

TEMAS SELECTOS EN LA INMUNOLOGÍA ACTUAL

ÁNGEL CHÚ LEE / ROBERTO AGUIRRE FERNÁNDEZ / JORGE OLIVEROS ALVEAR



Editorial
UTMACH

REDES 2017
COLECCIÓN EDITORIAL



Temas selectos en la inmunología actual

Ángel Chú Lee
Roberto Aguirre Fernández
Jorge Oliveros Alvear
Coordinadores



Primera edición en español, 2018

Este texto ha sido sometido a un proceso de evaluación por pares externos con base en la normativa editorial de la UTMACH

Ediciones UTMACH

Gestión de proyectos editoriales universitarios

301 pag; 22X19cm - (Colección REDES 2017)

Título: Temas selectos en la inmunología actual. / Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre Fernández / Jorge Oliveros Alvear (Coordinadores)

ISBN: 978-9942-24-121-4

Publicación digital

Título del libro: Temas selectos en la inmunología actual.

ISBN: 978-9942-24-121-4

Comentarios y sugerencias: editorial@utmachala.edu.ec

Diseño de portada: MZ Diseño Editorial

Diagramación: MZ Diseño Editorial

Diseño y comunicación digital: Jorge Maza Córdova, Ms.

© Editorial UTMACH, 2018

© Ángel Chú Lee / Roberto Aguirre / Jorge Oliveros, por la coordinación

D.R. © UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA, 2018

Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.utmachala.edu.ec

Machala - Ecuador

Advertencia: "Se prohíbe la reproducción, el registro o la transmisión parcial o total de esta obra por cualquier sistema de recuperación de información, sea mecánico, fotoquímico, electrónico, magnético, electro-óptico, por fotocopia o cualquier otro, existente o por existir, sin el permiso previo por escrito del titular de los derechos correspondientes".



César Quezada Abad, Ph.D

Rector

Amarilis Borja Herrera, Ph.D

Vicerrectora Académica

Jhonny Pérez Rodríguez, Ph.D

Vicerrector Administrativo

COORDINACIÓN EDITORIAL

Tomás Fontaines-Ruiz, Ph.D

Director de investigación

Karina Lozano Zambrano, Ing.

Jefe Editor

Elida Rivero Rodríguez, Ph.D

Roberto Aguirre Fernández, Ph.D

Eduardo Tusa Jumbo, Msc.

Irán Rodríguez Delgado, Ms.

Sandy Soto Armijos, M.Sc.

Raquel Tinóco Egas, Msc.

Gissela León García, Mgs.

Sixto Chilibiquinga Villacis, Mgs.

Consejo Editorial

Jorge Maza Córdova, Ms.

Fernanda Tusa Jumbo, Ph.D

Karla Ibañez Bustos, Ing.

Comisión de apoyo editorial

Índice

Capítulo I

Introducción y clasificación actual de las enfermedades autoinmunes 11

Ángel Chú Lee; Sylvana Cuenca Buele; Gabriela Riofrío Mora

Capítulo II

Enfermedades reumáticas autoinmunes 36

Mario Moreno Álvarez; Rafael López Martínez; Kevin Zapata Castillo

Capítulo III

Enfermedades hematológicas autoinmunes102

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Capítulo IV

Enfermedades endócrinas autoinmunes156

Noemí Bautista Litardo; Enrique López; Ximena Maldonado Riofrío

Capítulo V

Enfermedades renales autoinmunes 188

Alexander Ojeda Crespo; Luis Serrano Figueroa; Alexander Ojeda Cedillo

Capítulo VI

Enfermedades cardiovasculares autoinmunes225

Fabrizio Reyes Quezada; Jorge Castro Daúl; Claudia González Vega

Capítulo VII

La biotecnología en la terapéutica inmunológica actual253

Roberto Aguirre Fernández.; Luis Gamboa; Roberto Aguirre Posada

Capítulo VIII

Enfermedades odontológicas autoinmunes.....269

Daniella Yulee Salazar; Ibrahim Rodríguez Requena; José Chú Lee

Capítulo IX

Sistema inmune y acupuntura.....281

Ángel Chú Lee; José Chú Lee; Rosa Chulde Matute

Dedicatoria

A todos los pacientes que sufren de enfermedades con componente inmunológico y que están esperanzados en obtener beneficios de los nuevos avances científicos técnicos.

A los estudiantes de medicina que en su formación necesitan de actualizaciones que permitan explicar las conductas de enfermedades en cuya etiología existen evidencias científicas de la participación del sistema inmunológico.

Al colectivo de profesores de la carrera de Medicina de la Universidad Técnica de Machala que se encuentran con un alto espíritu de superación y de entrega para la consecución de mejores resultados docentes e investigativos para alcanzar la excelencia universitaria.

Introducción

La inmunología ha tenido una transformación constante desde que se iniciaron los primeros estudios a través de la inoculación de fluidos provenientes de una pústula de la viruela en un niño en el siglo XVIII originando inmunidad. Ya en el siglo XIX el profesor Luis Pasteur obtuvo la primera vacuna de microorganismos vivos. Melchnikov en 1883 postula la teoría de los fagocitos creando las bases iniciales teóricas de la inmunidad celular y Emil Van Bering en 1890 demuestra la presencia de antitoxinas en el suero capaces de defender de enfermedades introduciendo los primeros postulados de la inmunología humoral. Kraus en 1897 visualiza por primera vez la reacción antígeno-anticuerpo. En 1902 se describe por Karl Landsteiner la reacción de aglutinación del sistema de antígenos naturales en eritrocitos humanos. A pesar de haberse realizado con éxito transfusiones de sangre y de tejidos de la medula ósea, no es hasta el descubrimiento del Sistema Principal de Histocompatibilidad (HLA), que permite un desarrollo acelerado de la trasplantología. La aparición de anticuerpos monoclonales en la década de 1970 abrió una ventana para el de enfermedades como el cáncer y enfermedades crónicas no transmisibles, lo que le permitió la obtención del premio nobel de medicina a los doctores Niels K. Jener, George J. F. Köhler y César Milstein.

Cada vez existen mayor número de microorganismos resistentes a los antimicrobianos, la inmunología está dando pasos agigantados para dar solución a enfermedades infecciosas utilizando anticuerpos marcados genéticamente para hacer frente a diferentes bacterias. Rosenberg y sus colegas revisan las pruebas que sugieren que las células T que se dirigen a los neoantígenos tumorales que surgen de las mutaciones cancerosas son los principales mediadores de muchas inmunoterapias eficaces contra el cáncer en los seres humanos.

Nos encontramos en una época donde los últimos brotes epidemiológicos de virus de alta patogenicidad como el Zika, Chikungunya y Ébola, están siendo estudiados y su tratamiento en ensayos clínicos avanzados se basan en la creación de vacunas que puedan curar a estos enfermos y prevenir esas enfermedades, lo que permite afirmar que la inmunología dará respuestas al tratamiento de muchas enfermedades hasta el momento incurables como son las enfermedades reumáticas y del sistema nervioso central y periférico.

03 Capítulo Enfermedades hematológicas autoinmunes

Jorge Oliveros Alvear; Luis Layedra Bardi; Karla Oliveros Sandoval

Introducción

Las actividades del sistema inmune deben ser dirigidas contra organismos invasores o tumorales, pero no contra “auto-antígenos”. Las respuestas inmunes contra los auto-antígenos conducirán a enfermedades autoinmunes. Hay mecanismos de selección dentro del desarrollo de las células B y células T del sistema inmune específico para prevenir el reconocimiento de los auto-antígenos. Un huésped tiene tolerancia a los auto-antígenos. Las células B o células T que reconocen los auto-antígenos mueren durante este proceso de selección. El proceso de selección no es absoluto y las células B autorreactivas o las células T pueden escapar a esta selección y circular continuamente. Estas células autorreactivas pueden activarse en la desregulación posterior del equilibrio entre la tolerancia de autoanticuerpos de las células sanguíneas y respuestas contra antígenos

Jorge Oliveros Alvear: Especialista en Medicina Interna. Especialista en Hematología. Profesor Titular de Clínica, Universidad de Guayaquil. Profesor de Hematología, Universidad Católica Santiago de Guayaquil. Jefe del Servicio de Hematología y Medicina Transfusional, Hospital Luis Vernaza – Guayaquil.

Luis Layedra Bardi: Médico del Servicio de Hematología del Hospital Luis Vernaza. Profesor del módulo Hematología, Universidad de Estudios Espíritu Santo

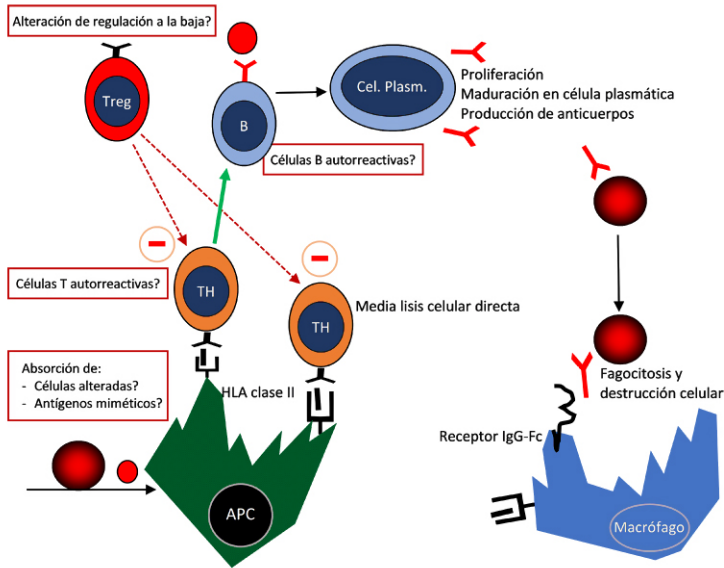
Karla Oliveros Sandoval: Médico Becaria Adscrita al Plan de Residencia en Hematología, Hospital Británico, Buenos Aires, Argentina

extraños. Como se muestra en la figura 1, esto puede ocurrir si las células sanguíneas infectadas o modificadas con fármacos son absorbidas como antígenos por las células presentadoras de antígenos (CPA), dando lugar a la presentación de auto-antígenos en la periferia. En algunos casos, el procesamiento de patógenos por la CPA puede conducir a generar péptidos que se asemejan a los auto-antígenos (mimetismo molecular) y reaccionar de manera cruzada produciendo anticuerpos. Esto puede conducir a la producción de autoanticuerpos que destruyen las células sanguíneas del paciente. En la periferia, las células T reguladoras (LTreg) presentes deben prevenir la activación no deseada de las células T. También se piensa que las células B reguladoras presentes en la periferia participan en este carácter regulatorio.

La patogénesis de la destrucción de células sanguíneas autoinmunes no se entiende completamente, y el reconocimiento de las actividades de los linfocitos B, T y la colaboración B y T e los diferentes aspectos patogénicos en todas las enfermedades autoinmunes. No obstante su expresión clínica, así como sus consecuencias y diagnóstico son muy bien establecidas, definidas que implican su reconocimiento y su tratamiento. Se han reconocido a las células linfoides B CD5+, CD20+ como las productoras de anticuerpos dirigidos para los diferentes epítomos. El reconocimiento de la amplia red de eventos en este sentido, ha abierto una línea para terapias dirigidas, como ha sido el uso de anticuerpos anti-CD20 (Rituximab) en el tratamiento de algunas enfermedades autoinmunes.

En el primer capítulo de este módulo se desarrollará las diferentes Citopenias Autoinmunes (Anemia Hemolítica autoinmune, Trombocitopenia Inmune también conocida como Purpura Trombocitopénica Autoinmune y la Neutropenia Autoinmune). En el siguiente capítulo se abarcará las entidades autoinmune que afecta a los diferentes mecanismos de la hemostasia, que como expresión clínica se asociara a trastornos hemorrágicos o a procesos trombóticos, haciendo una descripción extensa del síndrome antifosfolípido (SAF) que deben ser revisados en este libro de Tema Selectos en Autoinmunidad.

Figura 1.



Unidad 1

Citopenias Autoinmunes.

Autoinmunidad y los eritrocitos

El sistema hematopoyético es el encargado de formar las células sanguíneas mediante un proceso reconocido como hematopoyesis. Este proceso comienza en el embrión en el saco vitelino y migra constantemente para finalmente asentarse en el hígado que es el principal sitio de la hematopoyesis fetal. Al acercarse el nacimiento la médula ósea junto con un grado reducido del tejido esplénico son los principales sitios de la hematopoyesis. La célula madre hematopoyética pluripotente es el progenitor común de las células sanguíneas y tiene la capacidad de generar células hijas que luego se diferencian en líneas celulares cada vez más restringidas para dar origen a un tipo específico de célula sanguínea. Esta diferenciación ocurre principalmente gracias a la presencia de algunos factores, a saber,

la eritropoyetina (EPO), la trombopoyetina (TPO) y el factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G).

