

MÉXICO
GOBIERNO DE LA REPÚBLICA



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

SEDENA
SECRETARÍA DE
LA DEFENSA NACIONAL

SEMAR
SECRETARÍA DE MARINA

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA **GPC**

ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS COOMBS NEGATIVO

EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

CATÁLOGO MAESTRO DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA: IMSS-750-15

CSG
CONSEJO DE SALUBRIDAD
GENERAL



ISSSTE
INSTITUTO DE SEGURIDAD
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DIF
Nacional



Avenida Paseo de la Reforma 450, piso 13,
Colonia Juárez, Delegación Cuauhtémoc, C. P. 06600, México D. F.
www.cenetec.salud.gob.mx

Publicado por CENETEC

© Copyright **Instituto Mexicano del Seguro Social**, "Derechos Reservados". Ley Federal de Derecho de Autor

Editor General

Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud

Esta guía de práctica clínica fue elaborada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. El personal de salud que participó en su integración han hecho un esfuerzo por asegurarse de que la información aquí contenida sea completa y actual; por lo que asumen la responsabilidad editorial por el contenido de esta guía, declaran que no tienen conflicto de intereses y en caso de haberlo lo han manifestado puntualmente, de tal manera que no se afecte su participación y la confiabilidad de las evidencias y recomendaciones.

Las recomendaciones son de carácter general, por lo que no definen un curso único de conducta en un procedimiento o tratamiento. Las recomendaciones aquí establecidas, al ser aplicadas en la práctica, podrían tener variaciones justificadas con fundamento en el juicio clínico de quien las emplea como referencia, así como en las necesidades específicas y preferencias de cada paciente en particular, los recursos disponibles al momento de la atención y la normatividad establecida por cada Institución o área de práctica.

En cumplimiento de los artículos 28 y 29 de la Ley General de Salud; 50 del Reglamento Interior de la Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico y Catálogo de Insumos del Sector Salud y Primero del Acuerdo por el que se establece que las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal que presten servicios de salud aplicarán, para el primer nivel de atención médica, el cuadro básico y, en el segundo y tercer niveles, el catálogo de insumos, las recomendaciones contenidas en las GPC con relación a la prescripción de fármacos y biotecnológicos deberán aplicarse con apego a los cuadros básicos de cada Institución.

Este documento puede reproducirse libremente sin autorización escrita, con fines de enseñanza y actividades no lucrativas, dentro del Sistema Nacional de Salud. Queda prohibido todo acto por virtud del cual el Usuario pueda explotar o servirse comercialmente, directa o indirectamente, en su totalidad o parcialmente, o beneficiarse, directa o indirectamente, con lucro, de cualquiera de los contenidos, imágenes, formas, índices y demás expresiones formales que sean parte del mismo, incluyendo la modificación o inserción de textos o logotipos.

En la integración de esta Guía de Práctica Clínica se ha considerado integrar la perspectiva de género utilizando un lenguaje incluyente que permita mostrar las diferencias por sexo (femenino y masculino), edad (niños y niñas, los/las jóvenes, población adulta y adulto mayor) y condición social, con el objetivo de promover la igualdad y equidad así como el respeto a los derechos humanos en atención a la salud.

Debe ser citado como: **Abordaje Diagnóstico de Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo** México: Secretaría de Salud; **2 de julio de 2015.**

Esta guía puede ser descargada de internet en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx/interior/catalogoMaestroGPC.html>

CIE-9MC O 10: D59 ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA ABORDAJE DIAGNÓSTICO

GPC: ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE ANEMIAS HEMOLÍTICAS ADQUIRIDAS COOMBS NEGATIVO

COORDINACIÓN, AUTORÍA Y VALIDACIÓN POR

COORDINACIÓN				
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Pediatria Médica	IMSS	Jefa de Área. División de Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	
AUTORÍA				
M en C. Wendy Aguilera Caldera	Químico fármaco-biólogo (QFB)	IMSS	UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Adolfin Socorro Bergés García	Hematóloga Pediatra	IMSS	Coordinadora de Programas Médicos Excelencia Clínica. Coordinación de UMAE	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Cristal Medina Pérez	Hematóloga	IMSS	Hospital General de Zona No.	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Ma. de la Luz Guadalupe Mendizábal Román	Hematóloga	IMSS	HGZ 15. Reynosa Tamaulipas	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. Martha Patricia Oropeza Martínez	Hematóloga	IMSS	Hospital General de Zona No.8	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
M en C Laura Josefina Rabelo Carrasco	Química bacterióloga y parasitóloga (QBP)	<IMSS	UMAE Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
VALIDADORES				
Dr. Oscar del Angel Guevara	Hematólogo	SS	Hospital de Alta Especialidad, Cd. Victoria, Tam.	Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)
Dra. María Antonieta Vélez Ruelas	Hematóloga Pediatra	IMSS		Presidenta de la Asociación Mexicana de Anemia Aplásica. A. C. Agrupación Mexicana para el estudio de la Hematología (AMEH)

ÍNDICE

1.	Clasificación	5
2.	Preguntas a Responder	6
3.	Aspectos Generales	7
3.1.	Justificación.....	7
3.2.	Objetivo.....	9
3.3.	Definición.....	10
4.	Evidencias y Recomendaciones	11
4.1.	Diagnóstico Clínico.....	12
4.2.	¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?	13
4.2.1.	<i>Anemias Hemolíticas Microangiopáticas</i>	13
4.3.	¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?	14
4.3.1.	<i>Púrpura Trombocitopénica Trombótica</i>	14
4.4.	¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?	15
4.4.1.	<i>Síndrome Hemolítico Urémico</i>	15
4.4.2.	<i>Otras Anemias Hemolíticas Microangiopáticas</i>	17
4.5.	Diagnostico por laboratorio.....	17
4.6.	Hemoglobinuria paroxística Nocturna (HPN).....	19
4.7.	Pruebas diagnósticas HPN	22
4.7.1.	<i>Laboratorio</i>	22
4.8.	Criterios de Referencia.....	26
5.	Anexos	27
5.1.	Protocolo de Búsqueda	27
5.1.1.	<i>Estrategia de búsqueda</i>	27
5.1.1.1.	Primera Etapa (Si aplica).....	27
5.2.	Escalas de Gradación	30
5.3.	Cuadros o figuras.....	31
5.4.	Diagramas de Flujo.....	33
5.5.	Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica....	36
6.	Glosario.....	38
7.	Bibliografía.....	40
8.	Agradecimientos	43
9.	Comité Académico	44
10.	Directorio Sectorial y del Centro Desarrollador.....	45
11.	Comité Nacional de Guías de Práctica Clínica	46

