correspondientes a hemoglobina sérica menor a 11 gr/dL, prueba de coombs directo positiva y a la evidencia clínica de hemólisis, la cual se define por la presencia de elevación de bilirrubina total mayor a 1gr/dL a expensas de la bilirrubina indirecta y deshidrogenasa láctica sérica normal o elevada.

Se determinará de acuerdo al expediente clínico el tiempo de evolución de la enfermedad de cada paciente de acuerdo a la fecha de la primera consulta en que se realizó el diagnóstico de anemia hemolítica hasta la última recibida.

En cuanto a las anemias hemolíticas de tipo secundarias, se buscará el intervalo de tiempo que se tardó para hacer el diagnóstico de la enfermedad subyacente, de acuerdo a la fecha del primer contacto del paciente en que se realizó el diagnóstico de anemia hemolítica y la fecha en que se otorgó el diagnóstico de anemia secundaria, así como también se determinará el tiempo de tardaron los pacientes para iniciar el tratamiento de su respectiva enfermedad secundaria.

Así mismo se realizará una evaluación de las características clínicas de la consulta de primer contacto tanto de los pacientes con anemia de tipo primario y secundario, para de esta forma determinar si desde entonces existen características que puedan ayudar a identificar a cada una de ellas.

VI.- ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su Artículo 13, en toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar.

Conforme a su Artículo 17, esta investigación se cataloga como sin riesgo, ya que son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se identifiquen ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

Según el Artículo 23, en caso de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado.

VII.- RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS

RECURSOS HUMANOS

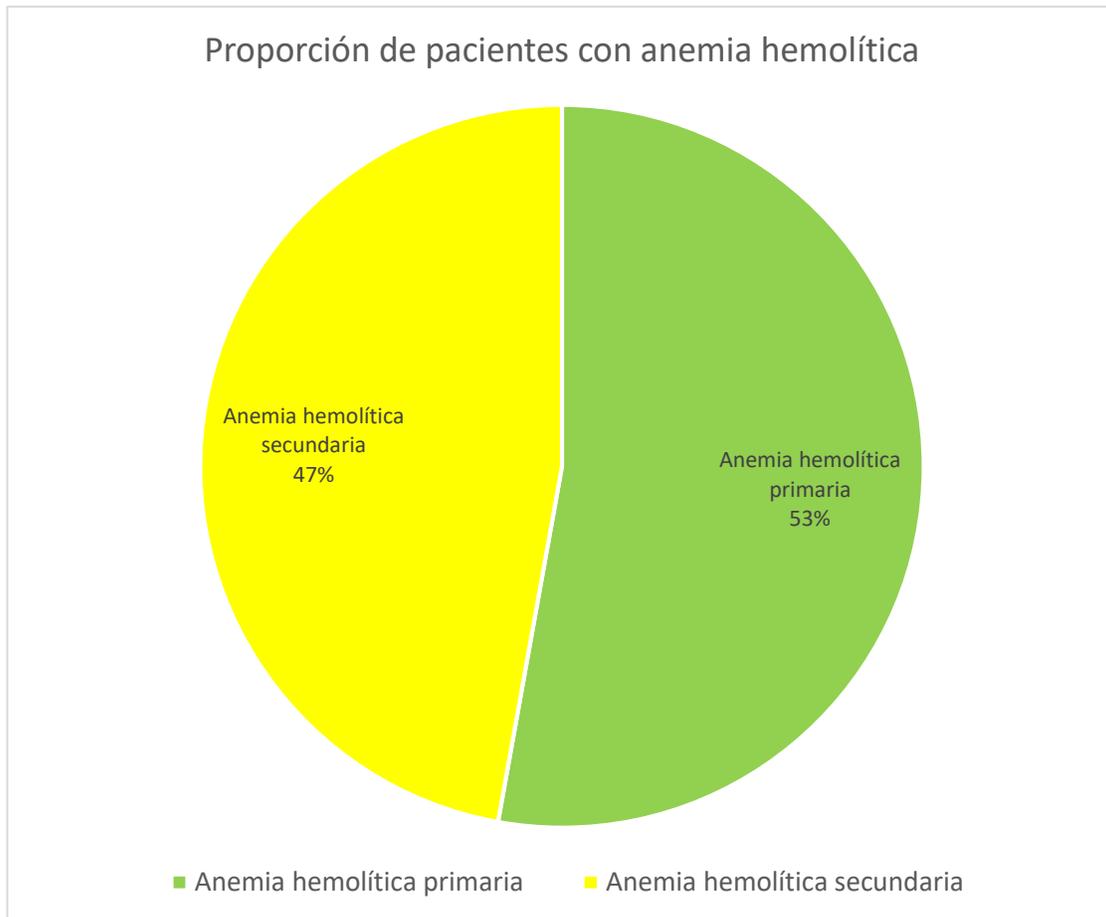
- Edgar Laurencio Cordero Hernández: Médico Residente de la Especialidad de Medicina Interna, Hospital General de Pachuca, Hidalgo.
- Dra. Monica Elvira Santiago Manzano: Especialista en Reumatología. Hospital General de Pachuca, Hidalgo. Asesor Clínico.

Artículo	No. piezas	Costo por pieza	Costo total
Formato de recolección de datos.	53	\$0.3 pesos M/N	\$15.9 pesos M/N
Biometría hemática	53	\$ 100 pesos M/N	5,300 pesos M/N*
Química Sanguínea	53	\$250 pesos M/N	13,250 pesos M/N*
Pruebas de funcionamiento hepático	53	\$425 pesos M/N	22,525 pesos M/N*
Examen general de orina	53	\$80 pesos M/N	4,240 pesos M/N*
Lápices	2	\$5 pesos M/N	\$10 pesos M/N
Borrador	1	\$2 pesos M/N	\$2 pesos M/N
Calculadora	1	\$30 pesos M/N	\$30 pesos M/N
Computadora portátil con programa Microsoft Office para análisis estadístico	1	\$3500 pesos M/N	\$3500 pesos M/N
TOTAL			48,872.9 pesos M/N

*Los gastos fueron cubiertos por el paciente ya que se obtiene información del Expediente Clínico.