Grupos sanguíneos

En los glóbulos rojos, los diferentes alelos de un gen llegan a expresarse en los diferentes grupos sanguíneos. En la práctica, el término “antígeno de grupo sanguíneo” se utiliza principalmente para los antígenos en las membranas de los glóbulos rojos. En las plaquetas y los granulocitos se conocen como antígenos plaquetarios humanos y antígenos de neutrófilos humanos, respectivamente.

El antígeno de grupo sanguíneo producto de cierto alelo de un gen se encuentra en un grupo particular de personas; es decir que en algunos individuos se encuentra y que puede faltar en otros. Por eso, después de haber recibido una transfusión con sangre de otro individuo, puede producirse anticuerpos contra los antígenos del grupo sanguíneo presentes en los glóbulos del donante, pero no en sus propios glóbulos rojos.

Hasta la fecha, hay más de 300 antígenos conocidos del grupo sanguíneo. Un ejemplo de un gen polimórfico codominante que codifica los grupos sanguíneos es el ABO (Tabla 1). Este gen tiene tres alelos principales diferentes: A, B y O. El alelo A da como resultado el antígeno del grupo sanguíneo conocido como A, el alelo B en el antígeno del grupo sanguíneo conocido como B, mientras que el alelo O es un alelo silencioso y no da como resultado un antígeno.

Tabla 1. Grupos Sanguíneos. Grupo ABO

Grupo sanguíneo	Genotipo	Alelos	Fenotipo	Antígenos
A	AA	Homocigoto	A	A
A	AO	Heterocigoto	A	A
B	BB	Homocigoto	B	B
B	BO	Heterocigoto	B	B
O	OO	Homocigoto	O	Ninguno
AB	AB	Heterocigoto	AB	A y B

Reacciones antígeno – anticuerpo

Uno de los primeros requisitos para la reacción antígeno-anticuerpo es que la forma tridimensional sea complementaria. La estructura complementaria es absolutamente esencial. Las débiles fuerzas moleculares no son en sí mismo específicos, por eso hay unión múltiple entre el antígeno y el anticuerpo, estos enlaces garantizan una unión estable.

La unión de un anticuerpo a un epítipo (determinante de antígeno) es reversible y por lo tanto pueden desprenderse de nuevo dependiendo de la fuerza de los enlaces. La fuerza de unión entre un único sitio de combinación de anticuerpos y un único epítipo se denomina afinidad. La fuerza global de unión entre varios anticuerpos (por ejemplo anticuerpos de un antisuero) y antígenos se llama avidéz. Un segundo requisito es que el antígeno y el anticuerpo tengan cargas complementarias.

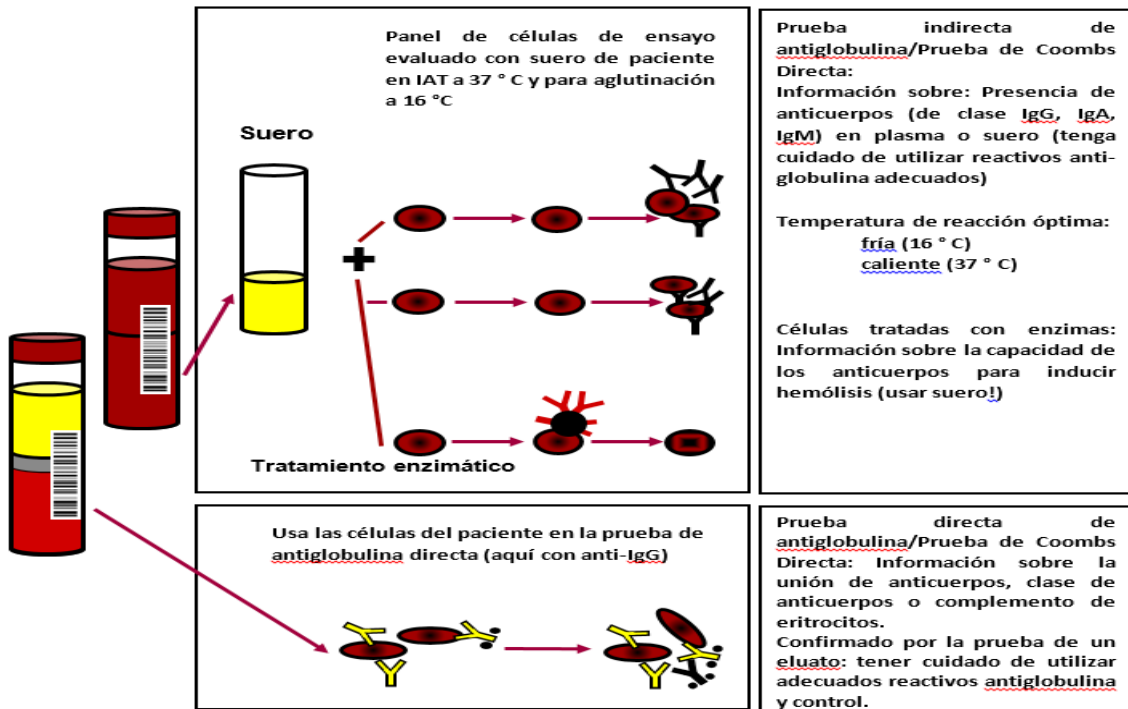
Importancia clínica

La respuesta inmune puede ser estimulada por antígenos extraños a los antígenos eritrocitarios del individuo (aloantígenos) debido a transfusiones o a embarazos, en este caso se formarán aloanticuerpos generando una respuesta aloinmune, descritas como Anemias Hemolíticas Aloinmune, cuya discusión se aleja al cuerpo de esta revisión. Por otro lado la respuesta inmune mediada por autoanticuerpos generan Citopenias Autoinmunes, y en el caso estricto de los eritrocitos, Anemia Hemolítica Autoinmune.

El mecanismo fisiopatológico se basa en la pérdida en la tolerancia inmunológica central y un fracaso de la regulación periférica con la consiguiente producción de autoanticuerpos lo cual explica diversos principios referente a las enfermedades autoinmunes. Este conjunto de trastornos se han clasificado en primarios que le confieren un origen idiopático y secundarios asociados a una enfermedad autoinmune sistémica, fármacos o infección.

Lo importante de conocer estos anticuerpos, no sólo se basa en el carácter diagnóstico, sino también en la estrategia de tratamiento. La mejor forma de documentar los autoanticuerpos dirigidos hacia los antígenos expresados en la membrana del eritrocitos se realiza a través del Prueba de la Antiglobulina o Prueba de Coombs Directo (PCD), llamada así por que se usa el suero de Coombs, que no es otra cosa que suero que contiene anticuerpos antiglobulina humana, como lo demuestra la figura 2. Aunque hasta un 5% de los pacientes con Anemia Hemolítica Autoinmune pueden tener el PCD negativo. Así también, una prueba positiva no significa necesariamente que los autoanticuerpos están presentes en los eritrocitos

Figura 2. Pruebas realizadas para evaluar pacientes con sospecha de AIHA.



La Tabla 2 muestra una serie de situaciones en las que el PCD positivo no fue causado por autoanticuerpos.

Tabla 2.

Causas de PCD positivo	Hemolisis	Anticuerpos
Transfusión feto-materna	Sí, dependiendo de la especificidad de la anticuerpos	Anticuerpos de la madre contra la eritrocitos fetales
Transfusión con sangre incompatible		
Trasplante de Médula Ósea	Usualmente	Receptores de la sangre tiene anticuerpos contra los eritrocitos del donante transfundido
Trasplante de órganos	Sí	Las Células B del trasplante produce anticuerpos contra los eritrocitos del receptor del trasplante (paciente)
Medicación		
Altas Dosis de Inmunoglobulina IV (IVIg) administradas puede contener anti-A, anti-B y a veces anticuerpos anti-D	Sí y no	-----
Recientes transfusión de Plaquetas ABO-incompatibles	Posible	Anti-A o anti-B

Anemia hemolítica autoinmune (AHAI)

Patogenia

Las anemias hemolíticas autoinmunes son trastornos provocados por la producción de autoanticuerpos mediados por los linfocitos T autorreactivos contra sus eritrocitos autólogos. Los mecanismos implicados son: opsonización de los glóbulos rojos por los autoanticuerpos y el complemento, la fagocitosis mediante los macrófagos activados en el bazo y órganos linfoides, lisis por fijación del comple-

mento principalmente intravascular o en el hígado, citotoxicidad mediada por Linfocitos T CD8 y células natural killer.

Clasificación

La anemia hemolítica autoinmune se clasifica principalmente en tres tipos según la temperatura óptima en la que los autoanticuerpos se unen a los glóbulos rojos.

Existen cuatro categorías diferentes de autoanticuerpos que pueden causar AIHA.

Autoanticuerpos calientes:

- Autoanticuerpos IgG calientes y rara vez de clase IgA
- Autoanticuerpos IgM calientes (pueden aglutinar o sólo hemolizar los eritrocitos)

Autoanticuerpos fríos:

- Autoanticuerpos en frío de la clase de IgM (aglutininas)
- Hemolisinas bifásicas de clase IgG

Anemia hemolítica por anticuerpos caliente

Es la más común representando del 65-75% de las anemias hemolíticas autoinmune. Los autoanticuerpos reaccionan a 37°C con los glóbulos rojos contra en antígeno Rh por medio de la IgG principalmente y en menor medida por la IgM e IgA y son destruidos a través de la fagocitosis mediada por la unión de los receptores Fc a los macrófagos tisulares extravascularmente. También ocurre la hemólisis intravascular y fagocitosis extravascular cuando los anticuerpos fijan complemento a los eritrocitos mediada por receptores C3b del complemento, que es mucho menos frecuente. Pueden ser enfermedad primaria o bien secundarios a neoplasias linfoides (linfomas de bajo grado) o a procesos inmunológicos como las colagenopatías, en especial Lupus Eritematoso Sistémico (LES). En ocasiones se asocia a Trombocitopenia Inmune (Purpura Trombocitopenica Autoinmune), con o sin Neutropenia Autoinmune, constituyendo el Síndrome

de Evans, en nuestro servicio la totalidad de este síndrome se asocia a LES.

Los pacientes pueden estar asintomáticos o signos y síntomas de anemia (debilidad, mareos, fatiga, palidez, ictericia, orina oscura). A la exploración pueden presentar esplenomegalia.

Diagnóstico

Los análisis de laboratorio muestran policromasia, esferocitosis, reticulocitosis, aumento de la bilirrubina sérica y del urobilinógeno urinario y disminución de la haptoglobina. Examen de la médula ósea revela una hiperplasia eritroide. La Prueba de Coombs o prueba de antiglobulina es el análisis de laboratorio clave, es positiva con suero antiglobulina humana poliespecífico, al emplear suero antiglobulina humana mono-específica es positivo con suero anti-IgG y C3 del complemento.

Anemia hemolítica autoinmune a anticuerpos fríos. Síndrome de aglutininas frías

Ocurren del 20-25% de los casos. Los autoanticuerpos reaccionan a los eritrocitos a 4°C hasta una temperatura de 30°C, en el síndrome de aglutinina primario intervienen las IgM monoclonales y en el secundario las IgM policlonales debido a infecciones o enfermedades linfoproliferativas, estos actúan contra los antígenos del sistema I/i de los eritrocitos. Estos anticuerpos por la vía clásica activan el complemento y son destruidos por los macrófagos del hígado y ocurre hemólisis intravascular con hemoglobinuria. Se reconocen síndromes asociados a infecciones como la mononucleosis infecciosa, micoplasma pneumoniae, o bien asociados a neoplasias linfoproliferativas como linfomas no hodgkin generalmente de bajo grado o a la leucemia linfocítica crónica.

Los pacientes pueden presentarse asintomáticos o un síntoma leve de anemia, ictericia y acrocianosis en las extremidades.

Diagnóstico

Existe reticulocitosis, aumento de la bilirrubina total e indirecta y lactato deshidrogenasa. Existe disminución de la haptoglobina. Suele presentar poiquilocitosis, anisocitosis, policromasia y esferocitosis en un frotis de sangre periférica.

La prueba de antiglobulina directa es positiva con suero antiglobulina poliespecífica, con el suero antiglobulina mono-específica es positiva con anti C3 -C4 y negativa con anti-IgG

Anticuerpos bifásicos

Suele ser secundaria a infecciones. Se genera por anticuerpos IgG, denominado anticuerpo de Donath-Landsteiner, lo cual se une al antígeno P del eritrocito cuando la temperatura es menor a los 20°C, estos anticuerpos inician la fijación al complemento de la vía clásica. Al calentarse los glóbulos rojos ocurre lisis mediada por el complemento dando lugar a hemoglobinuria debido a una hemólisis intravascular.

Diagnóstico

Presencia de la hemolisina bifásica o de Donath Landsteiner. Al incubar el suero a 4°C este autoanticuerpo se une a los eritrocitos y a una temperatura de 37°C ocurre hemólisis de estos hematíes. La P muestra leve positividad con sueros poliespecíficos y mono-específicos anti- IgG y anti C3-C4.

Tratamiento de la AHAI.

La AHAI aguda es una urgencia se procederá únicamente a la reposición con eritrocitos cuando el paciente presente signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal, con riesgos para la vida, y no exista otra alternativa terapéutica.