1. CLASIFICACIÓN

CATÁLOGO MAESTRO: IMSS-750-15

Profesionales de la salud	Especialistas en hematología y pediatra, química fármaco-biólogo (QFB), química bacterióloga y parasitóloga (QBP)
Clasificación de la enfermedad	CIE-10: D-59>.
Categoría de GPC	3.1.2 y 3.1.3 Niveles de atención 2° y 3° nivel de atención. 3.4 Diagnóstico y tamizaje
Usuarios(as) potenciales	Especialistas en pediatría, medicina interna, hematologías, urólogías, geriatría, urgencias médicas .1.43, 1.25, 1.20, 1.52, 1.19, 1.11
Tipo de organización desarrolladora	Instituto Mexicano del Seguro Social
Población blanco	Población de ambos sexos y todos los grupos de edad. Desde 7.1 a 7.8
Fuente de financiamiento / Patrocinio	Instituto Mexicano del Seguro Social
Intervenciones y actividades consideradas	CIE-9MC: <Código del anexo de intervenciones en salud de la Clasificación Internacional de Enfermedades, novena versión>. <Intervención>.
Impacto esperado en salud	Diagnóstico oportuno y certero de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo Dar herramientas al personal de salud para diferenciar entre los diferentes tipos de este grupo de anemias Optimizar los recursos de laboratorio ya que irán enfocados según la probabilidad diagnóstica.
Metodología¹	Adopción o elaboración de la Guía de Práctica Clínica: de las preguntas a responder y conversión a preguntas clínicas estructuradas, búsqueda y revisión sistemática de la literatura: recuperación de guías internacionales o meta análisis, o ensayos clínicos aleatorizados, o estudios observacionales publicados que den respuesta a las preguntas planteadas, de los cuales se seleccionarán las fuentes con mayor puntaje obtenido en la evaluación de su metodología y las de mayor nivel en cuanto a gradación de evidencias y recomendaciones de acuerdo con la escala.
Método de integración	Métodos empleados para coleccionar y seleccionar evidencia Protocolo sistematizado de búsqueda: Algoritmo de búsqueda reproducible en bases de datos electrónicas, en centros elaboradores o compiladores de guías, de revisiones sistemáticas, meta análisis, en sitios Web especializados y búsqueda manual de la literatura. Número de fuentes documentales utilizadas: 41 . Guías seleccionadas 2 Revisiones sistemáticas: Ensayos clínicos aleatorizados: Estudios de cohortes: 4 Estudios observacionales: 28 Otras fuentes seleccionadas: 7 estudios sensibilidad y especificidad.
Método de validación	Validación por pares clínicos Validación del protocolo de búsqueda: Instituto Mexicano del Seguro Social. Validación de la guía: Secretaría de Salud y el Instituto Mexicano del Seguro Social
Conflicto de interés	Quiénes participan en el grupo de trabajo han declarado la ausencia de conflictos de interés.
Registro	IMSS-750-15
Actualización	Fecha de publicación: 2 de julio de 2015. Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los 3 a 5 años posteriores a la publicación.

¹ Para mayor información sobre los aspectos metodológicos empleados en la construcción de esta guía se puede contactar al CENETEC-Salud a través de su portal <http://www.cenetec.salud.gob.mx/>.

2. PREGUNTAS A RESPONDER

1. ¿Cómo se definen las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?
2. ¿Cuáles son las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo con mayor frecuencia?
3. ¿Cuáles son los datos clínicos para sospechar anemia hemolítica adquirida Coombs negativo?
4. ¿Cuáles son los datos de laboratorio para diagnosticar anemia hemolítica adquirida Coombs negativo?

3. ASPECTOS GENERALES

3.1. Justificación

Las anemias hemolíticas se caracterizan por acortamiento de la vida media del eritrocito, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia a expensas de la fracción indirecta, incremento de la deshidrogenasa láctica (DHL) y algunas de ellas pueden presentar alteraciones morfológicas de los eritrocitos en el frotis de sangre periférica, la hemólisis puede ser intravascular o extravascular, su etiología puede ser hereditaria o adquirida (Dhaliwal G, 2004). Las adquiridas, se pueden presentar en cualquier época de la vida, pero son más frecuentes en el adulto. En su evolución pueden ser agudas o crónicas. En las adquiridas no inmunes la prueba de Coombs es negativa. Las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo (AHACN) presentan hemólisis de carácter intravascular. (Tefferi A, 2003). Se incluyen las microangiopáticas, hemoglobinuria paroxística nocturna, las asociadas a parásitos y las infecciosas. (Zheng X L, 2008)

Las anemias hemolíticas microangiopáticas (AHM) son un grupo heterogéneo de desórdenes con diferentes etiologías, caracterizadas por agregación plaquetaria sistémica, isquemia, trombocitopenia grave con incremento de megacariocitos en médula ósea y esquistocitos en el frotis de sangre periférica en más del 1% del total de los eritrocitos e incremento significativo de la DHL. Las más representativas son púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) y síndrome hemolítico urémico (SHU) (Sadler, 2004).