VIII. RESULTADOS

1.- Proporción de pacientes diagnosticados con anemia hemolítica de tipo primaria y secundaria

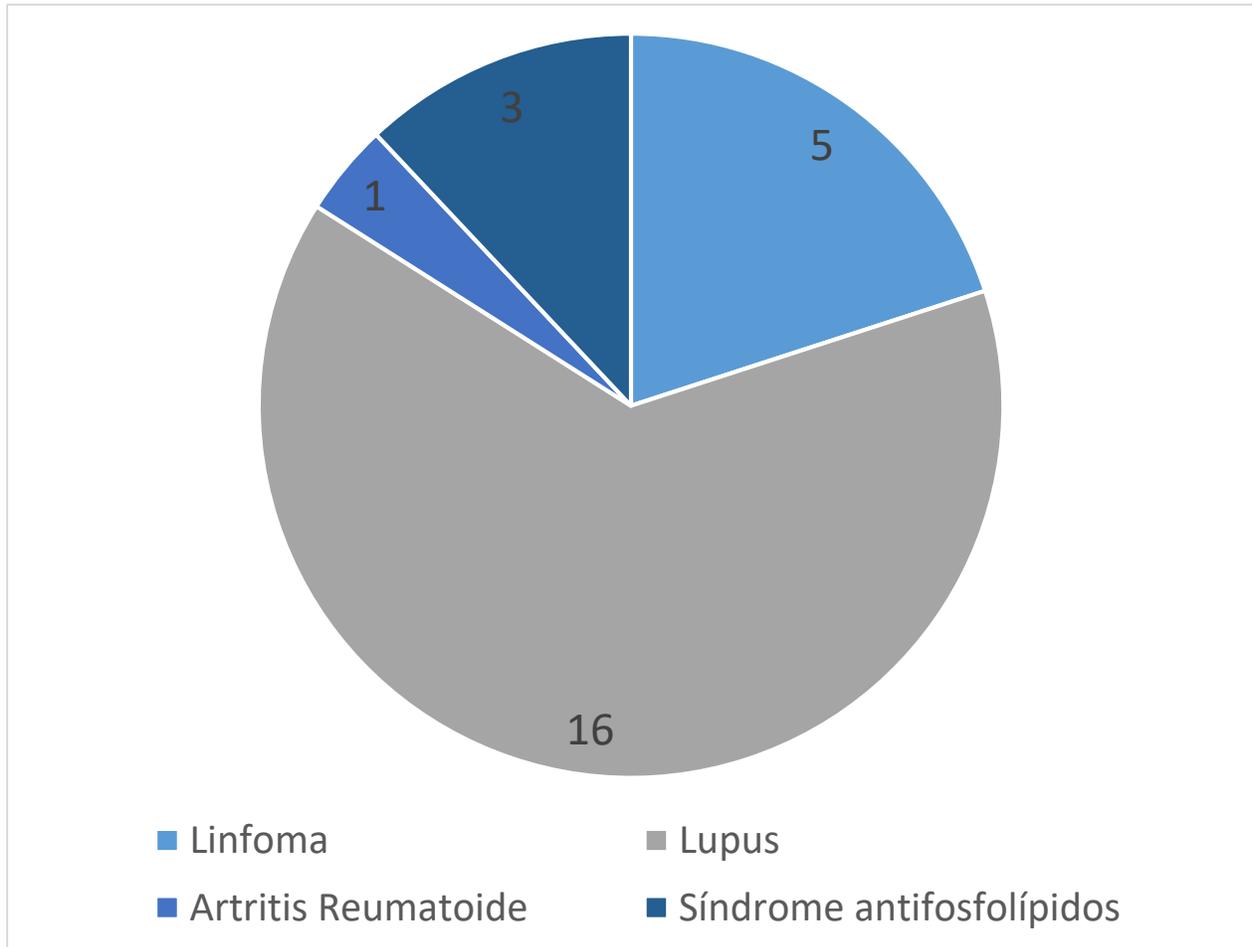


La cantidad de pacientes diagnosticados con anemia hemolítica autoinmune en el Hospital General de Pachuca de enero 2016 a diciembre de 2018 fue de 53.

La cantidad de pacientes diagnosticados con anemia hemolítica de tipo primaria fue de 28, lo que equivale al 53% del total de casos.

La cantidad de pacientes diagnosticados con anemia hemolítica de tipo secundaria fue de 25, lo que equivale al 47% del total de casos.

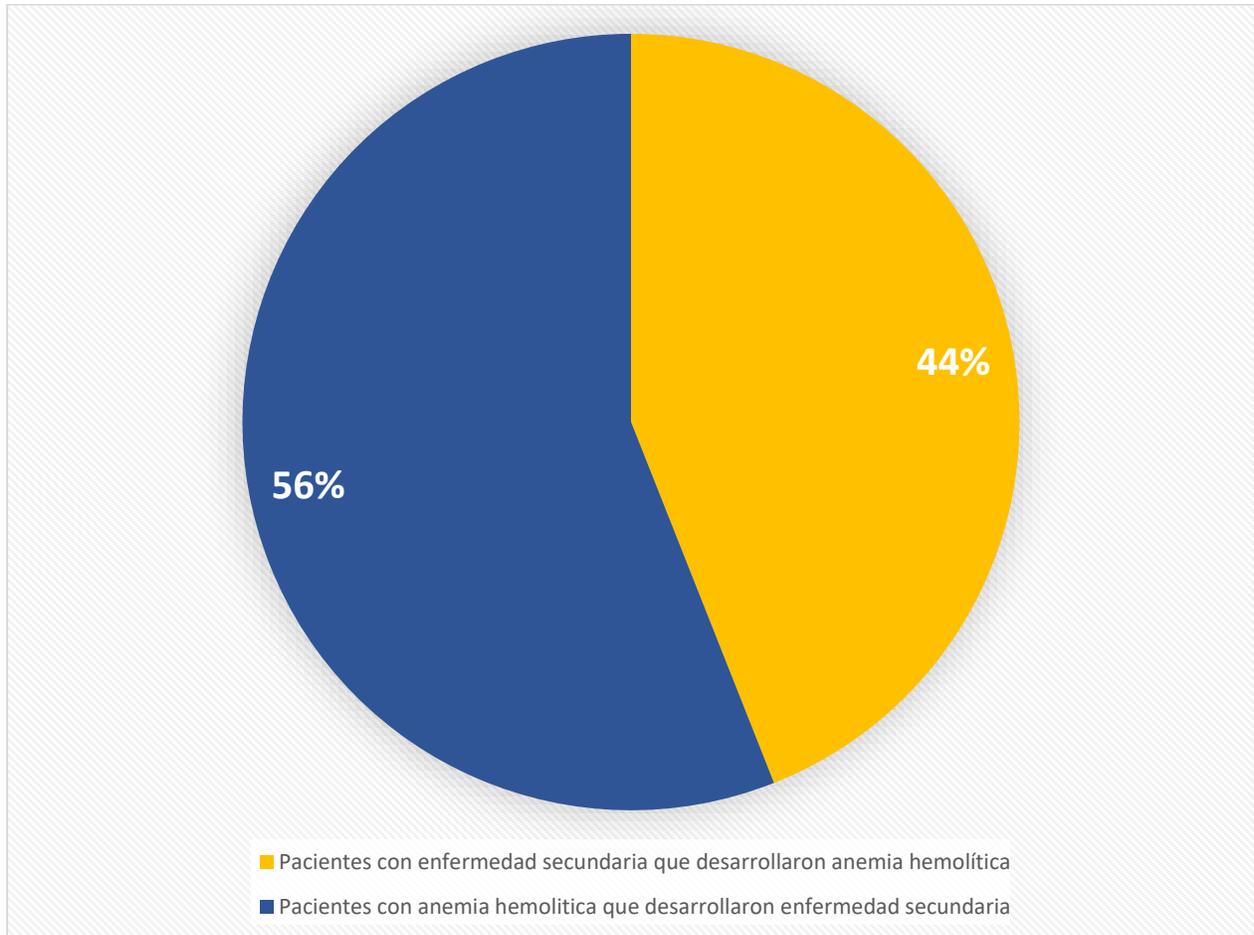
2.- Patologías acompañantes de los pacientes diagnosticados como anemias hemolíticas secundarias