AHAI por anticuerpos calientes

Generalmente, la mayoría de los pacientes presentan síntomas, y se indica como tratamiento de primera línea a los corticoides; prednisona 1-2mg/kg/día durante 4-6 semanas o metilprednisolona 2-4 mg/kg/día cada 6 horas hasta que se alcancen niveles óptimos de hematocrito y hemoglobina. En más del 75% de pacientes se alcanza remisión con esteroides. Existe un porcentaje de enfermos que no tiene respuesta óptima a los corticoides (corticoideo-resistentes) en los cuales hay que plantear otros tratamientos de segunda línea, como la esplenectomía o a fármacos inmunosupresores e inmunomoduladores como rituximab o ciclofosfamida y la azatioprina. Estas opciones son también indicadas cuando existe una recaída con el uso de esteroides, o bien si no es posible descender dosis menor a 20 mg/ día de prednisona para evitar la actividad hemolítica.

Está recomendado Rituximab I.V. se administra en dosis de 375 mg/m² semanales, por 4 semanas. Se recomienda realizar estudios serológicos HBsAg y HCV (hepatitis C) antes de iniciar con Rituximab, ya que se han descrito reactivación y empeoramientos de estas infecciones, igualmente se encuentra contraindicado en el embarazo.

Se recomienda inmunización antineumocócica, antinefrotococo y anti hemophilus influenzae, en aquellos pacientes que este indicacada la esplenectomía. La respuesta a la esplenectomía en pacientes no seleccionados es ~ 60- 90%, alrededor de un tercio de la recaída - en su mayoría dentro de uno a dos meses. Los pacientes sin una enfermedad autoinmune o malignidad hematológica subyacente son dos veces más respondedores que aquellos con tales condiciones (82% vs. 19% de respuesta completa). El rituximab ha reemplazado cada vez más la esplenectomía en estudios retrospectivos puede ser la segunda línea primaria para algunos centros, todavía consideramos la esplenectomía como la mejor opción de segunda línea en AIHA idiopática.

Las respuestas con Rituximab son del 60-70% con una remisión completa a 3 años del 50%, pudiendo repetirse a este tiempo las dosis del anticuerpo monoclonal anti CD20, o bien en aquellos que han fracasado a esta inmunoterapia, indicar la esplenectomía. Así también, en aquellos pacientes que ha sido esplenectomizado, y no han recibido Rituximab, pueden beneficiarse de los anticuerpos monoclonales anti CD20, con respuestas del 60% según algunas series.

Sin una definición estándar para las respuestas de tratamiento que reflejen la calidad refractarios o recaídas AIHA, la definición propuesta por Barcellini et al, . Se considera una segunda línea de tratamiento en los siguientes escenarios: a) requerimiento de > 20 mg de prednisona diarios (o corticosteroides equivalentes) para mantener el control de la hemólisis; b) recaída clínicamente significativa (hemoglobina <11 g / dL o anemia sintomática con evidencia continua de hemólisis); o c) intolerancia a un tratamiento actualmente eficaz. Para pacientes que no responden a la terapia de primera línea (refractarios) o que luego de haber respondido a las terapias, su proceso hemolítico se activa (recaída) en la tabla 3 se describen algunas de las opciones terapéuticas.

Tabla 3. Opciones de tratamiento para ahai recaído o refractarios

Tratamiento	Dosis inicial	Respuesta total (%)	Mediana de tiempo para la respuesta (%)	Mediana de duración de la respuesta (ran-go)	Tasa de recaída (a 1-2 años), %
Azatioprina	2-4 mg/kg PO/día	50-70	NA	11 meses (4-36)	60
Ciclofosfamida (baja dosis)	1-2 mg/kg PO/día; 10-150 mg oral día	50-70	NA	11 meses (4-36)	50
Ciclofosfamida (altas dosis)	50 mg/kg EV día 1-4 con mesna y rescate FEC-G, o 1 g EV cada 4 semanas x 4 dosis	100	3 semanas; 82% a 4 me-ses	15 meses (4-29)	0

Ciclosporina	2.5 mg/kg PO dos BID	60	NA	11 meses (4-36)	NA
Danazol	200 mg PO 3-4 veces al día	60-80%	NA	18 meses (7-77)	30-75
Micofenolato	500-1000 mg PO BID	25-70	5 meses(1-19)	11 meses (4-36)	NA
Rituximab	375 mg/m ² EV semanal por 4 semanas o 100 mg EV sema- nal x 2-4	70-90	2 semanas (1-12)	20 meses (9-60)	20-50

NA, no disponible; PO: via oral; EV: endovenoso; BID: dos veces al día;

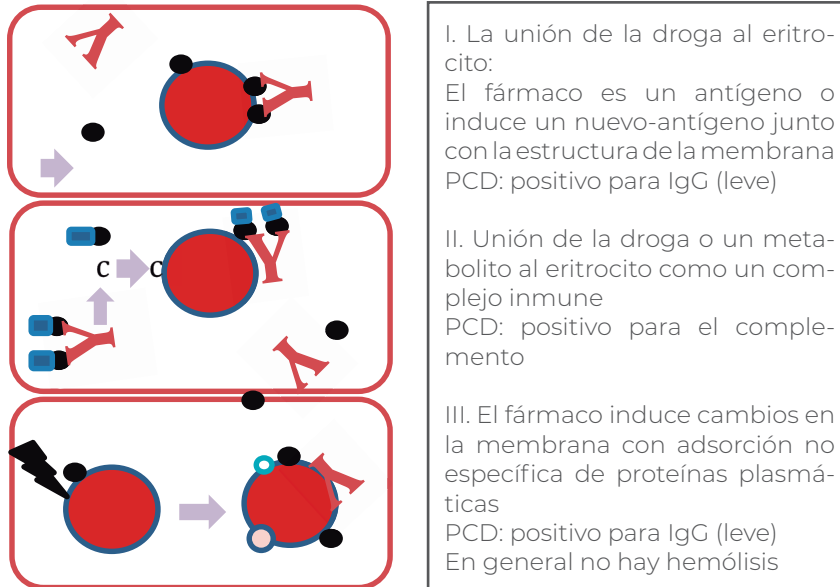
Síndrome de aglutininas frías

El primer tratamiento es evitar la exposición al frío; Los corticoides y la esplenectomía tienen poca o ninguna eficacia en AHAI por anticuerpos fríos. El tratamiento más efectivo en este tipo de AHAI en la actualidad es el Rituximab, con una respuesta media de 11 meses. La plasmaféresis proporciona un control eficaz de la enfermedad.

Anemias Hemolíticas inducidas por drogas.

Un fármaco puede inducir a veces la producción de anticuerpos (contra sí mismo o algún componente más). Tales anticuerpos pueden ser responsables de una antiglobulina directa positiva en diferentes formas y también puede causar anemia hemolítica. Hemos identificado cuatro mecanismos por los cuales los fármacos pueden ser la causa de la unión del anticuerpo a los eritrocitos (Figura 3).

Figura 3. Anemia Hemolítica asociado a drogas. Se evidencian los tres mecanismos, se excluye el cuarto mecanismo, debido a la similitud con la AHAI por anticuerpos calientes.



a) Adsorción de fármacos a la membrana eritrocitaria.

A veces un fármaco se adhiere firmemente a la membrana eritrocitaria. Cuando los anticuerpos son producidos contra el fármaco, se unirán al fármaco en la membrana celular. Esto puede conducir a una destrucción acelerada de los eritrocitos. El ejemplo más conocido es la penicilina.

Este antibiótico se adsorbe in vivo a los eritrocitos. Los anticuerpos anti-penicilina producidos por el paciente reaccionan con la penicilina unida a los eritrocitos. Los anticuerpos contra la penicilina pueden causar hemólisis muy grave. En general, los anticuerpos son de clase IgG. En aproximadamente el 3% de los pacientes que reciben alta dosis de penicilina por vía intravenosa, el PCD se convierte en positivo. En aproximadamente el 5% estos pacientes existe anemia hemolítica. En el cribado estándar de anticuerpos, estos los

anticuerpos no son detectables; los anticuerpos (en suero y eluato) sólo reaccionarán con eritrocitos sensibilizados con penicilina. La destrucción de los anticuerpos IgG y eritrocitos se produce extravascularmente en el bazo. Es esencial detener el administración del fármaco si hay una hemólisis manifiesta y significativa.

b) Adsorción de complejos inmunes a la membrana de los eritrocitos

En este caso, el fármaco no puede unirse fuertemente a la membrana eritrocitaria. Si se produce anticuerpos contra dicho fármaco, complejos inmunes (complejos antígeno-anticuerpo) se formarán . Estos complejos inmunes pueden unirse a la membrana eritrocitaria activando al complemento y los factores del complemento se unen a la membrana celular.

La activación del complemento puede conducir a hemólisis intravascular. La presencia de anticuerpos sólo puede identificarse si el fármaco, el suero del paciente y los eritrocitos se incuban juntos al mismo tiempo, después de lo cual el complemento puede ser detectado en los glóbulos rojos. Una Prueba de Coombs Indirecta (PCI) con reactivo anti-humanos poliespecífico son necesarios para su identificación. Un eluato de los eritrocitos no reacciona, ni siquiera en presencia del fármaco.

Un gran número de fármacos puede causar anemia hemolítica por este mecanismo. Un número de los ejemplos son rifampicina, quinina, hidroclorotiazida, tolmetina y probenecid.

A veces los anticuerpos se dirigen contra un producto metabólico del fármaco. En estos casos, los anticuerpos sólo pueden detectarse en presencia de orina del paciente (el metabolito se secreta en la orina). Lo típico en estos casos es que pequeñas cantidades de un fármaco pueden inducir hemólisis intravascular aguda y grave. Sin embargo, la hemólisis se detendrá durante dos días después de interrumpir la administración del fármaco.

c) Modificación de la membrana eritrocitaria

Algunos fármacos modifican la membrana eritrocitaria, lo que provoca que varias proteínas se unen a la membrana celular de forma no específica. El TCD es positivo reactivos como la anti-globulina humana. IgG, IgM, IgA, factores del complemento, pero también albúmina y todos tipos de otras proteínas pueden adherirse a los eritrocitos. La detección de anticuerpos en el suero del paciente es negativo, pero en presencia de la droga a veces puede ser débilmente positivo. Las cefalosporinas son el grupo de fármacos más conocidos que tienen este efecto. No hay generalmente destrucción acelerada de eritrocitos.

d) Inducción de la formación de autoanticuerpos

Algunos fármacos alteran el sistema inmune e inducen la producción de autoanticuerpos contra eritrocitos. Los anticuerpos no están dirigidos contra el fármaco, sino contra antígenos en la membrana eritrocitaria. El tipo de AIHA inducido por los fármacos no es distinguible serológicamente de los tipos habituales reconocidos de AIHA. A menudo, los anticuerpos están dirigidos contra antígenos del sistema Rh y por lo general pertenecen a la IgG subclase 1. Los anticuerpos pueden identificarse en los eritrocitos del paciente, pero también en el suero del paciente. Con el fin de identificar la especificidad de los anticuerpos, un eluato de los eritrocitos del paciente se ensaya con un panel de células rojas. Las células no están recubiertas con el medicamento relevante.

El fármaco más conocido que induce la producción de autoanticuerpos cálidos incompletos es α -metildopa. Los autoanticuerpos contra eritrocitos se producen aproximadamente en el 20% de los pacientes que usan α -metildopa. Sólo el 5% de estos pacientes anemia hemolítica.

Algunos medicamentos pueden conducir a la hemólisis en más de una forma. Por ejemplo, la tolmetina y el suprofenol puede ser responsable tanto de la producción de autoanticuerpos contra eritrocitos y para la producción de complejos inmunes que se unen a la membrana de los eritrocitos.

Autoinmunidad y las plaquetas

La hematopoyesis como describimos anteriormente es la producción de células sanguíneas maduras de células madre hematopoyéticas, siendo un proceso alucinante, que produce alrededor de 500 millones de células sanguíneas diarias en un adulto. Mecanismos de retroalimentación que implican factores de crecimiento hematopoyético específicos del linaje dirigen a las primeras células precursoras pluripotentes para producir las células de la sangre. Un adulto que pesa 70 kg tiene aproximadamente 5600 ml (70 x 80 ml) de sangre entera. Los el recuento normal de plaquetas es entre 150 y 400 x 10⁹ plaquetas / l de sangre. Por lo tanto, la el número total de plaquetas en un adulto varía de 840 (5,6 x 150) a 2240 (5,6 x 400) mil millones. Las plaquetas tienen una vida útil de aproximadamente diez días, lo que un día, 84 a 224 mil millones de plaquetas necesitan ser reemplazados. Las plaquetas resultan de fragmentación celular procedentes de megacariocitos situados en la médula ósea. Cada megacariocito produce entre 2.000-3.000 plaquetas. Esta enorme fábrica de plaquetas, que abarca de las células madre hematopoyética pluripotente hasta los megacariocitos (MK), es principalmente impulsada por la citoquina trombopoyetina (Tpo). Sin embargo, el paso final de la fragmentación de los MK en plaquetas no es o es sólo parcialmente dependiente de Tpo y está todavía bajo investigación.