En la PTT se ha descrito una péntada de síntomas: trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, falla renal y fiebre. Esta péntada clásica no es frecuente. Una prueba de Coombs negativa en presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia grave, elevación de la DHL y esquistocitos en el frotis de sangre periférica es fuertemente sugestivo de PTT (Koyfman A, 2011). Hoy se sabe que la PTT se produce por la deficiencia de ADAMTS 13, la cual es una metaloproteasa que rompe los grandes multímeros de factor von Willebrand, desencadenando una exagerada agregación plaquetaria con la formación de trombos plaquetarios dentro de la circulación con el subsecuente consumo de plaquetas, daño mecánico a los eritrocitos y obstrucción en la microcirculación que condiciona las manifestaciones clínicas. Esta deficiencia puede ser hereditaria o adquirida, los niveles normales del ADAMTS 13 son del 50% al 150% de actividad y se consideran como deficiencia grave menor del 5% al 10% (Benhamou Y, 2012). Los niveles muy bajos de ADAMTS 13 hacen la diferencia entre PTT, SHU y otras microangiopatías trombóticas. (Mannucci P 2007) La PTT puede ser hereditaria o adquirida, la primera es por una deficiencia en la producción de ADAMTS 13 y la segunda por autoanticuerpos contra ADAMTS 13. (Scully M 2012)

En ocasiones, concretar el diagnóstico diferencial entre PTT y SHU, puede ser difícil por el amplio rango de presentación clínica que se sobreponen en ambas condiciones (Bedi N, 2008).

Existen 2 tipos de SHU, el clásico está precedido por síntomas gastrointestinales asociados a la Shiga toxina producida por la bacteria *Shigella* disentería o la *Echerichia coli* enterohemorrágica (Koyfman A, 2011). Cuando el SHU no está asociado a la shiga toxina se denomina síndrome hemolítico urémico atípico (SHUa). El 10% de los casos corresponde a esta variante y es de peor pronóstico, (Noris M, 2009) ésta forma se asocia a la excesiva activación del complemento en la microvasculatura. (Kavanagh D, 2011).

La hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN), es una alteración de la célula madre hematopoyética poco frecuente, puede manifestarse como anemia hemolítica mediada por complemento independiente de anticuerpos, se presenta como consecuencia de la mutación somática del gen PIG-A, en el cromosoma X (Bessler, M 2008). Este gen codifica para una proteína de anclaje de la membrana celular, glicofostatidilinositol (GPI), la mutación causa incapacidad parcial o total de las células para producir CD 55 y CD 59, principalmente en eritrocitos y leucocitos, esto condiciona la dificultad para resistir el ataque del complemento. (Borowitz 2010, Krauss JS, 2003)

Rosse identificó 3 fenotipos de eritrocitos de HPN: I, II, III que exhiben sensibilidad al complemento; normal, moderada y grave, respectivamente, la moderada incrementa la sensibilidad de 2 a 5 veces, y la grave de 15 a 25 veces (Parker C, 2002).

En el 2005 el grupo de trabajo de HPN realizó una clasificación, con la intención de unificar el lenguaje, hasta ahora sigue vigente (Parker, 2005):

HPN Clásica: este tipo presenta evidencia de hemólisis intravascular. Hiperplasia eritroide en médula ósea con morfología normal o cerca de los normal. Sin evidencia de otras alteraciones. Cariotipo normal.

HPN asociado a alteraciones específicas en médula ósea: pacientes en esta subcategoría tienen evidencia clínica y de laboratorio de hemólisis y concomitantemente historia de alteraciones en médula ósea. Los estudios de esta y la citogenética son usados para determinar si la HPN se asocia con anemia aplásica, síndrome mielodisplásico, u otra mielopatía (mielofibrosis). Los criterios estándares se usan para el diagnóstico de alguna anormalidad en la médula ósea (anemia aplásica, mielodisplasia o mielofibrosis). Las alteraciones citogenéticas se han asociado a síndrome mielodisplásico.

HPN Subclínico: sin evidencia clínica ni de laboratorio de hemólisis. Tienen pequeñas poblaciones de células hematopoyéticas deficientes de GPI-AP- (ya sea en granulocitos, eritrocitos o ambos en sangre periférica) se detectan por estudios de citometría de flujo altamente sensible. Se han observado asociados a síndromes de falla medular particularmente anemia aplásica y en síndrome mielodisplásico tipo anemia refractaria.

Otra manifestación es la trombofilia, se presenta en el 40% de los casos, involucra mas frecuentemente el sistema venoso. Los pacientes con alto porcentaje de clonas HPN, en granulocitos, tienen un mayor riesgo de desarrollar trombosis que los pacientes con un número menor de clonas. Es la principal causa de morbimortalidad (Pu J, 2011, Hill A 2013) y está relacionada a la raza, mas frecuente en países del oeste que en los del lejano este.(Arten DJ, 2012)

Las patologías poco frecuentes de origen hematológico, como son las Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo (AHACN) requieren mejores procesos para su estudio. Aprovechando la disposición de pruebas de laboratorio que aumentan la factibilidad de su identificación en la población mexicana, se hace necesario que se orienten los métodos diagnósticos de manera más eficiente para que se puedan realizar las intervenciones terapéuticas precisas. En el Sector Salud de México se hace necesaria la implementación de Guías de Práctica Clínica que orienten a los profesionales de la salud a facilitar el estudio de estos pacientes, identificar con mayor exactitud este tipo de padecimientos. Lo anterior justifica la realización del presente documento para orientar el proceso de diagnóstico hematológico de estas entidades.

3.2. Objetivo

La Guía de Práctica Clínica **Abordaje Diagnóstico de Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo** forma parte de las guías que integran el Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica, el cual se instrumenta a través del Programa de Acción Específico: Desarrollo de Guías de Práctica Clínica, de acuerdo con las estrategias y líneas de acción que considera el Programa Nacional de Salud 2013-2018.

La finalidad de este catálogo es establecer un referente nacional para orientar la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas en la mejor evidencia disponible.