La patología secundaria predominante fue el Lupus con un total de 16 pacientes, lo que representó el 64% del total de las enfermedades secundarias.

Mientras que el linfoma con 5 pacientes representó el 20%, el síndrome antifosfolípidos con 3 pacientes el 12% y la artritis reumatoide con 1 paciente el 4%.

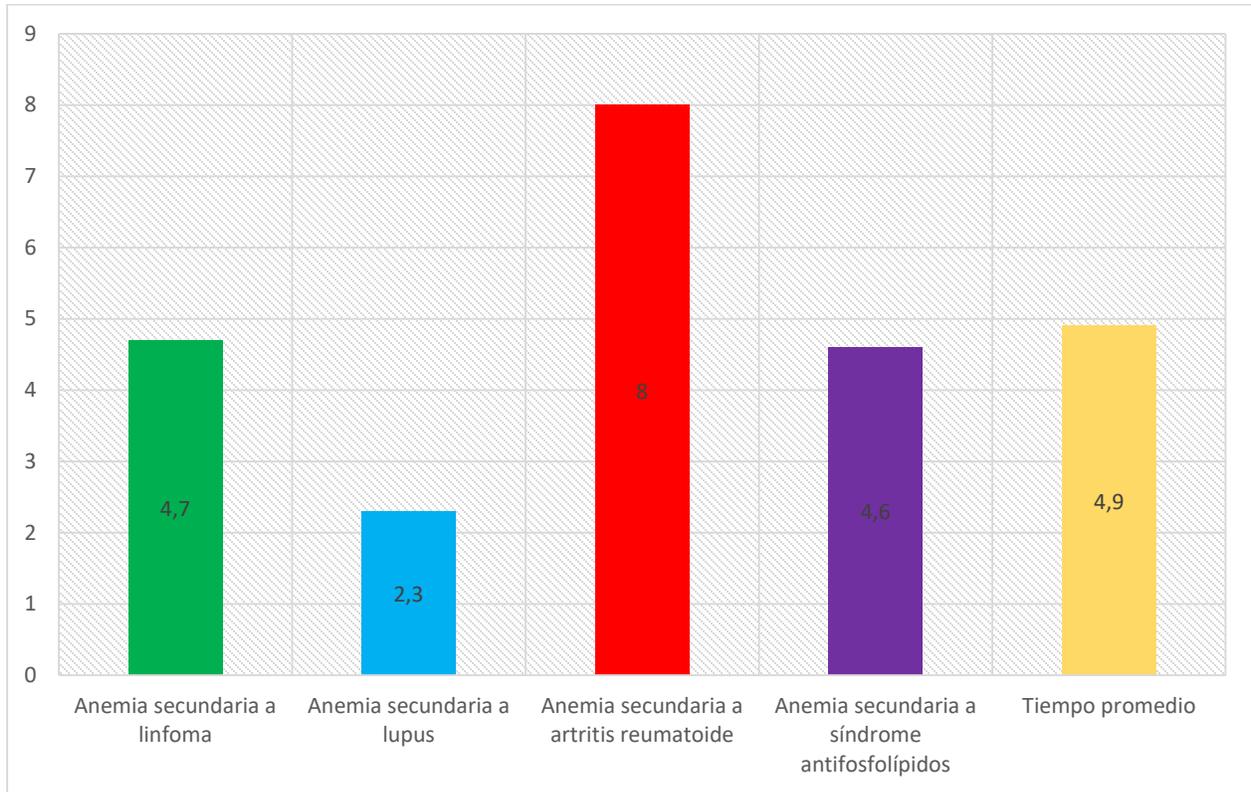
3.- Proporción de anemias hemolíticas diagnosticadas como primarias que fueron más tarde diagnosticadas como secundarias.



14 de los 25 pacientes con anemia hemolítica diagnosticados en primera instancia como primaria desarrolló una enfermedad secundaria en algún momento del curso de la enfermedad correspondiendo al 56% del total de los casos con anemias hemolíticas secundarias.