Las plaquetas comparten antígenos con otras células sanguíneas, tales como son los Antígenos del sistema HLA (Antígenos Leucocitarios Humanos) A, B, C y con los antígenos eritrocitarios ABH, Lewis, I, i and P. Adicionalmente, tiene antígenos plaquetarios específicos definidos como Antígenos Plaquetarios Humanos (HPA).

Los HPA están localizados en las glicoproteínas de la membrana de las plaquetas. En el sistema de nomenclatura de los antígenos de plaquetas humano (HPA), los antígenos específicos de plaquetas se numeran cronológicamente HPA-1, -2, -3, etc. Para los HPA bialélicos, se añade "a" para el alelo más frecuente y "b" para el alelo menos frecuente. Por

ejemplo: HPA-1a y HPA-1b están presentes en aproximadamente el 98% y el 28% de los caucásicos. Una designación “w” se añade después del nombre del antígeno si no se ha producido ningún aloanticuerpo contra el antígeno antitético han sido reportados. Hasta ahora, se conocen 35 antígenos HPA, de los cuales doce antígenos HPA pertenecen a uno de los seis sistemas HPA (sistemas HPA 1, 2, 3, 4, 5 y 15). Veintidós HPAs se encuentran en GPIIb / IIIa.

Los autoanticuerpos plaquetarios están siempre dirigidos contra una o más estructuras de glicoproteínas en la membrana de las plaquetas. En contraste con los autoanticuerpos de glóbulos rojos o neutrófilos, nunca se limitan a un antígeno plaquetario específico. Varios estudios han demostrado que los autoanticuerpos se unen predominantemente a los complejos de glicoproteína IIb / IIIa (α IIb β 3, CD41 / CD61) y GPIb / IX / V (CD42c / CD42a / CD42d). Más específicamente, los “auto” epítomos se encuentran a menudo en la estructura β -hélice de GPIIb.

Los anticuerpos son menos frecuentemente dirigidos contra GPIa / IIa (α 2 β 1, CD49b / CD29) y GPIV (CD36) y, de ser así, casi siempre en combinación con autoanticuerpos contra GPIIb / IIIa y / o GPIb / IX / V. Las ubicaciones exactas de los auto-epítomos en GPIb / IX / V, GPIa / IIa y GPIV aún no se han determinado. Los autoanticuerpos plaquetarios son clínicamente importantes en la trombocitopenia inmune y en la refractariedad a la transfusión de plaquetas.

Trombocitopenia inmune (TI)

En 1735, Paul Gottlieb Werlhof describió a una mujer adulta con síntomas hemorrágicos. El informe de su caso está marcado como el primer caso trombocitopenia inmune (TI) y durante muchos años ITP también se refirió como Enfermedad de Werlhof. Sólo después de la invención del microscopio, con el que se detectaron a las plaquetas y se podía contar, quedó claro que la enfermedad de Werlhof fue causada por una disminución del recuento plaquetario. Esto dio como resultado el nombre de Púrpura Trombocito-

pénica Idiopática (PTI), ya que la causa de la trombocitopenia era desconocida.

La hipótesis de que no es un trastorno plaquetario, sino un factor subyacente específico en el plasma fue probada por el famoso experimento de William Harrington en 195. El doctor Harrington se inyectó a sí mismo y a algunos colegas plasma de pacientes trombocitopénicos, resultando en una marcada disminución en el número de plaquetas. Afortunadamente, como se esperaba, la trombocitopenia inducida se resolvió en cuestión de días.

En la década de 1970, las técnicas de inmunofluorescencia plaquetaria se hicieron posible detectar la unión de anticuerpos en la superficie de las plaquetas. Como resultado de esto, el término “Púrpura Trombocitopénica Idiopática” podría ser reemplazado en la mayoría de los casos por “Púrpura Trombocitopénica Autoinmune” (PTA). Cuanto mejores sean las técnicas de detección de anticuerpos, menos la palabra “idiopática” necesitaba ser usada. Durante los últimos veinte o treinta años, ha quedado claro que la trombocitopenia autoinmune no es simplemente una inmunización contra las plaquetas, pero si el resultado final de diferentes vías de desviación en el sistema. La desviación en la interacción entre las células presentadoras de antígeno, las células T auxiliares, las células B y las diferentes citoquinas dan como resultado células humorales y / o mediadas por células destrucción de plaquetas. Por lo tanto, recientemente se decidió cambiar el nombre de este trastorno, denominándolo Trombocitopenia Inmune (aunque aún se mantiene la definición PTI).

Además, si bien inicialmente se pensó que el PTI podía explicarse plenamente como un aumento de la destrucción de las plaquetas, se hizo evidente que los autoanticuerpos plaquetarios también tienen un efecto perjudicial sobre megacariocitos, lo que resulta en la disminución de la producción de plaquetas a un mayor o menor extensión.

La PTI es enfermedad producida por la destrucción y disminución de la producción y cantidad de plaquetas, usual-

mente menor a 100.000/ μ l sin un factor causal de la trombocitopenia, afecta a todas las edades, géneros y razas.

Desde hace bastante tiempo ha quedado claro que existen al menos dos tipos de PTI, definida por la presentación y duración de los eventos trombocitopénicos. La PTI puede clasificarse como aguda o crónica.

La PTI aguda se observa típicamente en niños pequeños (1-7 años), mostrando un descenso agudo en el recuento de plaquetas. La reactividad cruzada entre los anticuerpos (IgM e IgG) dirigido contra las estructuras virales / bacterianas y de las plaquetas se piensa para ser una causa importante de PTI aguda, ya que aproximadamente el 60% de ITP en la niñez está precedido por un período febril. PTI aguda se define como un trastorno que se resuelve dentro de seis meses a un año, aunque se resuelve en cuestión de semanas. Si se extiende más de un año se clasifica como PTI crónica.

La PTI crónica, es una enfermedad autoinmune, se observa principalmente en adultos y puede desarrollarse en cualquier estación del año. Los anticuerpos son en su mayoría de clase IgG, pero combinaciones de IgG e IgM e incluso los anticuerpos antiplaquetarios IgA se pueden encontrar. El ahora ex agudo y PTI crónica se han redefinido recientemente como:

La PTI aguda y crónica se han redefinido recientemente como:

- PTI de reciente diagnóstico: Desde el diagnóstico hasta los 3 meses de evolución.
- PTI persistente : De 3 y 12 meses después del diagnóstico agrupa a pacientes:
 - o No alcanza la curación completa de forma espontánea.
 - o No mantienen la curación completa después de retirar el tratamiento.
- PTI crónica : Pacientes que mantienen la trombocitopenia después de 12 meses desde haberse hecho el diagnóstico.

El término PTI primario se utiliza para la trombocitopenia autoinmune sin ninguna otra (causante de trombocitopenia), mientras que el PTI secundario se utiliza para todos los demás formas de trombocitopenia autoinmune (por ejemplo PTI con lupus eritematoso sistémico (LES)).

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas varían, el principal riesgo es la hemorragia de la cual muchas de las veces no hay correlación entra las manifestaciones y el recuento de plaquetas.

La mayoría de pacientes son asintomáticos o presentan petequias, hematomas o equimosis aisladas en mucosas o piel y se ha presentados casos con hemorragias graves (Tabla 3.)

Tabla 4. Criterios de evaluación clínica

Clínica cutánea	Factores de riesgo hemorrágico
<ul style="list-style-type: none"> o Sangrado activo o Epistaxis o Hematuria o Hemorragia digestiva macroscópica o Menorragia o Gingivorragia importante o Hemorragias con riesgo para instaurar transfusión de hematíes 	<ul style="list-style-type: none"> o Hematuria o TCE, politraumatismo previo o Antiagregantes (7-10 días antes) o Diátesis hemorrágica : coagulopatía , vasculitis

Diagnóstico

Se debe realizar una HC detallada con una exploración física completa , descartando otras enfermedades hematológicas o causas secundarias que produzcan trombocitopenia.

La PTI debe ser diagnosticada por exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia ya que no existe una prueba diagnóstica altamente sensible y específica. Otras causas deben ser excluidos al tomar un historial médico completo (historia del paciente y de la familia), examen físico, pruebas de laboratorio (es decir, hemograma completo, leucocitos y diferencial, volumen medio de plaquetas, VIH, HCV, Helicobacter pylori, anticuerpos antifosfolípidicos). Si el paciente tiene menos de seis meses de edad, las causas de trom-

bocitopenia fetal o neonatal tempranas o tardías deben ser investigadas, como: PTI materna, Trombocitopenia fetal / Neonatal Aloimmune, infecciones o congénita como trombocitopenia). La evaluación de la Médula Ósea puede ser considerado para: pacientes mayores de 60 años, antes de la esplenectomía, pacientes resistentes a la terapia, pacientes con signos físicos y/o de laboratorios anormales, que indiquen otras causas de trombocitopenia.

Debemos ser conscientes de que, de acuerdo con las directrices de la Sociedad Americana de Hematología, la investigación de autoanticuerpos no forma parte del diagnóstico de ITP. En particular, no se considera que la técnica de fluorescencia de plaquetas completas sea lo bastante específica. Sin embargo, se reconoce internacionalmente que los métodos de detección de anticuerpos específicos contra las glicoproteína pueden ser de valor. La PTI es aún un diagnóstico basado en la exclusión de otras posibles causas de trombocitopenia. Los estudios básicos que se deben realizar, se exponen en la tabla 5.

Tabla 5. Estudios Complementarios

Básicos	Adicionales
Hemograma completo Morfología de sangre periférica , Estudio de Hemostasia (TP , TTPA , TT , Fibrinógeno) Grupo Rh y Coombs directo Inmunoglobulinas Estudio microbiológico (CMV, EBV , Parvovirus B19 , Herpes simple , VIH , Hepatitis By C) , Bioquímica Hemática : GOT , GPT, LDH , Glucosa , urea , creatinina Control de hematuria microscópica Estudio morfológico de medula ósea por puncion , especialmente en niños con clínica atípica , anom- lías en el hemograma	Indicadas en pacientes que no hay remisión o no responden al tratamiento Estudio morfológico de medula ósea por punción Poblaciones linfocitarias Anticuerpos Antinucleares Detención Pylori estudio de celiaquía

Recomendaciones: Pacientes con el recuento de plaquetas 20.000/ul sangrado activo; pensar en el ingreso, además de evitar inyecciones intramusculares y punciones vasculares

Está contraindicado el uso de Acido Acetilsalicílico, así como de los diferentes Anti-inflamatorios no esteroideos (AINES).

Tratamiento

Ante de indicar una estrategia terapéutica, se debe tener las siguientes consideraciones:

- o El tratamiento debe prevenir hemorragias y/o corregir el recuento de plaquetas hasta valores normales, o los hemostáticamente adecuados.

- o Se debe tomar las decisiones dependiendo de los múltiples factores y recomendaciones.

- o PTI persistente o crónico es complicado pero se plantean diferentes alternativas médicas o quirúrgicas.

- o Solo se deben tratar las trombocitopenia sintomaticas o las menores a $20.000 \times \text{mm}^3$ sin manifestaciones hemorrágicas.

- o La elección del tratamiento dependerá de la situación clínica, y del tipo de evento hemorrágico. Generalmente se consideran sangrados mayores a los sangrados en el tracto digestivo, urinario o del sistema nervioso central (SNC), los cuales deben de ser tratados con suma urgencia. Los sangrados en piel y mucosa dependerán del nivel de trombocitopenia para considerar su tratamiento.

- o Los tratamientos de primera línea deben ser eficaces, con una mayor tasa de respuesta y que de alguna manera aseguren una pronta respuesta.

- o Los tratamientos de segunda línea se reservan para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento de primera línea, o han recaído luego de una breve o amplia respuesta.

Tratamiento de primera línea.