Esta guía pone a disposición del personal del **segundo y tercer nivel (es)** de atención las recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible con la intención de estandarizar las acciones nacionales acerca de:

- **Definir el concepto de AHCN.**
- **Dar a conocer las manifestaciones clínicas y la clasificación de las AHCN.**
- **Establecer el diagnóstico oportuno y adecuado AHCN**

Lo anterior favorecerá la mejora en la efectividad, seguridad y calidad de la atención médica contribuyendo, de esta manera, al bienestar de las personas y de las comunidades, el cual constituye el objetivo central y la razón de ser de los servicios de salud.

3.3. Definición



Las Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo (AHACN) son un grupo de padecimientos hematológicos poco frecuentes que se caracterizan por destrucción y disminución del eritrocito por acortamiento de su vida media en la circulación, son intravasculares y extracorpúsculares con Coombs negativo. (Zheng X L 2008)

4. EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES


Las recomendaciones señaladas en esta guía son producto del análisis de las fuentes de información obtenidas mediante el modelo de revisión sistemática de la literatura. La presentación de las Evidencias y Recomendaciones expresadas corresponde a la información disponible y organizada según criterios relacionados con las características cuantitativas, cualitativas, de diseño y tipo de resultados de los estudios que las originaron.

Las Evidencias y Recomendaciones provenientes de las guías utilizadas como documento base se gradaron de acuerdo a la escala original utilizada por cada una. En caso de Evidencias y/o Recomendaciones desarrolladas a partir de otro tipo de estudios, se recomienda el uso de las escala(s): **Shekelle**

Símbolos empleados en las tablas de Evidencias y Recomendaciones de esta guía:

Evidencia	
Recomendación	
Punto de buena práctica	

En la columna correspondiente al nivel de Evidencia y Recomendación, el número o letra representan la calidad de la Evidencia o fuerza de la Recomendación, especificando debajo la escala de gradación empleada; el primer apellido e inicial del primer nombre del/la primer(a) autor(a) y el año de publicación identifica a la referencia bibliográfica de donde se obtuvo la información, como se observa en el ejemplo siguiente:

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La valoración del riesgo para el desarrollo de UPP a través de la escala de “BRADEN” tiene una capacidad predictiva superior al juicio clínico del personal de salud.	Ia Shekelle <i>Matheson S, 2007</i>

4.1. Diagnóstico Clínico

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	La anemia hemolítica adquirida se presenta de forma aguda con palidez e ictericia, sin antecedentes familiares. Se pueden presentar en cualquier época de la vida, más frecuente en el adulto.	III Shekelle <i>Dhaliwal G, 2004</i>
	Las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo son un grupo heterogéneo que incluye anemias microangiopáticas, hemoglobinuria paroxística nocturna y otras asociadas a parásitos e infecciones	III Shekelle <i>Zheng X L, 2008</i> <i>Dhaliwal G, 2004</i>
	En pacientes que presenten datos de palidez e ictericia de instalación aguda, sospechar anemia hemolítica adquirida.	C Shekelle <i>Dhaliwal G, 2004</i>
	La hemólisis extravascular ocurre dentro del sistema macrófago-monocito en bazo o hígado, mientras que la intravascular dentro de los vasos sanguíneos con hemosiderinuria, lo que le confiere un color oscuro a la orina.	III Shekelle <i>Dhaliwal G, 2004</i>
	Ante la presencia de orina oscura sospechar anemia hemolítica intravascular y descartar microangiopatías trombóticas, hemoglobinuria paroxística nocturna y procesos infecciosos o parasitarios.	C Shekelle <i>Dhaliwal G, 2004</i>

4.2. ¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?

4.2.1. Anemias Hemolíticas Microangiopáticas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	De las anemias hemolíticas microangiopáticas las más frecuentes son púrpura trombocitopénica trombótica (PTT)/síndrome hemolítico urémico (SHU). La PTT involucra principalmente el sistema nervioso central y el SHU el renal.	III Shekelle <i>Moake J L, 2002</i>
R	Pacientes con anemia hemolítica y predominio de manifestaciones neurológicas sospechar PTT y con predominio de manifestaciones renales en SHU.	C Shekelle <i>Moake J L, 2002 Koyfman A, 2011</i>
E	La mayoría de los casos de AHM son considerados idiopáticos, solo el 15% tiene un factor etiológico identificado: embarazo, medicamentos, infecciones, malignidades, colagenopatías (esclerosis sistémica, lupus eritematosos sistémico, síndrome antifosfolido) y trasplantes.	III Shekelle <i>Noris M, 2009 Batts E D, 2007 Murrin R, 2006</i>
E	Otras condiciones que pueden desencadenar AHM incluyen hipertensión maligna, embarazo, rechazo renal y toxicidad a medicamentos.	III Shekelle <i>Barbour T, 2012</i>
E	Los medicamentos pueden ser responsables de hasta el 15% de los casos de PTT. Los más comúnmente asociados son: quinina, ticlopidina, simvastatina, trimetoprim, interferón anticonceptivos, ciclosporina, clopidogrel, tracolimus y algunos agentes quimioterápicos.	III Shekelle <i>Blake-Haskins J A, 2011 Zheng X L, 2008</i>
E	Los estrógenos están asociados con la precipitación de PTT.	IV GRADE <i>Scully M, 2012</i>
R	En pacientes con episodios previos de PTT evitar medicamentos que están asociados a este padecimiento.	2C GRADE <i>Scully M, 2012</i>

R	Mujeres con el antecedente de PTT no indicar anticonceptivos que contengan estrógeno.	1C GRADE <i>Scully M, 2012</i>
E	Las AHM pueden ser la primera manifestación de una neoplasia localizada o diseminada. Los tumores sólidos mas asociados son : gástrico, mama, pulmón, próstata, cáncer renal. La presentación puede ser en etapa temprana del cáncer o asociado a la enfermedad diseminada	III Shekelle <i>Lechner K, 2012</i>
E	Se ha reportado en personas postransplantadas de células hematopoyéticas casos de AHM.	III Shekelle <i>Batts E D, 2007</i>
R	En personas con tumores sólidos o post trasplantadas que presenten sintomatología de hemolisis sospechar AHM.	C Shekelle <i>Lechner K, 2012 Batts E D, 2007</i>

4.3. ¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?