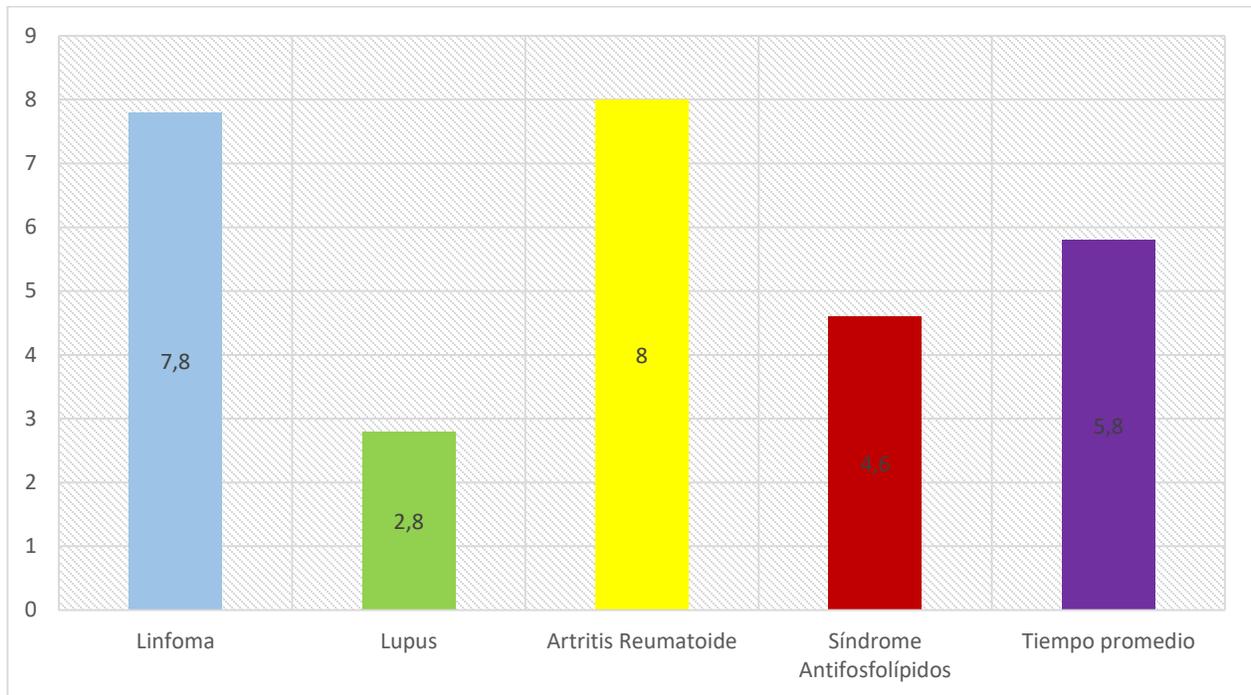
11 pacientes con una enfermedad secundaria desarrolló en algún momento del curso de la enfermedad anemia hemolítica, correspondiendo al 44% del total de casos con anemias hemolíticas secundarias.

4.- Tiempo promedio en meses que se demoró el diagnóstico de las anemias hemolíticas secundarias a partir de la fecha de primer contacto



El tiempo promedio que se demoró para hacer el diagnóstico de las enfermedades secundarias fue de 4.9 meses, sin embargo el tiempo de demora fue mayor en los pacientes con artritis reumatoide cuyo promedio de demora fue de 8 meses en contraste con el tiempo de demora para lupus cuyo promedio fue de 2.3 meses.

5.- Tiempo promedio en meses que se demoró el inicio del tratamiento de las enfermedades secundarias a partir de la fecha de primer contacto



El tiempo promedio de demora para inicio del tratamiento de las enfermedades secundarias fue de 5.8 meses, sin embargo el tiempo de demora fue mayor en los pacientes con artritis reumatoide cuyo promedio de demora fue de 8 meses en contraste con el tiempo de demora para lupus cuyo promedio fue de 2.8 meses.

6.- Manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune de tipo primaria y secundaria.

Tabla del número de pacientes con anemia hemolítica	
Anemia hemolítica primaria	28
Anemia secundaria a lupus	16
Anemia secundaria a síndrome antifosfolípidos	3
Anemia secundaria a linfoma	5
Anemia secundaria a artritis reumatoide	1
Total	53

Tabla del sexo de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune				
	femenino		masculino	
	Número de pacientes	Proporción	Número de pacientes	Proporción
Anemia hemolítica primaria	23	82.14%	5	17.85%
Anemia secundaria a lupus	15	93.75%	1	6.25%
Anemia secundaria a síndrome antifosfolípidos	3	100%	0	0%
Anemia secundaria a linfoma	2	40%	3	60%
Anemia secundaria a artritis reumatoide	1	100%	0	0%