La Prednisona a dosis de $1\text{mg} / \text{kg} / \text{día}$ durante 2-4 semanas ha sido el tratamiento de primera línea. Sin embargo, trabajos recientes han investigado si la intensificación del tratamiento en adultos con PTI, mediante el uso de altas dosis de dexametasona (HDD), rituximab o agonistas del

receptor de la Trombopoyetina (AR-TPO) pueden resultar en mayores tasas de remisión. Un ensayo clínico aleatorio reciente comparó el HDD (40 mg / día durante 4 días) con el tratamiento estándar con prednisona. En este ensayo aleatorio, los pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento de 21 días de HDD (dosificado a 0,6 mg / kg / día) frente al estándar prednisona de 1 mg / kg / día durante 2 semanas y luego reducción gradual. En un análisis de intención de tratamiento de los 26 pacientes inscritos, la tasa de respuesta completa (recuento de plaquetas $\geq 150 \times 10^9/L$) fue mayor en el brazo de HDD con el 77% de los pacientes que alcanzó una remisión a largo plazo (la mediana de seguimiento fue de 46 meses con un rango de 17-148). Los datos de otros estudios sugieren que la dosificación repetida de HDD puede ser mejor en la inducción para conseguir remisión a largo plazo que un solo ciclo. Un ensayo aleatorio de HDD cada 14 días por 3 ciclos vs prednisona 1 mg / kg / día x 4 semanas está en curso (ClinicalTrials.gov NCT00657410). Dos ensayos clínicos han examinado el uso de rituximab en combinación con HDD en pacientes con PTI de reciente diagnóstico vs HDD sólo, los cuales muestran que la tasa de remisión a los seis meses fue mayor en los pacientes tratados con la combinación (63 vs 36%) y a un año (53 frente a 33%). Sin embargo, a los 3 meses no hubo diferencias demostrables en las tasas de remisión entre HDD solo o en combinación con rituximab. Se lograron mejores tasas de remisión con un incremento en la toxicidad de grado 3 y 4. Posteriormente, algunos investigadores han combinado el HDD con rituximab de dosis más baja (100 mg x 4 dosis) y medicamentos inmunosupresores adicionales (ciclosporina) para tratar de mejorar las tasas de remisión a largo plazo. Un estudio trató a 20 pacientes con 12 meses de supervivencia libre de tratamiento de adultos con PTI crónica del 75% (IC del 95%, 49-88%), con un 30% de los pacientes que demostraron una respuesta completa (recuento de plaquetas $> 100 \times 10^9 / L$) a los 6 meses. Más datos se necesitan con un seguimiento más largo para determinar la eficacia de este enfoque.

Terapia de segunda línea

En la última publicación de la guía práctica basada en la evidencia del manejo de la PTI de la Sociedad Americana de Hematología en el 2011, se recomendaba a la esplenectomía como terapia de segunda línea, con la sugerencia de intentar retrasar la esplenectomía a 6 meses a un año después del diagnóstico. Sin embargo, datos recientes sugieren que <25% de los pacientes con PTI se someten a esplenectomía, a pesar de las tasas de respuesta a 5 años de 60-70%. Como causales a esta baja incidencia en si indicación se cuenta el riesgo de infección (aumento de 5 a 30 veces en los primeros 90 días y aumento de 1 a 3 veces en toda la vida riesgo de infección bacteriana invasiva y sepsis), el riesgo de trombosis (> 30 veces en comparación con el población general), así como informes de hipertensión pulmonar. Múltiples estudios demuestran estos riesgos y respaldan que en la evaluación general, la esplenectomía es relativamente segura, pero no sin riesgo o potenciales complicaciones a largo plazo.

Varios estudios han examinado la eficacia del rituximab como alternativa a la esplenectomía en pacientes con PTI. Usando la dosificación estándar de 375 mg / m²/ dosis x 4 dosis las tasas de respuesta inicial son del 40-60%. Desafortunadamente, las tasas de respuesta a largo plazo con rituximab no son tan buenos como la esplenectomía con respuesta sostenida de ~ 20% a los 5 años post inicial de rituximab. Un ensayo reciente en 112 pacientes adultos que comparó la dosificación rituximab y placebo no mostraron diferencias en CR a los 1,5 años. Muchos pacientes que inicialmente respondieron a rituximab pueden responder a dosis posteriores, sin embargo, la seguridad y la eficacia de la dosis repetida de rituximab no se ha evaluado sistemáticamente.

El desarrollo clínico más reciente que ha cambiado el paradigma de la terapia segunda línea para la PTI son los AR-TPO (romiplostim y eltrombopag, aprobados por la FDA para adultos con PTI crónica, y eltrombopag está aprobado

para su uso en niños también). Un metanálisis reciente que incluyó 6 ensayos clínicos aleatorizados demuestran que eltrombopag mejoran significativamente los recuentos de plaquetas (RR 3,42; IC del 95%: 2,51-4,65) y disminuye de la incidencia de sangrados (RR 0,74; IC del 95%: 0,66-0,83). En los ensayos clínicos reportados de ambos AR-TPO, 80% de los pacientes tenían al menos un recuento de plaquetas $> 50 \times 10^9 / L$, incluso en pacientes múltiplemente tratados y pesadamente refracctarios. En la práctica clínica, la tasa de respuesta es algo menor (74-94%), reflejando tal vez la heterogeneidad creciente de una población que no participa en ensayos clínicos. La literatura también sugiere que los pacientes que son intolerantes a un AR-TPO pueden cambiar con éxito a otro AR-TPO.

Los datos de seguimiento a largo plazo ya están disponibles para ambos AR-TPO para pacientes adultos. El ensayo EXTEND (Eltrombopag eXTENDED dosing) en un seguimiento de 3 años de pacientes evalúa la dosificación continua de eltrombopag en pacientes con PTI crónica, sobre 299 pacientes, la respuesta global fue del 85% con el recuento mediano de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$ por 2 semanas y se mantuvo aumentado durante la duración del estudio. Sesenta y dos por ciento de los pacientes enrolados tuvieron recuentos plaquetarios $\geq 50 \times 10^9/L$ durante más del 50% de las semanas del estudio. La mayoría los eventos adversos comunes (EA) reportados fueron leves (grado 1 ó 2) y consistieron en cefalea, nasofaringitis, infección respiratoria superior y fatiga. Trombocitopenia, aumento de las transaminasa y la fatiga fueron los más común grado ≥ 3 de EA. Hubo una tasa de 3% de tromboembolismo (TEV) en la cohorte de estudio así como 10% de la tasa global de hepatotoxicidad y 5% de cataratas (13 de los 15 pacientes con las cataratas habían estado previamente en esteroides). Esto se tradujo en una tasa de eventos tromboembólicos de 3,17 por 100 años-paciente. Fibrosis Reticulínica de la médula ósea de fibra se evaluó en 147 médulas óseas y mostró que el 8% de los pacientes tenían formación de fibras de reticulina de grado 2 (sin formación de fibras de colágeno).

En relación al uso del romiplostim, (el otro AR-TPO) en PTI, un estudio demostró una mediana de duración de 75-77 semanas (dependiendo del estatus de la esplenectomía) y la dosis más frecuente fue 5 $\mu\text{g} / \text{kg}$ y 4,6 $\mu\text{g} / \text{kg}$ (post-esplenectomía y no esplenectomizados, respectivamente). Los EAs más frecuentes fueron dolor de cabeza, contusión, epistaxis y nasofaringitis. La tasa de tromboembolismo fue de 5,5 por 100 pacientes-año, tanto en romiplostim y como en el grupo placebo tra (la tasa fue la misma) y se produjo en una amplia gama de recuentos plaquetarios. Se ha informado que la incidencia de formación de fibras de reticulina de médula ósea es de $\sim 3\%$ para romiplostim, con tasas y calificaciones de fibrosis más altas en los pacientes que superan la dosis máxima recomendado actualmente (dosis de 10 $\mu\text{g} / \text{kg}$). La incidencia de formación de fibras de reticulina se ha calculado en 1,3 / 100 pacientes año.

Varias terapias nuevas están en el horizonte para el manejo de PTI y otros inmunosupresores se han estudiado en pequeñas cohortes de pacientes. Se han propuesto varias drogas activas con diferentes mecanismos de acción como son el uso de Gammaglobulina humana, inmunglobulina anti-D, danazol, ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, vincristina, e inmunosupresores como ciclosporina, micofenolato mofetilo. Y en algunos ensayos se propone combinaciones de estos medicamentos para pacientes refractarios, como es el estudio de Donald Arnold quien combino azatioprina, micofenolato mofetilo y ciclosporina, con respuesta del 73%, lamentablemente algunos recaen, pero es una buena opción con mínima toxicidad para pacientes recaídos pesadamente tratados.

Las terapias nuevas incluyen: anticuerpos dirigidos a la interacción CD40 - CD154 entre células B y T, tratamientos dirigidos al receptor Fc y al receptor Fc neonatal, dirigiéndose hacia la señalización de la reticulación de los receptores causada por la unión del anticuerpo (Syk kinase en particular,) y nuevos agentes para aumentar la producción de plaquetas, incluyendo nuevos agentes AR-TPO y la amifostina.

Neutropenia autoinmune

Se denomina Neutropenia Autoinmune al recuento de neutrófilos $<1,5 \times 10^9 / L$ producido por autoanticuerpos dirigidos contra los neutrófilos. La neutropenia autoinmune se la clasifica en primaria y secundaria, la primaria o idiopática es más común en niños, ocurre en 1 de 100.000 recién nacidos y la secundaria acontece por enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, cirrosis biliar primaria y artritis reumatoide, infecciones virales, ciertos fármacos como la procainamida, y neoplasias hematológicas como la leucemia de linfocitos grandes granulares, por lo tanto, es más frecuente en adultos.

Los anticuerpos séricos antineutrófilos están presentes en el 70% de los casos de neutropenia autoinmune. Estos autoanticuerpos están dirigidos hacia los antígenos de neutrófilos humanos HNA-1a, HNA-1b y HNA-1c en los receptores: FcγRIIIb denominado CD16, FcγRII denominado CD32 y receptor de complemento 1 denominado CD35, y los antígenos HNA-4a y HNA-5a en los receptores CD11b y CD11a, respectivamente. En el lactante los anticuerpos antineutrófilos son aloinmunitarios, es decir, de origen materno, causando lo que se conoce como Neutropenia Aloinmune.

Presentación clínica

La neutropenia autoinmune primaria en la mayor parte de los casos es un proceso autolimitado con remisión dentro de 6 a 24 meses, por el contrario la secundaria es de un curso crónico más marcado. El paciente puede permanecer asintomático, aunque es susceptible a diversas infecciones (Tabla 1) producidas por bacterianas Gram-positivas y Gram-negativas, y por hongos como Cándida y Aspergillus.

Tabla 6. Infecciones vinculadas a Neutropenia Autoinmune

Infecciones	Frecuencia (%)
Infecciones respiratorias superiores	20
Otitis media	17
Pioderma	12
Fiebre de origen desconocido	12
Abscesos	10
Gastroenteritis	10
Neumonía	8

Los estudios realizados de las anomalías en sangre de pacientes con neutropenia autoinmune nos indican que se presenta con mayor frecuencia neutropenia aislada, aunque existen también bastantes casos de neutropenia con anemia y/o trombocitopenia. Otros hallazgo de importancia es que la médula ósea posee celularidad normal o aumentada con un número normal o bajo de neutrófilos maduros.

Diagnóstico

Para el diagnóstico se utilizan diversas pruebas puesto que ningún método es capaz de captar todos los anticuerpos antineutrófilos existentes. Los exámenes que se pueden realizar son: prueba de aglutinación de granulocitos, prueba de inmunofluorescencia de granulocitos, anticuerpos monoclonales de inmovilización de antígeno de granulocitos, inmunofluorescencia indirecta con prueba citométrica de flujo, ELISA con FcγRIIIb recombinante como agente de captura y exámenes de laboratorio para anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos (ANCA).

La prueba de aglutinación de granulocitos a pesar de tener una sensibilidad baja en comparación con la prueba de inmunofluorescencia de granulocitos, es una técnica muy confiable para la detección de anticuerpos antineutrófilos específicos. Cuando se requiere pruebas de confirmación o descifrar mezclas complejas de anticuerpos, lo más recomendable es utilizar la técnica de anticuerpos mono-

clonales de inmovilización de antígeno de granulocitos. Los exámenes de laboratorio para ANCAs se realizan por la evidencia de que estos actúan en la patogenia de la neutropenia autoinmune secundaria.

Tratamiento

Actualmente, la terapia de primera línea es el factor estimulador de colonias de granulocitos humanos recombinantes (rhG-CSF) ya que aumenta el número de neutrófilos circulantes, se utiliza en las infecciones graves o para profilaxis de infecciones en dosis reducidas. También se ha empleado corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa, Rituximab y alemtuzumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD52 Campath-1H), pero los resultados obtenidos no han sido totalmente satisfactorios. Cabe recalcar que en casos de neutropenia autoinmune secundaria es fundamental controlar la enfermedad causante.