4.3.1. Púrpura Trombocitopénica Trombótica

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	De las PTT la forma idiopática aguda, es la mas común y se considera como una enfermedad inmune caracterizada por anticuerpos IgG dirigidos contra ADAMTS 13	III Shekelle <i>Scully M, 2012</i>
E	La incidencia es de 4 a 6 casos por millón de la población por año en Estados Unidos de América	III Shekelle <i>Scully M, 2012</i>
E	La mayoría de los personas al diagnóstico se encuentran entre 30 y 40 años y es dos veces más común en mujeres que en hombres.	III Shekelle <i>Murrin R, 2006</i>

E	En la PTT, se ha descrito la siguiente péntada : <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia, • Anemia hemolítica microangiopática • Alteraciones neurológicas, • Falla renal • Fiebre. 	III Shekelle <i>Koyfman A, 2011</i>
E	La péntada clásica se presenta en el 35% de pacientes.	III Shekelle <i>Scully M, 2012</i>
E	La PTT es una entidad con alta mortalidad si no se diagnostica y trata en forma oportuna	III Shekelle <i>Scully M, 2012</i>
R	En pacientes con trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática, alteraciones neurológicas, falla renal y fiebre se recomienda realizar el diagnóstico de PTT e iniciar tratamiento en forma temprana.	Ia GRADE <i>Scully M, 2012</i>

4.4. ¿Cuáles son las categorías clínicas de las anemias hemolíticas adquiridas Coombs negativo?

4.4.1. Síndrome Hemolítico Urémico




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
E	El diagnóstico diferencial entre PTT y SHU, puede ser difícil por el amplio rango de presentaciones clínicas que se sobreponen en ambas condiciones.	III Shekelle <i>Bedi N, 2008</i>
E	El SHU ocurre con mayor frecuencia por debajo de los 5 años de edad, con una incidencia anual de 6.1 casos por cada 100, 000 en < 5 años, y de 1 a 2 casos por cada 100,000 habitantes como incidencia global.	III Shekelle <i>Noris M, 2009</i> <i>Koyfman A, 2011</i>
E	La forma prevalente en Argentina es la asociada a diarrea SUH D+ (forma clásica ó típica) y su incidencia es la más alta del mundo.	III Shekelle <i>Balestraccia M, 2012</i>

E	Población pediátrica que presente oliguria, palidez, precedido de cuadro clínico de diarrea hemorrágica producida por Shigela o E. coli hay que considerar SHU típico. Se presenta entre el 9% a 30% de la población pediátrica infectada por estas bacterias	III Shekelle <i>George J N, 2006</i>
R	El cuadro clínico de diarrea sanguinolenta asociada a bacterias que producen shigatoxina orienta al diagnóstico de SHU típico.	C Shekelle <i>Koyfman A, 2011 George J N, 2006</i>
E	La enfermedad renal crónica en pacientes con SHU D+ su prevalencia varía según las distintas series, entre un 25% y un 50%. En un metaanálisis que incluyó datos de 3476 pacientes se detectó 25% de secuela renal, En otra serie de 80 pacientes se reporta una prevalencia de secuela de 40%, luego de un período de seguimiento de entre 1 y 8 años.	IIb Shekelle <i>Balestraccia M, 2012</i>
R	Debido a la alta posibilidad de desarrollar enfermedad renal crónica después de la fase aguda del SHU, es importante identificar a aquellos individuos en edad pediátrica con riesgo de secuela al momento del egreso hospitalario, para asegurar su adecuado seguimiento.	B Shekelle <i>Balestraccia M, 2012</i>
E	El SHU no asociado a la shiga toxina se denomina Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa), el cual es de peor pronóstico que el típico. Puede ser esporádico o familiar. La forma familiar se presenta en un 5% al 10% de los casos y es característicamente recurrente	III (E. Shekelle) <i>Geerdink L M, 2012 Noris M, 2009</i>
R	Si el SHU no esta asociado a cuadro clínico de diarrea ni a shiga toxina hay que considerar el diagnóstico de SHUa	C Shekelle <i>Geerdink L M, 2012 Noris M, 2009</i>

4.4.2. Otras Anemias Hemolíticas Microangiopáticas

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Es conocida la asociación entre AHM y traumatismos como las que presentan pacientes con prótesis cardiacas, daño valvular, quemaduras de tercer grado extensas	III Shekelle <i>Guillaud L, 2012</i>
	En pacientes con prótesis cardiacas, daño valvular, quemaduras de tercer grado extensas, con datos de hemolisis sospechar microangiopatía trombótica.	C Shekelle <i>Guillaud L, 2012</i>

4.5. Diagnostico por laboratorio








EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	En pacientes con AHM en la citometría hemática se reporta anemia en grado variable, trombocitopenia y reticulocitosis; el FSP se encuentran esquitocitos en mas del 1% del total de los eritrocitos, policromasia y eritrocitos nucleados, ademas de incremento significativo de la DHL, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina disminuida, hemosiderinuria y prueba de Coombs negativo.	III Shekelle <i>Murrin R, 2006 George JN, 2006</i>
	En pacientes que presenten datos de palidez e ictericia de instalacion aguda es indispensable realizar citometría hemática con cuenta de reticulocitos, FSP, bilirrubinas, DHL, examen general de orina y prueba de Coombs.	C Shekelle <i>Murrin R, 2006 George JN, 2006</i>
	El diagnóstico inicial de PTT se recomienda realizarlo con historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio de rutina donde se reporta anemia en grado variable, trombocitopenia y reticulocitosis; en el FSP se encuentran esquitocitos en mas del 1% del total de los eritrocitos, policromasia y eritrocitos nucleados, ademas de incremento significativo de la DHL, hiperbilirrubinemia indirecta, haptoglobina disminuida, hemosiderinuria y prueba de Coombs negativo.	Ia GRADE <i>Scully M, 2012</i> C Shekelle <i>Murrin R, 2006 George JN, 2006</i>