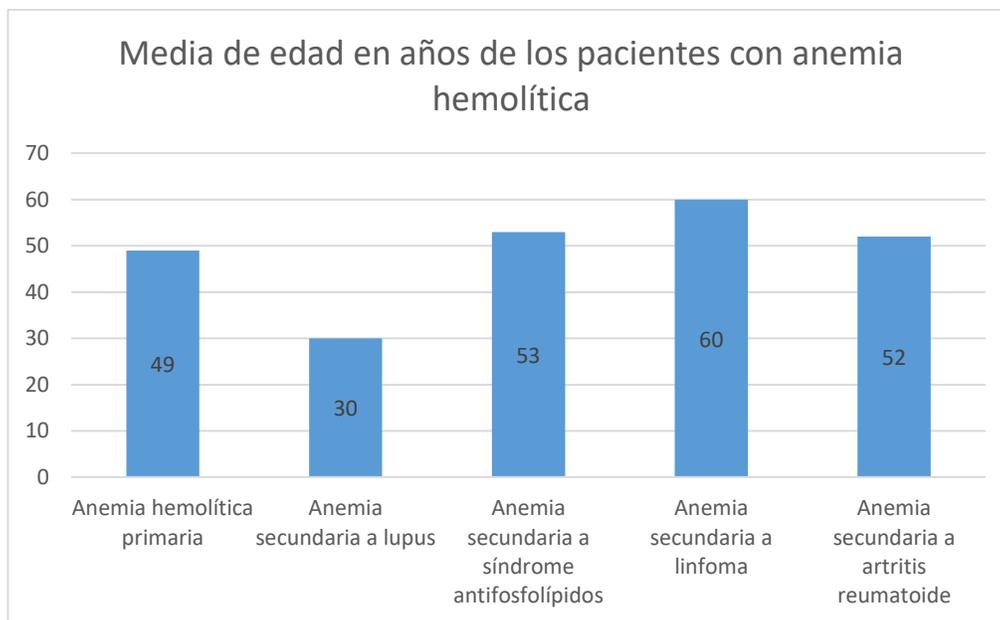


Tabla de la media de las características clínicas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune					
	Anemia hemolítica primaria	Anemia secundaria a lupus	Anemia secundaria a síndrome antifosfolípidos	Anemia secundaria a linfoma	Anemia secundaria a artritis reumatoide
Edad en años	49	30	53	60	52
Hemoglobina en mg/dL	7.9	7	6	8.7	4.6
Volumen Corpuscular Medio en femtolitros	110.7	104	113.3	108	77
Leucocitos séricos absolutos	6.91	5.9	4.41	8.12	4.7
Plaquetas séricas absolutas	353	186	159	185	280
Linfocitos séricos absolutos	1862	1621	1857	2360	2800
Deshidrogenasa láctica en UI/L	728.1	528	548.3	811.4	684
Ácido úrico en mg/dL	5.59	4.83	3.33	5.42	1.76
Bilirrubinas totales en mg/dL	3.69	3.31	6.39	2.95	1.76
Temperatura en grados centígrados	37.3	37.7	37.5	38.48	37.2

Tabla de la proporción de las características clínicas de los pacientes con anemia hemolítica autoinmune					
	Anemia hemolítica primaria	Anemia secundaria a lupus	Anemia secundaria a síndrome antifosfolípidos	Anemia secundaria a linfoma	Anemia secundaria a artritis reumatoide
Blastos séricos	0%	0%	0%	40%	0%
Anticuerpos anti nucleares	7.10%	80%	100%	0%	0%
Cefalea	25%	18.75%	33.33%	60%	0%
Fotosensibilidad	0%	62.50%	33.33%	0%	0%
Úlceras orales	7.14%	62.50%	33.33%	20%	0%
Artralgias	21.42%	75%	33.33%	60%	100%
Proteinuria	7.14%	56.25%	0%	20%	100%
Adenomegalias	6.25%	0%	0%	100%	0%
Esplenomegalia	35.70%	12.50%	33.33%	80%	0%
Pérdida de peso	17.85%	6.25%	33.33%	100%	100%

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes de tipo primaria se caracterizaron por ser pacientes con una media de edad de 49 años, con una predominancia por el sexo femenino, tener una media de hemoglobina sérica de 7.9 mg/dL, volumen corpuscular medio de 110.7 femtolitros, leucocitos séricos absolutos de 6.91, plaquetas 353, linfocitos séricos totales 1862, deshidrogenasa láctica 728.1 UI/L, ácido úrico de 5.59 mg/dL, bilirrubinas totales 3.69 mg/dL, temperatura media corporal de 37.3°C, ausencia total de blastos, presentar anticuerpos antinucleares en el 7.10% de los casos, cefalea en el 25% de los casos, así como también úlceras orales en el 7.14%, artralgias 21.42%, proteinuria 7.14%, adenomegalias 6.25%, esplenomegalia 35.70% y pérdida de peso en el 17.85% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes secundaria a lupus eritematoso sistémico se caracterizaron por ser pacientes con una media de edad de 30 años, con una predominancia por el sexo femenino, tener una media de hemoglobina sérica de 7.0 mg/dL, volumen corpuscular medio de 104 femtolitros, leucocitos séricos absolutos de 5.9, plaquetas 186, linfocitos séricos totales 1621, deshidrogenasa láctica 1621 UI/L, ácido úrico de 4.83 mg/dL, bilirrubinas totales 3.31 mg/dL, temperatura media corporal de 37.7°C, ausencia total de blastos y adenomegalias, presentar anticuerpos antinucleares en el 80% de los casos, cefalea en el 18.75% de los casos, así como también úlceras orales en el 62.50%, artralgias 75%, proteinuria 56.25%, esplenomegalia 12.50% y pérdida de peso en el 6.25% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes secundaria a síndrome antifosfolípidos se caracterizaron por ser pacientes con una media de edad de 53 años, con una predominancia por el sexo femenino, tener una media de hemoglobina sérica de 6.0 mg/dL, volumen corpuscular medio de 113.3 femtolitros, leucocitos séricos absolutos de 4.41, plaquetas 159, linfocitos séricos totales 1857, deshidrogenasa láctica 1857 UI/L, ácido úrico de 3.33 mg/dL, bilirrubinas totales 6.39 mg/dL, temperatura media corporal de 37.5°C, ausencia total de blastos, proteinuria y adenomegalias, presentar anticuerpos antinucleares en el 100% de los casos, cefalea en el 33.33% de los casos, así como también úlceras orales en el 33.33%, artralgias 33.33%, esplenomegalia 33.33% y pérdida de peso en el 33.33% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes secundaria a linfoma se caracterizaron por ser pacientes con una media de edad de 60 años, con una predominancia por el sexo masculino, tener una media de hemoglobina sérica de 8.7 mg/dL, volumen corpuscular medio de 108 femtolitros, leucocitos séricos absolutos de 8.12, plaquetas 185, linfocitos séricos totales 2360, deshidrogenasa láctica 811.4 UI/L, ácido úrico de 5.42 mg/dL, bilirrubinas totales 2.95 mg/dL, temperatura media corporal de 38.48°C, ausencia total de anticuerpos antinucleares, presentar blastos en el 40% de los casos, cefalea en el 60% de los casos, así como también úlceras orales en el 20%, artralgiás 60%, proteinuria 20%, adenomegalias 100%, esplenomegalia 80% y pérdida de peso en el 33.33% de los casos.

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes secundaria a artritis reumatoide se caracterizaron por ser pacientes con una media de edad de 52 años, con una predominancia por el sexo femenino, tener una media de hemoglobina sérica de 4.6 mg/dL, volumen corpuscular medio de 77 femtolitros, leucocitos séricos absolutos de 4.7, plaquetas 280, linfocitos séricos totales 2800, deshidrogenasa láctica 684 UI/L, ácido úrico de 1.76 mg/dL, bilirrubinas totales 1.76 mg/dL, temperatura media corporal de 37.2°C, ausencia total de blastos, anticuerpos antinucleares, cefalea, fotosensibilidad, úlceras orales, adenomegalias, esplenomegalias, presentar artralgiás en el 100%% de los casos así como también proteinuria en el 100% y pérdida de peso en el 17.85% de los casos.