Referencia bibliográfica

1. Abul K. Abbas, Andrew H. Lichtman, Shiv Pillai. (2015) Elsevier 8ª Edición .
2. ISBN 978-94- 9022- 894-4
3. Zeerleder, D. (2011). Autoimmune haemolytic anaemia – a practical guide to cope.
4. with a diagnostic and therapeutic challenge. *Netherlands Journal of Medicine*, 69, 177- 184. PMID:21527804
5. Crowther, M., Chan, Y.L., Garbett, I.K., Lim, W., Vickers, M.A., Crowther, M.A.
6. (2011). Evidence based focused review of treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*, 118, 4036-4040. doi: 10.1182/blood-2011-05-347708
7. Hoffman, P.C. (2009). Immune hemolytic anemia—selected topics. *Hematology*, 1,
8. 80-86. Churchill Livingstone *6th Edition* eBook ISBN: 9781455740413
9. Ronald S. Go, MD1 Jeffrey L. Winters, MD2 and Neil E. Kay (2017) How I treat
10. autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 129 (22):2971-2979. doi 10.1182/blood-2016-11- 693689.
11. Cines, D.B., Bussel, J.B., Liebman, H.A., Luning Prak, E.T. (2009). The ITP syndrome:
12. pathogenic and clinical diversity. *Blood*, 113(26), 6511-21. doi: 10.1182/ blood-2009-01-129155.
13. Cindy Neunert, Wendy Lim, Mark Crowther, Alan Cohen, Lawrence Solberg Jr and
14. Mark Crowther. (2011) The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 117:4190-4207; doi: 10.1182/blood-2010-08-302984
15. Adam Cuker and Cindy E. Neunert (2016) How I treat refractory immune

16. thrombocytopenia *Blood* 128:1547-1554; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-03-603365>
17. Nugent, D., McMillan, R., Nichol, J. L. and Slichter, S. J. (2009), Pathogenesis of chronic
18. immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*, 146: 585–596. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07717.x
19. Michele P. Lambert and Terry B. Gernsheimer (2017) Clinical updates in adult immune
20. thrombocytopenia (ITP) *Blood* 2017 :blood-2017-03-754119; doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2017-03-754119>
21. Akhtari, M., Curtis, B., Waller, E.K. (2009). Autoimmune neutropenia in adults *Autoimmunity Reviews*, 9, 62-66. PMID:19293004 DOI: 10.1016/j.autrev.2009.03.006
22. Farruggia, P., Duvour, C. (2015). Diagnosis and management of primary autoimmune
23. neutropenia in children: insight for clinicians. *Therapeutic Advances in Hematology*, 6, 15-24. doi: 10.1177/2040620714556642

Unidad 2

Autoinmunidad en el sistema hemostático

La hemostasia es el proceso que mantiene la integridad del sistema circulatorio después de un daño vascular, por el que se activan mecanismos para la reparación que se dividen en hemostasia primaria y secundaria. La hemostasia primaria se caracteriza por el reclutamiento y activación de la plaquetas formándose el tapón plaquetario como resultado de la interacción entre la plaqueta y el colágeno por las proteínas adhesivas mediante GPIIb/IX y el factor de von Willebrand; esto se realiza en tres fases: adhesión, activación y secreción; en las cuales, la plaqueta libera sustancias activas almacenadas (Adenosina trifosfato, factor plaquetario 4, calcio, serotonina, tromboxano A₂, factor V, Fibrinógeno), la mayoría de estas estimulan la aceleración a la formación del coágulo. Mientras que la secundaria se caracteriza por la formación de fibrina que se divide en tres fases que son: iniciación, amplificación y propagación, en la primera de ellas tenemos que el factor tisular que lo puede producir tanto monocitos como las células endoteliales en procesos inflamatorios, interactúa con el factor VII que puede ser activado por IXa, Xa, XIIa de allí se produce una cascada de activación que compromete diversos factores como VIIA, X, IX hasta activar al factor VIII para seguir la fase de amplificación, donde más plaquetas son reclutadas y proporcionan trombina parcialmente activada, Xa, fosfolípidos necesarios para la propagación, en esta fase se inicia la unión Xa con el complejo protrombinasa que transforma protrombina a trombina con la formación subsecuente de fibrina y formación del coágulo.

Existe un mecanismo que ayuda eliminar el coágulo denominado fibrinólisis que previene el inicio patológico exagerado de la coagulación, existe también un mecanismo modulador llamado anticoagulación que mantiene el equilibrio formado por antitrombina (que actúa inhibiendo los factores IX, X, XI, XII), el inhibidor de vía del factor tisular

que bloquee la unión del factor VIIa y el factor tisular. La Proteína C y S inactiva a los cofactores V y VIII. Adicionalmente el sistema Fibrinolítico también es regulado por las alfa-1 antiplasmina y por los Inhibidores de los Activadores del Plasminógeno (PAI).

El sistema hemostático puede ser alterado, por deficiencias congénitas (Hemofilias) o por deficiencias adquiridas de uno o de varios factores (hepatopatías, dicumarínicos y coagulación intravascular diseminada), las cuales tienen como expresión clínica grados variables de manifestaciones hemorrágicas, muchas evidenciadas por alteraciones en las pruebas de coagulación: Tiempo de Protrombina (TP), que evalúa la vía extrínseca, Tiempo de Tromboplastina (TPT) evaluando la vía intrínseca y final, Tiempo de Trombina (TT) que evalúa la generación de trombina), así como alteraciones en el recuento de plaquetas. Por otro lado de manera adquirida este sistema hemostático puede ser alterado mediante la presencia de anticuerpos de interferencia expresando prolongaciones de los tiempos de coagulación como el Tiempo de Protrombina (inhibidor del Factor VII, entidad muy rara) o bien prolongando el TPT (anticoagulante lúpico o inhibidor del Factor VIII, también conocida como Hemofilia Adquirida). Los componentes en estas vías pueden actuar como epítopes y ser objetivo de autoanticuerpos capaces de neutralizar la función del algún factor específico de la coagulación. La clínica en presencia de anticuerpos adquiridos dirigidos contra las diferentes proteínas de la coagulación difieren en su expresión clínica, por un lado los anticuerpos anticoagulante lúpico, así también como todos los anticuerpos antifosfolípidicos habitualmente generan trombosis, mientras que los inhibidores del factor VIII evidencian sangrados profundos.

En este capítulo revisaremos los diferentes inhibidores de la coagulación y al final en extenso nos dedicaremos a describir los diferentes aspectos del síndrome antifosfolípido.

Inhibidores de la proteínas de la coagulación

Los inhibidores específicos de factores son un subgrupo de anticuerpos que interfieren con la función de los factores de coagulación. Los inhibidores adquiridos de la coagulación son, en la mayoría de los casos, defectos raros e infrecuentes (1-3). Se asocian a diferentes manifestaciones clínicas y pueden causar morbi-mortalidad significativa, de allí la importancia de su rápida detección e identificación, a fin de implementar el tratamiento adecuado sin demora. Hay efectos inhibitorios que afectan específicamente a un factor de la coagulación, bloqueando su función o efectos de interferencia que pueden manifestarse en una o varias de las etapas o vías de la coagulación. Pueden ser mediados por anticuerpos o debidos a presencia de otras sustancias (heparina/heparinoides, inmunoglobulinas, PDF/pdf, PIVKAS, moléculas anómalas, etc.). Los ejemplos más significativos, dada su prevalencia, son los inhibidores a-FVIII (inhibidores específicos) y el inhibidor lúpico (inhibidores de interferencia). Los inhibidores de los factores de la coagulación pueden ser alo-anticuerpos, que se desarrollan en pacientes deficientes en respuesta a la terapia de reemplazo y complican la terapéutica o auto-anticuerpos, en individuos sin manifestaciones o alteraciones de la coagulación, que presentan imprevisiblemente sangrados de diferente severidad, los cuales pueden o no estar asociados con patología subyacente o drogas (4-6). Hay otros anticuerpos que reconocen epítopes no funcionales y no inhiben su función, aunque pueden afectar su vida media (6). Los inhibidores de interferencia son inmunoglobulinas u otras sustancias que por diversos mecanismos “interfieren” en el proceso de la coagulación *in vitro* (7) y se asocian a diferentes situaciones clínicas. Se pueden detectar en individuos asintomáticos, también pueden dar manifestaciones hemorrágicas o ser factor de riesgo de trombosis y/o complicaciones obstétricas.

Inhibidor del Factor VIII

El anticuerpo contra el FVIII puede ser de carácter inhibitorio, ya que neutraliza la actividad del FVIII, o no inhibitorio, es decir, no neutralizante, que puede incrementar la depuración del FVIII. Los anticuerpos inhibitorios se titulan por Bethesda o Nijmegen, y los no inhibitorios se titulan por ELISA. El inhibidor de factor VIII (FVIII) es una inmunoglobulina (IgG) que reconoce epítopes funcionales en la molécula de FVIII, inhibiendo de este modo la funcionalidad de la proteína. Los anticuerpos sin actividad de inhibidor también pueden disminuir la respuesta de los concentrados de FVIII como resultado de un aumento de la tasa de depuración del complejo antígeno-anticuerpo. Por lo tanto, encontrar una farmacocinética anormal en el factor VIII infundido no siempre es debido a la presencia de inhibidores funcionales. El inhibidor de FVIII puede ser caracterizado como de tipo I o de tipo II, de acuerdo a su cinética de acción. El inhibidor de tipo I es un aloanticuerpo de inhibición completa que puede aparecer en hemofílicos tratados con FVIII, y el tipo II es un autoanticuerpo de inhibición parcial con actividad residual de FVIII, que reacciona contra el FVIII endógeno. La incidencia de aparición de inhibidores en pacientes con hemofilia A congénita es de 25-30% en hemofilia A severa, afectados por los genotipos que carecen por completo de FVIII, y de 1-7% en pacientes con hemofilia A leve o moderada. En pacientes con hemofilia A severa el desarrollo de inhibidor se debe a la respuesta inmune contra la terapia de reemplazo. En pacientes con hemofilia A no severa (leve o moderada) la presencia de un inhibidor es una complicación grave, y debe sospecharse ante un patrón de sangrado similar al de hemofilia A severa, y en algunos casos la clínica se asemeja a la observada en hemofilia A adquirida. En hemofilia A leve el inhibidor puede ser tanto de tipo I como de tipo II, aunque éste último es el más frecuente. Se caracterizan por ser inhibidores de alto título y por ser más frecuentes en la segunda y tercer década de la vida.

Existe otro trastorno hemorrágico, conocido como hemofilia A adquirida, o también denominado Inhibidor Adquirido del Factor VIII, que surge por la aparición de autoanticuerpos contra el FVIII. Su incidencia es de 1.5 casos cada millón de habitantes por año, pero entre los 65 y 85 años llega a ser de 9 casos por millón de habitantes, y en los mayores de 85 años, 15 por millón. Teniendo en cuenta las dificultades asociadas con el tratamiento en pacientes con inhibidores de FVIII, la predicción, prevención, y la detección temprana de inhibidores en los pacientes hemofílicos se ha convertido en una importante prioridad de gestión. Se requieren exámenes regulares con un ensayo de inhibidor de FVIII sensible y específico.

La Hemofilia A adquirida suele estar relacionada con trastornos subyacentes como enfermedades autoinmunes, neoplasias o embarazo y es la entidad más frecuente de los desórdenes autoinmunes contra factores de la coagulación. Los autoanticuerpos anti Factor VIII usualmente pertenecen a las subclases IgG1 e IgG4 y puede ser de tipo 1, cuando neutralizan por completo al factor VIII, o de tipo 2, cuando lo inactivan parcialmente, siendo estos últimos habitualmente hallados en personas con hemofilia A adquirida.

Inhibidores adquiridos del Factor IX

Personas con deficiencia del factor IX, llamada hemofilia B, son más susceptibles de desarrollar reacciones anafilácticas cuando son sometidas a terapias de reemplazo del factor IX. La hemofilia B adquirida es una entidad extremadamente rara que ocurre frecuentemente en asociación a desórdenes autoinmunes y suele estar mediada por anticuerpos IgG1 o IgG4.

Anticuerpos anti-Fibrinógeno

Los autoanticuerpos anti fibrinógeno son también extremadamente raros y habitualmente asociados a sangrado, aunque se han descrito casos sin manifestaciones clínicas. Al igual que en los casos anteriores suelen presentarse en

el embarazo y postparto habiéndose encontrado autoanticuerpos anti fibrinógeno especialmente en mujeres con complicaciones de la gestación.

Anticuerpos anti- Protrombina

El síndrome de anticoagulante lúpico con hipoprotrombinemia es una rara enfermedad en la que se desarrollan autoanticuerpos anti protrombina no neutralizantes que generalmente no causan daño, pero el rápido aclaramiento de los complejos antígeno anticuerpo por parte del sistema reticuloendotelial puede ocasionar hemorragias menores como epistaxis o equimosis y hemorragias mayores como hematuria.

Inhibidores anti-Factor V

La mayoría de las veces los autoanticuerpos anti factor V aparecen después de la exposición a la trombina bovina usada durante intervenciones quirúrgicas, en otras ocasiones se desarrollan por la presencia de otros trastornos relacionados como desórdenes autoinmunes, cánceres o gamapatías monoclonales.

Inhibidores anti-Factor VII

Es muy rara la presencia de autoanticuerpos anti factor VII y están asociados a la presencia de neoplasias, enfermedades autoinmunes y ocasionan hemorragias graves.

Inhibidores anti-Factor XII

Con frecuencia se ha reportado la presencia de autoanticuerpos anti factor XII en personas con lupus y se asocia a estados trombóticos y abortos.

Inhibidores anti-Factor XIII

La deficiencia del factor XIII adquirida es una condición rara que ha sido reportada con mayor frecuencia en ancianos.

Anticuerpos anti-Factor de von Willebrand (FvW)

La enfermedad de von Willebrand adquirida (EvWA) puede presentarse a cualquier edad, pero habitualmente se inicia en adultos mayores. Es un trastorno hemorrágico que puede ser causado por autoanticuerpos, absorción del factor por células tumorales y pérdida mecánica o proteolítica por lo que ha sido asociado a trastornos autoinmunes, neoplasias y más recientemente a pacientes con cardiopatías.