E	La presencia de reticulocitosis, incremento de bilirrubina indirecta, disminución de haptoglobina e incremento de la DHL, orienta a hemólisis sin embargo no son específicas para distinguir entre las diferentes clases de anemias hemolíticas.	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Tefferi A, 2003</i></p>
E	Anemias hemolíticas intravasculares con Coombs negativo sugieren, microangiopatías trombóticas, hemoglobinuria paroxística nocturna, procesos infecciosos o parasitarios	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Guillaud L, 2012</i></p>
R	Sospechar microangiopatías trombóticas, HPN, procesos infecciosos o parasitarios en pacientes con anemia hemolítica intravascular y Coombs negativo.	<p style="text-align: center;">C Shekelle</p> <p><i>Guillaud L, 2012</i></p>
E	En adultos con anemia microangiopática, alteraciones neurológicas y más del 1% de esquistocitos en FSP la primera posibilidad es PTT.	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Murrin R, 2006 George JN, 2006</i></p>
E	Los estudios de coagulación, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial (TTP), tiempo de trombina (TT) son normales. Esto hace la diferencia con coagulación intravascular diseminada (CID)	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Koyfman A, 2011</i></p>
R	Se recomienda realizar estudios de coagulación, determinación de hepatitis B, C, Virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en mujeres en edad fértil prueba de embarazo.	<p style="text-align: center;">Ia GRADE</p> <p><i>Scully M, 2012.</i></p>
E	El ADAMTS 13 es una metaloproteasa que rompe los grandes multímeros de factor von Willebrand, su deficiencia desencadena una exagerada agregación plaquetaria y formación de trombos plaquetarios con consumo de plaquetas y daño mecánico a los eritrocitos, la obstrucción en la microcirculación condiciona las manifestaciones clínicas.	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Benhamou Y, 2012</i></p>
E	Esta deficiencia puede ser hereditaria o adquirida, los niveles normales del ADAMTS 13 son del 50% al 150%.	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Benhamou Y, 2012</i></p>

E	En la PTT adquirida o hereditaria el ADAMTS 13 está disminuido, mientras que en los SHU típico ó atípico no hay alteración de esta metaloproteasa ya que se asocian a activación anormal del complemento por diversas vías.	III Shekelle <i>Benhamou Y, 2012</i>
E	La determinación de ADAMTS 13 no está, hasta el momento bien estandarizada, hay pocos estudios para valorar su importancia y se considera de mas trascendencia en los casos que recaen. En la PTT autoinmune ademas de la deficiencia grave de ADAMTS 13 hay incremento de autoanticuerpos de tipo IgG contra esta, en los casos hereditarios hay disminución grave de ADAMTS 13 sin presencia de anticuerpos.	III Shekelle <i>Mannucci PM, 2007</i>
R	La determinación de ADAMTS 13 solo es recomendable en los casos de PTT recurrente. El diagnóstico de PTT es esencialmente clínico.	D Shekelle <i>Mannucci PM, 2007</i>

4.6. Hemoglobinuria paroxística Nocturna (HPN)

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN	NIVEL / GRADO	
E	<p>La presentación de la enfermedad varía entre las personas afectadas. Se identifican tres variantes:</p> <p>1-Clásica la cual incluye las formas hemolíticas y de trombosis.</p> <p>2-En el contexto de otros padecimientos primarios como anemia aplásica o síndrome mielodisplásico.</p> <p>3-Subclínica donde los pacientes tienen escasas clonas HPN, sin evidencia clínica o laboratorio de hemólisis o trombosis.</p>	III Shekelle <i>Parker C, 2005 Borowitz, 2010</i>
R	En México, se estima una incidencia mayor que en países anglosajones (2 casos en 100 mil habitantes por año). El 18% de los casos se han identificado en la edad pediátrica, condición que tiene peor pronóstico por su alta asociación a hemorragias.	III Shekelle <i>Morales-Polanco, 2005</i>

	<p>En la publicación de Dacie (1972), los datos clínicos más comunes fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anemia, 35% ➤ Hemoglobinuria, 26% ➤ Eventos hemorrágicos, 18% ➤ Anemia aplásica, 13% ➤ Síntomas de tubo digestivo, 10% ➤ Anemia hemolítica e ictericia, 9% ➤ Anemia por deficiencia de hierro, 6% ➤ Trombosis o embolismo, 6% ➤ Infecciones, 4% ➤ Síntomas y signos neurológicos, 4% 	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Parker C, 2002*</i></p>
	<p>Las manifestaciones clínicas de origen neurológico son: espasmo esofágico, dolor abdominal, letargia grave y en los hombres disfunción eréctil.</p>	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Kelly R, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda sospechar HPN en individuos que presenten los siguientes datos clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Anemia, ➤ Hemoglobinuria, ➤ Anemia aplásica, ➤ Espasmo esofágico, dolor abdominal, ➤ Anemia hemolítica e ictericia, ➤ Trombosis o embolismo ➤ Hombres con disfunción eréctil. 	<p style="text-align: center;">C Shekelle</p> <p><i>Kelly R, 2009</i> <i>Parker C, 2002</i></p>
	<p>El riesgo de trombosis es 40% en los pacientes afectados. La trombosis arterial incrementa la frecuencia de infarto agudo de miocardio y enfermedad cerebrovascular.</p>	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Kelly R, 2009</i></p>
	<p>De acuerdo a un estudio, el riesgo de trombosis es 44% en pacientes con >50% de clonas de HPN a diferencia de 4.8% en pacientes con menos clonas afectadas ($P < 0.01$).</p>	<p style="text-align: center;">III Shekelle</p> <p><i>Hall C, 2003.</i></p>
	<p>En pacientes con HPN considerar riesgo de trombosis.</p>	<p style="text-align: center;">C Shekelle</p> <p><i>Kelly R, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda investigar HPN en pacientes con trombosis en lugares no frecuentes (ver anexo 5.3; cuadro 2).</p>	<p style="text-align: center;">C Shekelle</p> <p><i>Pu JJ, 2011</i></p>