IX. DISCUSIÓN

Las manifestaciones clínicas de los pacientes con anemia hemolítica por anticuerpos calientes de tipo primario son diferentes a las manifestaciones clínicas de pacientes con anemia hemolítica de tipo secundario ya que de acuerdo a la edad de presentación la anemia hemolítica de tipo primaria se presenta a los 49 años de edad, las que son secundarias a lupus se presentas hasta 19 años antes que las primarias, en contraste con la anemia por síndrome antifosfolípidos que se presenta hasta 4 años más tarde, la anemia secundaria a linfoma que se presenta 11 años más tarde y la anemia secundaria a artritis reumatoide se presenta 3 años más tarde.

En cuanto al sexo, predominó el sexo femenino en las anemias hemolíticas de tipo primario, secundarias a lupus, síndrome antifosfolípidos y artritis reumatoide en contraste con las anemias hemolíticas secundarias a linfomas donde predominó el sexo masculino. De acuerdo al valor sérico de hemoglobina, la media fue de 7.9 mg/dL para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.31 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide, 1.31 veces mayor que en anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos y 1.12 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, mientras que en anemias secundarias a linfomas fue 0.90 veces menor.

De acuerdo a los leucocitos séricos absolutos, la media fue de 6.91 para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.47 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide, 1.56 veces mayor que en anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos y 1.17 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, mientras que en anemias secundarias a linfomas fue 0.85 veces menor.

De acuerdo al conteo plaquetario, la media fue de 353 mil para las anemias hemolíticas de tipo primaria, siendo 1.26 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide, 2.22 veces mayor que en anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 1.89 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus y 2.22 veces mayor en anemias secundarias a linfomas.

De acuerdo al conteo linfocitario, la media fue de 1862 para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.14 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, 1.002 veces mayor que en las anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 0.78 veces

menor que en anemias secundarias a linfomas y 0.66 veces menor que en pacientes con anemias secundarias a artritis reumatoide.

De acuerdo con los niveles de deshidrogenasa láctica la media fue de 728.1 UI/L para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.37 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, 1.32 veces mayor que en las anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 0.89 veces menor que en las anemias secundarias a linfomas y 1.06 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide.

De acuerdo con los niveles de ácido úrico la media fue de 5.59 mg/dL para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.15 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, 1.67 veces mayor que en las anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 1.03 veces mayor que en las anemias secundarias a linfomas y 3,17 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide.

De acuerdo con los niveles de bilirrubina totales la media fue de 3.69 UI/dL para las anemias hemolíticas de tipo primario, siendo 1.11 veces mayor que en las anemias secundarias a lupus, 0.57 veces menor que en las anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 1.25 veces mayor que en las anemias secundarias a linfomas y 2.09 veces mayor que en las anemias secundarias a artritis reumatoide.

De acuerdo a la temperatura corporal en grados centígrados la media fue de 37°C para pacientes con anemias hemolíticas de tipo primario, 37.7°C para anemias secundarias a lupus, 37.5°C para anemias secundarias a síndrome antifosfolípidos, 37.2°C para anemias secundarias a artritis reumatoide, en contraste con la fiebre de 38.48°C que presentaron los pacientes con anemias secundarias a linfomas.

De acuerdo al número de blastos séricos, estos estuvieron únicamente presentes en anemias secundarias a linfomas y ausentes en el resto de las enfermedades.

La positividad para los anticuerpos antinucleares predominio en los pacientes con anemias secundarias a lupus y a síndrome antifosfolípidos, estando ausentes en los pacientes con anemias secundarias a linfomas y a artritis reumatoide.

La cefalea estuvo ausente en los pacientes con anemias secundarias a artritis reumatoide, estando presente en el resto de las anemias predominando sobre todo en las anemias secundarias a linfomas en el 60% de los casos.

La fotosensibilidad estuvo presente en el 62.5% de los pacientes con anemia secundaria a lupus, ausente en anemias hemolíticas primarias, secundarias a linfomas y artritis reumatoide.

Las úlceras orales estuvieron presentes en los pacientes con anemias secundarias a lupus en el 62.50% de los casos seguida del síndrome antifosfolípidos en el 33.33% de los casos en contraste con la ausencia de las anemias hemolíticas secundarias a artritis reumatoide.

Las artralgiás estuvieron presentes en todos los tipos de anemia hemolítica, sin embargo se presentaron en el 100% de los pacientes con artritis reumatoide, 75% de pacientes con lupus y 60% de pacientes con linfoma, seguido del 33.33% de pacientes con síndrome antifosfolípidos.

La proteinuria estuvo presente en el 100% de los pacientes con artritis reumatoide, seguido del 56.25% de los pacientes con lupus y 20% de pacientes con linfoma, estando ausente en pacientes con síndrome antifosfolípidos.

Las adenomegalias estuvieron presentes en el 100% de los pacientes con anemias hemolíticas secundarias a linfoma, seguido del 6.25% de los pacientes con anemias hemolíticas primarias, ausentes en los pacientes con anemias hemolíticas secundarias a lupus, síndrome antifosfolípidos y artritis reumatoide.

La esplenomegalia predominó en los pacientes con anemias secundarias a linfomas, donde se presentó en el 80% de los casos, seguido de las anemias hemolíticas primarias donde se presentaron en el 35.70%.

La pérdida de peso estuvo presente en todos los subtipos de anemias hemolíticas, sin embargo predominó en las anemias secundarias a linfomas en el 100% de los casos y artritis reumatoide en el 100% de los casos en contraste del 6.25% de los casos con anemia hemolítica secundaria a lupus.

X. CONCLUSIONES

Las anemias hemolíticas autoinmunes por anticuerpos calientes son enfermedades poco frecuentes, el 53% corresponde a anemias hemolíticas primarias y el 47% corresponde a anemias hemolíticas secundarias, siendo el lupus el responsable del 64% de las anemias hemolíticas secundarias, los linfomas el 20%, el síndrome antifosfolípidos el 12% y la artritis reumatoide del 4%, las cuales puede diagnosticarse en primera instancia como primarias y tiempo después como secundarias, cuyo promedio de tiempo de demora del diagnóstico de la enfermedad secundaria es de 4.9 meses y el tiempo de demora para el inicio del tratamiento es en promedio de 5.8 meses.

Las manifestaciones clínicas de las anemias hemolíticas autoinmunes son heterogéneas y dependen de la enfermedad acompañante.