Fisiopatología

La liberación del factor desde los megacariocitos puede verse afectada en personas con hipotiroidismo en quienes la actividad y la concentración del factor están disminuidas a la vez que se observa resistencia a la desmopresina. La presencia de autoanticuerpos anti-factor de von Willebrand provocan la pérdida de la actividad y la concentración del factor por aclaramiento rápido de los inmuno-complejos formados disminuyendo además la sobrevivencia del factor VIII. Algunas células tumorales pueden aumentar el aclaramiento del factor mediante la absorción del mismo, mecanismo observado en neoplasias linfoproliferativas. La activación plaquetaria, presente también por aumento de las fuerzas de cizallamiento en la estenosis aórtica, puede provocar pérdida proteolítica del factor por activación de ADAMTS13, una desintegrina y metaloproteinasa que escinde el factor de von Willebrand.

Tabla 1. Mecanismos fisiopatológicos del EvWA y trastornos asociados

Mecanismo	Trastornos asociados
Disminución de síntesis del factor	- Hipotiroidismo
Presencia de autoanticuerpos	- Enfermedades linfoproliferativas (GMB, MM, LNH) - Neoplasias no hematológicas (AG) - Enfermedades autoinmunes (LES, ETC)
Absorción por células malignas	- Enfermedades linfoproliferativas (MM, MW, LNH, LCP) - Enfermedades mieloproliferativas (TE, PV, LMC) - Neoplasias no hematológicas (carcinoma de glándula suprarrenal)
Proteólisis mediada por células o drogas	- Enfermedades mieloproliferativas (TE, PV, LMC) - Cardiopatías (valvulopatías, endocarditis) - Uremia - Ciprofloxacina

GMB, Gammapatía monoclonal benigna; MM, Mieloma múltiple; LNH, Linfoma no Hodgkin; AG, Adenocarcinoma gástrico; LES, Lupus eritematoso sistémico; ETC, Enfermedades del tejido conectivo; MW, Macroglobulinemia de Waldenström; LCP, Leucemia de células pilosas; TE, Trombocitemia esencial; PV, Policitemia vera; LMC, Leucemia mieloide crónica

Diagnóstico

La ausencia de historial familiar de enfermedad von Willebrand y el desarrollo de sangrado en edades adultas o mayores son dos características que ayudan a diferenciar entre la enfermedad de von Willebrand adquirida y hereditaria. Las pruebas globales como tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPa), tiempo de sangría y análisis de función plaquetaria son poco útiles debido a que son poco específicas para EvWA, sus valores pueden encontrarse normales o en el caso de TTPa no se prolongará hasta que el FVIII se encuentre por debajo del 25%.

El análisis multimérico del FvW es muy sensible para detectar anomalías de dicho factor y distinguir entre la enfermedad adquirida y congénita pero su uso está limitado a laboratorios especializados. La medición de los niveles del

propéptido FvW es inespecífica, pero útil para cuantificar el aclaramiento del FvW. Estudios de mezcla pueden ser realizados para distinguir entre deficiencias e inhibidores de los factores, los autoanticuerpos no neutralizantes anti FvW pueden ser detectados mediante ELISA.

Tratamiento

Tabla 2. Agentes terapéuticos

Agente	Dosis
Desmopresina	0.3 ug/kg en 100 ml de NaCl 0.9% infusión IV; 30 min, 1-2 por día
Concentrado de FvW	30-100 U/kg IV
Factor VIIa recombinante	90 ug/kg IV cada 2-4 h
Inmunoglobulinas intravenosas	1 g/kg IV por 2 días
Antifibrinolíticos (a. tranexámico)	20-25 mg/kg VO o IV cada 8-12 h
Plasmaféresis	Albúminas deben ser reemplazadas con plasma fresco congelado

Síndrome antifosfolípidicos (SAF)

Es un trastorno autoinmune adquirido manifestado clínicamente por procesos trombóticos (trombosis venosa profunda venosa o arterial) y abortos a repetición asociado a la presencia de anticuerpos antifosfolípidicos de títulos moderados o altos de anticuerpos anticardiolipina (aCL), antifosfatidilserina o sus proteínas asociadas, anti beta-2 glicoproteína I (B2 GPI), antitrombina, anti-anexina V, antifosfatidiletanolamina, y ciertos casos acompañado de trombocitopenia.

Se han utilizado varios sinónimos como: síndrome anticardiolipina, síndrome antifosfolípidicos / proteína, síndrome cofactor antifosfolípidicos, síndrome Hughes, síndrome de anticuerpo antifosfolípidicos y en Francia se denomina

síndrome Soulier-Boffa. Lamentablemente, algunos términos pueden ser confusos. Por ejemplo, el síndrome del anticoagulante lúpico (AL) puede ser impreciso, en primer lugar, porque los pacientes con SAF no necesariamente tienen lupus eritematoso sistémico (LES) y, segundo, porque aunque el anticoagulante lúpico tienen un efecto anticoagulante in vitro, el síndrome AL se manifiesta clínicamente con trombosis en lugar de complicaciones hemorrágicas. En un intento por evitar una mayor confusión, el SAF es actualmente el término preferido para el síndrome clínico y así lo denominaremos en este capítulo.

Algunos pacientes con SAF no tienen evidencia de ninguna enfermedad asociada definible, mientras que en otros pacientes, la SAF ocurre en asociación con LES u otro trastorno reumático o autoinmune. Tradicionalmente, éstos han sido referidos como SAF primario o secundario, respectivamente. Actualmente, sin embargo, la terminología preferida es SAF con o sin enfermedad reumática asociada. Aunque los anticuerpos antifosfolípidos (aPL) están clínicamente vinculados a la SAF, no están claros si están implicados en la patogénesis o son un epifenómeno.

Epidemiología

La frecuencia real de SAF en la población general es desconocida. Se sabe que entre el 1 al 5% de individuos sanos tienen anticuerpos aPL. Se estima que la incidencia de SAF es de aproximadamente 5 casos por 100.000 personas al año, y la prevalencia es de aproximadamente 40-50 casos por cada 100.000 personas. Se ha documentado un predominio femenino, particularmente para APS secundaria. Esto es paralelo a la asociación de SAF con LES y otras enfermedades del tejido conectivo, que también tienen un predominio femenino.

Los anticuerpos aCL tienden a ser encontrados con mayor frecuencia en personas mayores; por lo tanto, los resultados del título positivo deben ser interpretados con precaución en esta población. Los anticuerpos aPL se encuentran en apro-

ximadamente 30-40% de los pacientes con LES, pero sólo alrededor del 10% tienen SAF. Aproximadamente la mitad de los casos de SAF no están asociados con otra enfermedad reumática. En un estudio de 100 pacientes con trombosis venosa confirmada y sin antecedentes de LES, se encontraron anticuerpos aCL en el 24% y AF en el 4%. Los aPL son positivos en aproximadamente el 13% de los pacientes con ictus, el 11% con infarto de miocardio, el 9,5% de los pacientes con trombosis venosa profunda y el 6% de los pacientes con morbilidad durante el embarazo.

El SAF puede contribuir a una mayor frecuencia de accidente cerebrovascular (ACV) o Infarto de Miocardio (IM), especialmente en los individuos más jóvenes. Los accidentes cerebrovasculares pueden desarrollarse de forma secundaria a la trombosis o embolización in situ que se origina en las lesiones valvulares de la endocarditis de Libman-Sacks (estéril), que puede observarse en pacientes con SAF. La enfermedad valvular cardíaca puede ser lo suficientemente severa como para requerir el reemplazo valvular. La Embolia pulmonar recurrente o trombosis pueden conducir a una hipertensión pulmonar potencialmente mortal.

El SAF catastrófico (SAFC) es una manifestación rara, grave y a menudo fatal (tasa de mortalidad de aproximadamente el 50%) caracterizada por infartos multi-orgánicos durante un período de días a semanas.

La pérdida fetal espontánea tardía (segundo o tercer trimestre) es frecuente; sin embargo, puede ocurrir en cualquier momento durante el embarazo. También es posible una pérdida fetal precoz recurrente (<10 semanas de gestación).

Fisiopatología

En el SAF, la regulación homeostática de la coagulación sanguínea está alterada; sin embargo, los mecanismos de trombosis aún no están definidos. Una hipótesis postula un defecto en la apoptosis celular, que expone fosfolípidos de membrana a la unión de varias proteínas plasmáticas, como

la beta-2 glicoproteína I. Una vez unido, se forma un complejo de fosfolípido-proteína y se descubre un neo epítipo, que posteriormente se convierte en el blanco de autoanticuerpos. Evidencia reciente sugiere que la beta-2 glicoproteína I oxidada es capaz de unirse a las células dendríticas y activarlas de una manera similar a la activación desencadenada por el receptor Toll-like 4 (TLR-4), que podría amplificar la producción de autoanticuerpos. Otros mecanismos propuestos para el efecto hipercoagulable de los anticuerpos aPL, que pueden o no depender de la beta-2 glicoproteína I, incluyen los siguientes:

- Producción de anticuerpos contra factores de coagulación, incluyendo protrombina, proteína C, proteína S y anexinas
- Activación de plaquetas para mejorar la adherencia endotelial
- La activación del endotelio vascular, que, a su vez, facilita la unión de plaquetas y monocitos
- La reacción de anticuerpos a la lipoproteína de baja densidad oxidada, predisponiendo así a la aterosclerosis y al infarto de miocardio (IM)

La activación del complemento se ha reconocido cada vez más como un posible papel importante en la patogénesis de la APS. La evidencia emergente de los modelos murinos sugiere que la activación del complemento mediada por APL puede ser un evento primario en la pérdida del embarazo.

Clínicamente, la serie de eventos que conduce a la hipercoagulabilidad y la trombosis recurrente puede afectar virtualmente cualquier sistema de órganos, incluyendo los siguientes:

- Sistema venoso periférico (trombosis venosa profunda [TVP])
- Sistema nervioso central (accidente cerebrovascular, trombosis del seno, convulsiones, corea, síndrome de vasoconstricción cerebral reversible)

- Sistema nervioso periférico (neuropatía periférica incluyendo síndrome de Guillain-Barré)
- Hematológico (trombocitopenia, anemia hemolítica)
- Obstetricia (pérdida del embarazo, eclampsia)
- Pulmonar (embolia pulmonar [PE], hipertensión pulmonar)
- Dermatológico (livedo reticularis, púrpura, infartos / ulceración)
- Cardíaco (valvulopatía de Libman-Sacks, MI, disfunción diastólica)
- Ocular (amaurosis, trombosis retiniana)
- Adrenal (infarto / hemorragia)
- Musculoesquelético (necrosis avascular del hueso)
- • Renal (microangiopatía trombótica)

El riñón es un órgano blanco importante en SAF. La nefropatía en SAF se caracteriza por lesiones vaso-occlusivas de vasos pequeños asociadas con hiperplasia fibrosa de la íntima de las arterias interlobulares, trombosis recanalizantes en arterias y arteriolas y atrofia focal.

Se ha propuesto una teoría de “dos impactos” en la que un segundo factor de riesgo (edad, hipertensión, diabetes, obesidad, tabaquismo, embarazo, cirugía, otro estado genético hipercoagulable) incite a los efectos trombóticos de aPL.

Etiología

Como anotamos antes el SAF es un trastorno autoinmune de causa desconocida. La búsqueda de posibles desencadenantes ha descubierto una amplia gama de enfermedades autoinmunes o reumáticas asociadas, infecciones y fármacos que están asociados con los anticuerpos AL o aCL. Estas asociaciones pueden proporcionar en última instancia una pista a la etiología de APS. Un porcentaje considerable de personas con ciertas enfermedades autoinmunes o reumáticas también tienen anticuerpos aPL.

Las enfermedades autoinmunes o reumáticas comunes y el porcentaje de pacientes afectados con anticuerpos aPL son los siguientes (observe que estos representan porcentajes de pacientes con anticuerpos aPL, pero no del síndrome clínico SAF):

SLE - 25-50%, Síndrome de Sjögren - 42%, Artritis reumatoidea - 33%, Púrpura trombocitopénica autoinmune - 30%, Anemia hemolítica autoinmune - Desconocido, Artritis psoriásica - 28%, Esclerosis sistémica - 25%, Enfermedad mixta del tejido conjuntivo - 22%, Polimialgia reumática o arteritis de células gigantes - 20%, Síndrome de Behçet - 20%, Infecciones como: Sífilis, Infección por hepatitis C, Infección por el VIH, Infección por virus linfotrópico de células T humanas tipo 1, Malaria, Septicemia bacteriana, Drogas como: agentes cardiacos - Procainamida, quinidina, propranolol, hidralazina; Neurolépticos o psiquiátricos - Fenitoína, clorpromazina y otros - Interferón alfa, quinina, amoxicilina, Predisposición genética, Asociación familiar: Los familiares de personas con APS conocidos tienen más probabilidades de tener anticuerpos aPL. Un estudio mostró una frecuencia del 33%. Asociaciones con el HLA: se ha encontrado una asociación entre el anticuerpo aCL y grupos de individuos que portan ciertos genes HLA, incluyendo DRw53, DR7 (en su mayoría de origen hispano) y DR4 (en su mayoría blancos).