	<p>Basado en un análisis mexicano de 158 pacientes se identificaron cuatro clases o variantes de la enfermedad:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clase I: (Grupo aplásico/hipoplásico): pacientes con médula ósea (MO) hipocelular o aplásica, con o sin hemoglobinuria y/o hemólisis. (n=70, 44%). • Clase II: (Grupo mielodisplásico): pacientes con MO normocelular o hiper celular, sin expresión clínica de hemólisis o hemoglobinuria y con citopenia (n=37, 23%). • Clase III (Grupo hemolítico): pacientes con MO normocelular o hiper celular, con o sin leucopenia y/trombocitopenia y con hemólisis clínica y/o hemoglobinuria. (n=47, 30%). • Clase IV (Grupo trombótico): pacientes con MO normocelular o hiper celular, sin hemólisis clínica o hemoglobinuria y con trombosis (n=4, 2.5%). • Predominando entre estos, el patrón clínico con anemia aplásica y síndrome mielodisplásico con baja frecuencia de trombosis. 	<p style="text-align: center;">III Shekelle <i>Morales-Polanco, 2005</i></p>
	<p>Identificar la categoría de la enfermedad de acuerdo a la hemólisis y alteraciones asociadas a la enfermedad en pacientes con HPN.</p>	<p style="text-align: center;">C Shekelle <i>Kelly R, 2009</i></p>
	<p>La hemólisis crónica produce palidez, fatiga, disnea o daño renal, así también reduce calidad de vida e incrementa la necesidad de transfusiones sanguíneas.</p>	<p style="text-align: center;">III Shekelle <i>Kelly R, 2009</i></p>
	<p>Se recomienda investigar HPN en aquellos pacientes que presenten datos clínicos de anemia, hemólisis y trombosis (ver cuadro 5.3; cuadro 1).</p>	<p style="text-align: center;">C Shekelle <i>Kelly R, 2009</i></p>

4.7. Pruebas diagnósticas HPN

4.7.1. Laboratorio




EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Pacientes con HPN pueden presentar anemia, leucopenia, trombocitopenia o pancitopenia en grado variable que se relaciona con la clasificación aceptada internacionalmente. Con prueba de Coombs directo negativo.	III Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	Sospechar HPN en pacientes con presencia de anemia, leucopenia o trombocitopenia, en forma aislada o combinada.	C Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	La cuenta de reticulocitos define la capacidad de la médula ósea para responder a la anemia hemolítica. La elevación deshidrogenasa láctica varía según el grado de hemólisis.	III Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	La deficiencia de hierro en presencia de anemia hemolítica es secundaria a hemoglobinuria crónica y a hemosiderinuria.	III Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	En pacientes con sospecha de HPN realizar estudios de biometría hemática con cuenta de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, Coombs directo y ferrocinetica.	C Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	Ante la presencia de anemia hemolítica con Coombs negativo y deficiencia de hierro se recomienda sospechar HPN.	C Shekelle <i>Madkaikar M, 2009</i> <i>Parker C, 2011</i>
	La fosfatasa alcalina del neutrófilo esta disminuida en HPN.	III Shekelle <i>Krauss JS, 20012</i>

E	Las pruebas de Ham y Sacarosa no son específicas y ambas se han dejado de realizar para la detección de la enfermedad.	III (E. Shekelle) <i>Borowitz MJ, 2010</i>
E	Hall y Rosse demostraron que la citometría de flujo multiparamétrica es una prueba más específica y cuantificable; y se consideró en su momento como el método estándar para detectar la HPN.	III Shekelle <i>Parker C, 2002*</i>
E	La citometría de flujo se considera un método de elección para confirmar el diagnóstico de HPN.	III Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010</i>
E	La citometría de flujo simple identifica menos de 5% de clonas afectadas por HPN, demostrando mayor sensibilidad que la prueba de Ham.	III Shekelle <i>Krauss JS, 2012</i>
E	La citometría de flujo realizada en granulocitos y monocitos de sangre periférica es preferible a la efectuada en eritrocitos; ya que, el resultado puede alterarse por efecto de hemólisis y transfusión de concentrados eritrocitarios.	III Shekelle <i>Krauss JS, 2012 Borowitz MJ, 2010</i>
E	Las células expresan grados variables de deficiencias de moléculas ancladas a GPI. Se han identificado tres tipos de clonas HPN: ➤ tipo I (expresión normal de GPI) ➤ tipo II (deficiencia parcial de GPI) tipo III (deficiencia total de GPI)	III Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010 Sutherland DR, 2012 Parker C, 2011</i>
E	Los marcadores para establecer el diagnóstico de HPN son : CD55, CD59, CD14, CD16, CD24, CD66b, y CD45.	III Shekelle <i>Höchsmann B, 2011</i>
E	El CD59 ofrece una mejor separación de tipo I, II y III en los eritrocitos y esta ampliamente expresado en todas las líneas celulares hematopoyéticas.	III Shekelle <i>Brodsky R, 2008 Sutherland DR, 2012</i>
R	Se recomienda utilizar en la prueba de citometria de flujo los siguientes marcadores para confirmar el diagnóstico: CD55, CD59, CD14, CD16, CD24, CD66b y CD45.	III Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010</i>