Las anemias hemolíticas autoinmunes de tipo primario se caracterizaron por ser aquellas que presentaron niveles séricos de ácido úrico y plaquetas más altas en relación a las demás anemias.

Las anemias hemolíticas secundarias a lupus se caracterizan por ser las anemias que se presentan a edades más tempranas, tener el conteo linfocitario más bajo, tener positividad para anticuerpos antinucleares, así como también tener la mayor proporción de pacientes con presencia de fotosensibilidad y úlceras orales en relación con el resto de las demás anemias.

Las anemias hemolíticas secundarias a síndrome antifosfolípidos se caracterizaron por ser aquellas que presentan los niveles de bilirrubinas más altos en relación con el resto de las demás anemias, además de presentar positividad para anticuerpos antinucleares.

Las anemias hemolíticas secundarias a linfomas se caracterizan por ser aquellas que se presentan a una edad media más avanzada, presentar los niveles más elevados de deshidrogenasa láctica, así como también presentar fiebre, adenomegalias, esplenomegalia, pérdida de peso y positividad para blastos.

Las anemias hemolíticas secundarias a artritis reumatoide se caracterizan por ser aquellas con niveles de hemoglobina más bajos, así como la presencia de artralgiás, pérdida de peso y proteinuria.

XI. RECOMENDACIONES

Se recomienda que todos los pacientes que sean diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes entren a una fase de vigilancia clínica por al menos 5 años para descartar una enfermedad secundaria a partir de la fecha de su primer contacto.

Se recomienda que todos los pacientes que sean diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune a una edad temprana y además presenten un conteo linfocitario bajo, positividad para anticuerpos antinucleares, fotosensibilidad y úlceras orales se realicen estudios diagnósticos respectivos para descartar la presencia de lupus eritematoso sistémico como enfermedad secundaria desde la fecha de su primer contacto.

Se recomienda que todos los pacientes que sean diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune y presenten títulos de bilirrubinas elevados junto con positividad para anticuerpos antinucleares se realicen estudios diagnósticos respectivos para descartar la presencia de síndrome antifosfolípidos como enfermedad secundaria desde la fecha de su primer contacto.

Se recomienda que todos los pacientes que sean diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune a una edad avanzada y presenten niveles elevados de deshidrogenasa láctica, fiebre, adenomegalias, esplenomegalia, pérdida de peso y positividad para blastos se realicen estudios diagnósticos respectivos para descartar la presencia de linfoma como enfermedad secundaria desde la fecha de su primer contacto.

Se recomienda que todos los pacientes que sean diagnosticados de anemia hemolítica autoinmune con valores de hemoglobina severamente disminuidos así como con la presencia de artralgias y pérdida de peso se realicen estudios diagnósticos respectivos para descartar la presencia de artritis reumatoide como enfermedad secundaria desde la fecha de su primer contacto.

XII.- ANEXOS

CUESTIONARIO DE ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE POR ANTICUERPOS CALIENTES EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

	PREGUNTA	OPCIONES	RESPUESTA
1	Número de expediente		
2	Sexo	1. masculino, 2. femenino	
3	Edad		
4	Diagnóstico	1.- Anemia de tipo primaria	
		2.- Anemia secundaria a lupus	
		3.- Anemia secundaria a síndromes linfoproliferativos	
		4.- Otra	
5	Antecedentes heredofamiliares	1. Anemia hemolítica autoinmune primaria	
		2.- Síndromes linfoproliferativos	
		3.- Lupus eritematoso sistémico	
		4.- Ninguna de las anteriores	
6	Fecha de primer contacto con el paciente		
7	Fecha de diagnóstico de anemia hemolítica secundaria		
8	Tiempo en meses de demora en el diagnóstico de anemia secundaria		
9	Tiempo en meses de demora en el tratamiento de anemia secundaria		
10	Prueba de Coombs directo	1.- Positivo, 2.- Negativo	
11	Presencia de anticuerpos calientes	1.- Si, 2.- No	
12	Hemoglobina sérica		
13	Volumen Corpuscular Medio		
14	Leucocitos séricos		
15	Plaquetas séricas		
16	Linfocitos séricos		
17	Blastos	1.- Presentes	
		2.- Ausentes	
18	Deshidrogenasa láctica sérica		
19	Ácido Úrico sérico		
20	Bilirrubinas séricas		
21	Anticuerpos anti nucleares	Presentes	
		Ausentes	
22	Fiebre		
23	Cefalea	1.- Si	
		2.- No	

24	Fotosensibilidad	1.- Si	
		2.- No	
25	Ulceras orales	1.- Si	
		2.- No	
26	Artralgias	1.- Si	
		2.- No	
27	Proteinuria		
28	Adenomegalias	1.- Presentes	
		2.- Ausentes	
29	Esplenomegalia	1.- Presente	
		2.- Ausente	
30	Pérdida de peso		

XII.- BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Montes-Gaisán C, González-Mesones B, Batlle A, Insunza A. Anemias hemolíticas adquiridas. *Medicine*. 2012;11(20):1212-9.
- 2.- Barcellini W. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015;42(1):287–293.
- 3.- Semple JW, Freedman J. Autoimmune Pathogenesis and Autoimmune Hemolytic Anemia. *Semin Hematol*. 2015;42:122-130.
- 4.- Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017 Mar;101(2):351-359.
- 5.- Berentsen S, Sundic T. Red Blood Cell Destruction in Autoimmune Hemolytic Anemia: Role of Complement and Potential New Targets for Therapy. *BioMed Research International*. 2015.
- 6.- Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med*. 2011 Apr;69(4):177-84.
- 7.- Acosta Pilotos, Juan Manuel, & Valdés Sojo, César. Anemia hemolítica autoinmune con Prueba de Coombs negativa. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*. 2017;21(4):116-123.
- 8.- Clinton-Hidalgo JA. SÍNDROME DE ANEMIA HEMOLITICA. *Rev Med Cos Cen*. 2008;LXV(583):85-90.
- 9.- Beretsen S. Tjonfjord GE. Diagnosis and treatment of cold agglutinin mediated autoimmune hemolytic anemia. *Blood Reviews*. 2012;26:107–115.
- 10.- Quist E, Koepsell S. Autoimmune Hemolytic Anemia and Red Blood Cell Autoantibodies. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139:1455–1458.
- 11.- Kalfa TA. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016(1):690-697.
- 12.- Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with drug therapy. *Blood Reviews*. 2010;24: 143–150.
- 13.- Heuft HG, Prub A. Autoimmune Hemolytic Anemia – Fascinating from a Laboratory as well as from a Clinical Point of View. *Transfus Med Hemother*. 2015;42:276–277.
- 14.- Hill QA, Stamps R, Massey E, Grainger JD, Provan D, Hill A. *British Journal of Haematology*, 2017;176:395–411.