Presentación clínica.

APS se asocia con la aparición de estados trombóticos de tipo microangiopático, su patología dependerá su naturaleza y el lugar de los vasos afectados se puede determinar si es de carácter crónico o agudo y los órganos que afecte (piel, pulmones, corazón, cerebro, riñones). Se recomienda Resonancia Nuclear Magnética cerebral para descartar infartos sin sintomatología y un eco-cardiograma para detectar Valvulopatías.

Se puede presentar:

- Tromboembolia venosa (De carácter idiopático con enfermedad autoinmune o sin ella)
- Trombosis arterial (especialmente en jóvenes sin factores de riesgo o historia aterosclerosis)
- Accidente cerebro vascular sin explicación o asociado a enfermedad autoinmune
- Mujer con pérdidas fetales recurrentes o tardías (segundo o tercer trimestre)

Otras presentaciones:

Cutáneo: Livedo reticularis se presenta en 25 % persistente e irreversible, violáceo, reticular o moteada se localiza el patrón en la piel de tronco, brazos o piernas, consistente en círculos intactos normales (el livedo reticularis) o irregular o de patrón quebrado (el livedo racemosa)

Neurológico : Los desórdenes son primario atribuible para los acontecimientos trombóticos, pero otro mecanismos han estado propuestos, como la posibilidad De SAF para directamente a tejidos finos nerviosos, así interferir con sus funciones se presenta con el crónico dolor de cabeza migraña, epilepsia, corea, disturbios visuales, mielopatía, y la disfunción cognitiva

Renal: es un órgano blanco importante en APS. La nefropatía en APS se caracteriza por lesiones vaso-oclusivas de vasos pequeños asociadas con hiperplasia fibrosa de la íntima de arterias interlobulares, trombosis recanalizantes en arterias y arteriolas y atrofia focal

Diagnóstico diferencial

Problemas a considerar en el diagnóstico diferencial son los siguientes:

Otros estado de Hipercoagulabilidad: Malignidad, uso de anticonceptivos orales y terapia de reemplazo hormonal, homocistinemia, deficiencia de antitrombina III, deficien-

cia de proteína C o S, mutación del factor V Leiden, mutación de protrombina A 20210, anticuerpos antiprotrombina.

- Enfermedad vascular aterosclerótica, incluyendo el síndrome de múltiples embolias de colesterol
- Vasculitis necrotizante sistémica
- Coagulación intravascular diseminada
- Endocarditis infecciosa
- Púrpura Trombocitopénica Trombótica (TTP)

Diagnóstico

Se considera que el SAF está presente si al menos uno de los criterios clínicos y uno de los criterios de laboratorio que se indican en la Tabla 1 se cumplen.

Tabla 3. Criterios diagnóstico de SAF

Criterios clínicos

1. Trombosis vascular

Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de pequeños vasos en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe ser confirmada por criterios objetivos validados (hallazgos inequívocos de los estudios de imagen apropiados o histopatología). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.

2. Morbilidad en el embarazo

(a) Una o más muertes inexplicadas de un feto morfológicamente normal durante o después de la décima semana de gestación, con morfolología fetal normal documentada por ultrasonografía o por examen directo del feto, o

(b) Uno o más nacimientos prematuros de un neonato morfológicamente normal en o antes de las 34 semanas de gestación debido a eclampsia o la preeclampsia o insuficiencia placentaria, o

(c) Tres o más abortos involuntarios, consecutivos, espontáneos antes de las 10 semanas de gestación, con anomalías maternas anatómicas u hormonales y excluidas las causas cromosómicas paternas y maternas.

Criterios de laboratorio

Todos los criterios de laboratorio deben estar presentes en 2 o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia.

- Presencia de anticoagulante lúpico en el plasma
- Presencia de niveles moderados a altos de anticardiolipina (aCL) (IgG o IgM) en suero o plasma (> 40 unidades de fosfolípidos IgG/GPL) o unidades de fosfolípidos IgM (MPL) / mL o > 99 percentil), medido por un ELISA estandarizado
- Presencia de anticuerpos anti-beta-2 glicoproteína I (IgG o IgM) en suero o plasma (en título > 99 percentil), medido por un ELISA estandarizado, según los procedimientos recomendados.

Fuente: Criterios de clasificación revisados para SAF. Obtenida de The Sydney Classification Criteria for Definite Antiphospholipid Syndrome 2006. Revisado 2011.

Estudios de imagen

Los estudios de imagen nos ayudan a identificar eventos de trombosis. La tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RNM) para diagnosticar afectación cerebral, embolia pulmonar, entre otras. Se recomienda estudios de ultrasonido Doppler para la detección de TVP. En el ecocardiograma se puede observar espesamiento valvular asintomático, vegetación o insuficiencia valvular; insuficiencia aórtica o mitral es el defecto valvular más común en personas con endocarditis de Libman-Sacks.

Hallazgos Histológicos

Los estudios histológicos de la piel u otros tejidos implicados revelan una trombosis suave no inflamatoria sin signos de inflamación perivascular o vasculitis leucocitoclástica. Del mismo modo, las muestras de biopsia de los riñones afectados demuestran microtrombos pequeños arteriales.

Tratamiento

Los regímenes de tratamiento para SAF deben individualizarse según el estado clínico actual del paciente y la historia de eventos trombóticos. Las personas asintomáticas en las que los resultados de las pruebas de sangre son positivos no requieren tratamiento específico.

Terapia profiláctica

En pacientes no afectados de síndrome antifosfolípido pero con anticuerpos antifosfolípido es necesaria la profilaxis durante la cirugía o la hospitalización, así como el manejo de cualquier enfermedad autoinmune asociada.

La dosis baja de aspirina se utiliza ampliamente; sin embargo, la eficacia de la dosis baja de aspirina como prevención primaria para la SAF sigue sin probarse. Clopidogrel se ha informado anecdóticamente que es útil en personas con SAF y puede ser útil en pacientes alérgicos a la aspirina.

En pacientes con LES, considere el uso de hidroxiquina, que puede tener propiedades antitrombóticas intrínsecas. Se recomienda el uso de estatinas, especialmente en pacientes con hiperlipidemia.

Tratamiento de la trombosis

Se indica anticoagulación completa con heparina intravenosa o subcutánea seguida de tratamiento con warfarina. Sobre la base de la evidencia más reciente, un objetivo razonable para el índice normalizado internacional (INR) es 2,0-3,0 para la trombosis venosa y 3,0 para la trombosis arterial. Los pacientes con eventos tromboticos recurrentes pueden requerir un INR de 3,0-4,0. Para casos severos o refractarios, puede usarse una combinación de warfarina y aspirina. El tratamiento de eventos tromboticos significativos en pacientes con APS generalmente es de por vida.

No existen datos sobre nuevos anticoagulantes orales (es decir, inhibidores directos de la trombina e inhibidores del factor Xa) en pacientes con SAF. Actualmente, estos agentes pueden considerarse en pacientes que son intolerantes a la warfarina / alérgicos o tienen un control anticoagulante deficiente. Rituximab puede ser considerado para la trombosis recurrente a pesar de anticoagulación adecuada.

Consideraciones obstétricas

Las mujeres con SAF que tengan antecedentes de trombosis en embarazos previos reciban anticoagulación profiláctica durante el embarazo y durante 6 semanas postparto. En cambio, para las mujeres con SAF que no tienen antecedentes de trombosis, las directrices sugieren que la vigilancia clínica o el uso profiláctico de heparina antes del parto, junto con 6 semanas de anticoagulación postparto.

La profilaxis durante el embarazo se proporciona con heparina subcutánea (preferiblemente heparina de bajo peso molecular) y dosis bajas de aspirina. La terapia se retiene en el momento del parto y se reinicia después del parto, continuando durante 6-12 semanas, o a largo plazo en pacientes con antecedentes de trombosis.

La warfarina está contraindicada durante el embarazo. Las mujeres que amamantan pueden usar heparina y warfarina. Los corticosteroides no han demostrado ser eficaces para las personas con SAF primaria, y se ha demostrado que aumentan la morbilidad materna y las tasas de prematuridad fetal.

Los pacientes que requieren administración de heparina durante el embarazo deben recibir suplementos de calcio y vitamina D para ayudar a evitar la osteoporosis inducida por heparina.

SAF catastrófico

El tratamiento de los pacientes con SAF catastrófica (SAFC) consiste en la atención a trastornos asociados (por ejemplo, infección, LES) y anticoagulación completa, además se utiliza el intercambio de plasma y corticoesteroides. En pacientes con LES se puede considerar la ciclofosfamida.

Complicaciones

La discapacidad funcional permanente o la muerte pueden ocurrir a una edad relativamente temprana. Las complicaciones pueden incluir lo siguiente: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, hipertensión pulmonar e insuficiencia renal.

Pronóstico

La mayoría de las personas con síndrome SAF pueden llevar una vida normal y saludable, con la medicación adecuada y modificaciones de estilo de vida. Sin embargo, hay subgrupos de pacientes que continúan teniendo eventos trombóticos a pesar de las terapias agresivas. En estos pacientes y en pacientes con SAF, el curso de la enfermedad puede ser devastador, a menudo llevando a una morbilidad significativa o muerte temprana.

Referencia bibliográfica

1. Lucía Remotti, Silvia Haydée Grossoła, Marcelo Francisco Ingratti, María Paula Vera Morandini, Adriana Inés Woods, Analía Sánchez-Luceros, Susana Sara Meschengieser, María Ángela Lazzari, Alicia Noemí Blanco, Inhibidores adquiridos de la coagulación: enfoque diagnóstico y casos especiales Acquired inhibitors of blood coagulation: diagnostic perspective and especial cases. *Acta Bioquím Clín Latinoame*; 2009; 50 (2): 291-301. ISSN 0325-2957
2. Arias, M. (2016) Actualización en diagnóstico inhibidor de factor VIII. Update on diagnostic of factor VIII inhibitor. *HEMATOLOGÍA Volumen 20 Número Extraordinario XII Congreso del Grupo CAHT*: Septiembre 2019; 174-1
3. Franchini, M., & Lippi, G. Acquired von Willebrand syndrome: an update. *American journal of hematology*, 2007;82(5), 368-375. DOI: 10.1002/ajh.20830
4. Sara Taveras Alam, Karenza Alexis, Ashwin Sridharan, Marianna
5. Strakhan, Tarek Elrafei, Richard J. Gralla, and Louis J. Reed. *Case Reports in Hematology Volume 2014*; 1-7 <http://dx.doi.org/10.1155/2014/208597>
6. Andrzej Mital Acquired von Willebrand Syndrome. *Adv Clin Exp Med* 2016; 25, 6,1337-1344 DOI: 10.17219/acem/64942
7. Andreoli L, Chighizola CB, Banzato A, Pons-Estel GJ, Ramire de Jesus G, Erkan D. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013;65(11):1869-73.
8. Giannakopoulos B; Krilis SA The pathogenesis of the antiphospholipid 155 Syndrome. *N Engl J Med*; 2013; 368(11):1033-44 (ISSN: 1533-4406)
9. Gomez-Puerta JA; Cervera R Diagnosis and classification of the antiphospholipid syndrome. *J Autoimmun.* 2014; 48-49:20-5 (ISSN:1095-9157)

10. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies: task force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmun Rev*. 2014 Jun. 13(6):685-96.
11. Cervera R Antiphospholipid síndrome. 2017; *Thromb Res*; 151: 151
12. *Suppl 1:S43-S47(ISSN: 1879-2472)*
13. Carmi O, Berla M, Shoenfeld Y, Levy Y. Diagnosis and management of a. Catastrophic antiphospholipid syndrome. *Expert Rev Hematol*. 2017 Apr. 10 (4):365-374.

Temas selectos en la inmunología actual

Edición digital 2017 - 2018.

www.utmachala.edu.ec

Redes

Redes es la materialización del diálogo académico y propositivo entre investigadores de la UTMACH y de otras universidades iberoamericanas, que busca ofrecer respuestas glocalizadas a los requerimientos sociales y científicos. Los diversos textos de esta colección, tienen un espíritu crítico, constructivo y colaborativo. Ellos plasman alternativas novedosas para resignificar la pertinencia de nuestra investigación. Desde las ciencias experimentales hasta las artes y humanidades, Redes sintetiza policromías conceptuales que nos recuerdan, de forma empeñosa, la complejidad de los objetos construidos y la creatividad de sus autores para tratar temas de acalorada actualidad y de demanda creciente; por ello, cada interrogante y respuesta que se encierra en estas líneas, forman una trama que, sin lugar a dudas, inervará su sistema cognitivo, convirtiéndolo en un nodo de esta urdimbre de saberes.



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE MACHALA
Editorial UTMACH
Km. 5 1/2 Vía Machala Pasaje

www.investigacion.utmachala.edu.ec / www.utmachala.edu.ec

ISBN: 978-9942-24-121-4