- 15.-** Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, México: Secretaria de Salud; 2010.
- 16.-** Lambert JF, Nydegger UE. Geoepidemiology of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2010;9(1):A350–A354.
- 17.-** Vaglio S, Arista MC, Perrone MP, Tomei G, Testi AM, Coluzzi S et al. Autoimmune hemolytic anemia: serologic features in 100 cases. *TRANSFUSION*. 2007;47:50-54.
- 18.-** Shah MB, Nanjapp V, Devaraj HS, Sindhu KS. Autoimmune hemolytic anaemia in Hodgkin's lymphoma. *J Assoc Physicians India*. 2013 Jul;61(7):492-4.
- 19.-** Kelly JA, Thompson K, Kilpatrick J, Lam T, Nath SK, Gray-McGuire C, Reid J, et al. Evidence for a susceptibility gene (SLEH1) on chromosome 11q14 for systemic lupus erythematosus (SLE) families with hemolytic anemia. *PNAS*. september 3, 2002; 99 (18): 11766-11771.
- 20.-** Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : analyse rétrospective d'une série de 83 patients. *La revue de médecine interne*. 2002;23: 901–909.
- 21.-** Gomes MM, Oliva T, Pinto A. Autoimmune Hemolytic Anemia and Hodgkin's Disease: An Unusual Association. *Case Reports*. 2016.
- 22.-** Rosenthal MC, Pisciotta AV, Komninos ZD, Goldenberg H, Dameshek W. The Auto-Immune Hemolytic Anemia of Malignant Lymphocytic disease. *Blood*. 1955 10 (3): 197-227.
- 23.-** Jain A, Malhotra P, Prakash G, Varma S, Kumar N, Das A. Rare Occurrence of 3 "H": Hypercalcemia, Hemolytic Anemia and Hodgkin's Lymphoma. *Indian J Hematol Blood Transfus*. June 2016; 32(1):163–167.
- 24.-** Singh R, Sheikh S, Pallagatti S, Aggarwal A, Gupta D, Handa R, et al. Lymphocyte Depleted Hodgkin's Lymphoma Presented with Haemolytic Anemia: A Case Report and Literature Review. *J. Maxillofac. Oral Surg*. 2015; 14(1):317–322.
- 25.-** Aladjidi N, Leverger G, Leblanc T, Picat MQ, Michel G, Bertrand Y, et al. New insights into childhood autoimmune hemolytic anemia: a French national observational study of 265 children. *haematologica* | 2011; 96(5): 655 – 663.
- 26.-** Klag AR, Giger U, Shofer FS. Idiopathic immune-mediated hemolytic anemia: 42 cases (1986-1990). *Journal of the American Medical Association*. 1993; 202(5):783-788.

- 27.-** Weinkle TK, Center SA, Randolph JF, Warner KL, Barr SC, Erb HN. Evaluation of prognostic factors, survival rates, and treatment protocols for immune-mediated hemolytic anemia in dogs: 151 cases (1993-2002). *JAVMA*. 2005; 266(11): 1869 - 1880.
- 28.-** González-Mesones B, González de Villambrosia A, Batlle A, Insunza A. Protocolo diagnóstico de las anemias hemolíticas. *Medicine*. 2012;11(20):1246-9.
- 29.-** Rai P, Sharma G, Singh D, Garg J. Rare presentation of mixed autoimmune hemolytic anemia: Report of 2 cases. *Journal of Laboratory Physicians*. 2017;9(4).
- 30.-** Duran S, Apte M, Alarcon GS, Marion MC, Edberg JC, Kinberly RP, et al. Features Associated With, and the Impact of, Hemolytic Anemia in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: LX, Results From a Multiethnic Cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 September 15; 59(9): 1332–1340.
- 31.-** Jeffries M, Hamadeh F, Aberle T, Glenn S, Kamen DL, Kelly JA, et al. Haemolytic anaemia in a multi-ethnic cohort of lupus patients: a clinical and serological perspective. *Lupus*. 2008 August ; 17(8): 739–743.
- 32.-** Genty I, Michel M, Hermine O, Schaeffer A, Godeau B, Rochant H. Caractéristiques des anémies hémolytiques auto-immunes de l'adulte : analyse rétrospective d'une série de 83 patients. *La revue de médecine interne*. 2002;23: 901–909.
- 33.-** Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016; 387: 907–16.
- 34.-** Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, México: Secretaria de Salud; 2010.
- 35.-** Park SH. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia: classic approach and recent advances. *Blood Res*. 2016;51(2):69-71.
- 36.-** Singh R, Sheikh S, Pallagatti S, Aggarwal A, Gupta D, Handa R, et al. Lymphocyte Depleted Hodgkin's Lymphoma Presented with Haemolytic Anemia: A Case Report and Literature Review. *J. Maxillofac. Oral Surg*. 2015; 14(1):317–322.
- 37.-** Ortiz-Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, Ramírez E y Col. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Hematol Méx*. 2017 oct;18(4):168-176.
- 38.-** Michel M. Classification and therapeutic approaches in autoimmune hemolytic anemia: an update. *Expert Review of Hematology*. 2011; 4:6, 607-618.

- 39.-** Bass GF, Tuscano ET, Tuscano JM. Diagnosis and classification of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmunity Reviews*. 2014;(13): 560–564.
- 40.-** Duran S, Apte M, Alarcon GS, Marion MC, Edberg JC, Kinberly RP, et al. Features Associated With, and the Impact of, Hemolytic Anemia in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: LX, Results From a Multiethnic Cohort. *Arthritis Rheum*. 2008 September 15; 59(9): 1332–1340.
- 41.-** Zeerleder. Autoimmune haemolytic anaemia - a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Neth J Med*. 2011 Apr;69(4):177-84.
- 42.-** Dox ID, Melloni J, Eisner GM, Melloni JL. Harper Collins de bolsillo ilustrado, *Diccionario Médico*. 1ra ed. M.a.r.b.á.n.; 2006.