E	Para la interpretación de las clonas de HPN presentes en las diferentes líneas celulares hematopoyéticas se requiere de personal calificado en este tipo de pruebas.	III Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010</i> <i>Krauss JS, 2003, 2012</i>
E	El análisis y la interpretación de clonas de HPN se realiza en poblaciones de eritrocitos, monocitos y granulocitos, por separado.	III Shekelle <i>Sutherland DR, 2012</i>
E	En aquellos pacientes que cuenten con el 100% de clonas HPN I se descarta la enfermedad.	III Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010</i>
R	Realizar citometría de flujo en sangre periférica para la identificación de clonas HPN para el diagnóstico. Si el resultado es 100% de células HPN I se considera normal.	D Shekelle <i>Parker C, 2005</i> C Shekelle <i>Borowitz MJ, 2010</i>
E	En pacientes con clonas en proporciones muy pequeñas es necesario repetir al menos cada 3 meses los primeros 2 años.	III Shekelle <i>Richards S, 2007</i>
R	En aquellos casos en los que existan datos clínicos y de laboratorio con sospecha de HPN y la prueba inicial haya sido negativa, realizar nueva citometría de flujo a los 6 meses, y si es necesario solicitarlo hasta en 3 ocasiones con la misma frecuencia.	D Shekelle <i>Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, (acceso online: 2012)</i>
E	El aspirado de médula con biopsia de hueso se requiere para distinguir entre HPN y otros síndromes de falla medular	IV Shekelle <i>Inoue N, 2006</i>
R	Realizar aspirado de médula ósea y biopsia de hueso en pacientes con sospecha de HPN y pancitopenia grave.	D Shekelle <i>Inoue N, 2006</i>
E	Para la confirmación e investigación del diagnóstico de HPN se requiere demostrar la deficiencia de CD55 y CD59 en dos o más líneas de células sanguíneas.	III Shekelle <i>Pu JJ, 2011</i> <i>Richards S, 2007</i>

E	Con la utilización de la técnica conocida como FLAER se mejora la sensibilidad y especificidad para la confirmación del diagnóstico de las clonas afectadas.	III Shekelle <i>Borowitz M J, 2010</i>
E	FLAER es una técnica capaz de detectar volúmenes pequeños de clonas de granulocitos afectadas, desde 0.5 hasta 1% de las mismas.	III Shekelle <i>Sutherland D R, 2009</i>
E	El coeficiente de variación para el porcentaje de clonas de HPN por FLAER fue de 2.3% en monocitos y 0.1% en granulocitos.	III Shekelle <i>Sutherland D R, 2009</i>
E	FLAER combinado con la citometría de flujo multiparamétrica se ofrece para el diagnóstico de clonas HPN.	III Shekelle <i>Sutherland D R, 2007</i>
E	De acuerdo a un estudio, el análisis automatizado identificó en 53 clonas: 0 falsos positivos y 0 falsos negativos; por lo que, la sensibilidad fue 100% y especificidad de 100 % con la técnica de FLAER cuando se utilizó el programa GemStone, el cual es una herramienta para el análisis de los datos de la citometría de flujo, ya que emplea un modelo probabilístico.	III Shekelle <i>Miller DT, 2012</i>
E	En pacientes con síndromes mielodisplásicos y anemia aplásica se ha reportado que contienen clonas pequeñas de HPN que pueden variar de 0.01 a 1%.	III Shekelle <i>Sutherland DR, 2012</i>
R	Se recomienda solicitar el panel de pruebas confirmatorias para establecer el diagnóstico de HPN (ver anexo 5.3; cuadro 2-3-4).	D Shekelle <i>Inoue N, 2006</i>

4.8. Criterios de Referencia

EVIDENCIA / RECOMENDACIÓN		NIVEL / GRADO
	Paciente con AHM deberá ser manejado en una unidad médica donde se cuente con especialista en hematología.	Punto de buena práctica
	Paciente con PTT debe ser manejado donde se cuente con el equipo adecuado para poder realizar recambio plasmático.	Punto de buena práctica
	En aquellas unidades médicas que cuenten con el equipo para la citometría de flujo se recomienda realizar la prueba y cuando no sea posible, enviar la muestra en condiciones óptimas a la unidad que cuente con el recurso para establecer el diagnóstico de HPN	Punto de buena práctica

5. ANEXOS

5.1. Protocolo de Búsqueda

La búsqueda sistemática de información se enfocó en documentos obtenidos acerca de la temática **Abordaje Diagnóstico de Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo**. La búsqueda se realizó en PubMed y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.

Criterios de inclusión:

- Documentos escritos en **idioma(s) inglés y español**
- Documentos publicados los últimos **10 años**
- Documentos enfocados **al diagnóstico de Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo**

Criterios de exclusión:

- Documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés.

5.1.1. Estrategia de búsqueda

5.1.1.1. Primera Etapa (Si aplica)

Esta primera etapa consistió en buscar documentos relacionados al tema **Abordaje Diagnóstico de Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo** en PubMed. La búsqueda se limitó a seres humanos, documentos publicados durante los últimos 10 años, en idioma inglés y español, del tipo de documento de Guías de Práctica Clínica y se utilizaron términos validados del MeSh. Se utilizó el(los) término(s) < **Hemoglobinuria paroxística nocturna, Anemia hemolítica microangiopática, Síndrome Urémico Hemolítico, Purpura Trombocitopenica Trombótica. Término**. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio <**70 de resultados**> resultados, de los cuales se utilizaron **41 documentos** para la elaboración de la guía.

En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezamientos (subheadings): Classification, diagnosis, drugs effects, epidemiology, y prevention. Esta etapa de la estrategia de búsqueda dio 70 resultados, de los cuales se utilizaron 6 guías por considerarlas pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

BÚSQUEDA	RESULTADO
<p><Búsqueda de PubMed correspondiente>. ("anemia, hemolytic"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "hemolytic"[All Fields]) OR "hemolytic anemia"[All Fields] OR ("anemia"[All Fields] AND "hemolytic"[All Fields] AND "acquired"[All Fields]) OR "anemia hemolytic acquired"[All Fields]) OR ("purpura, thrombotic thrombocytopenic"[MeSH Terms] OR ("purpura"[All Fields] AND "thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields]) OR "thrombotic thrombocytopenic purpura"[All Fields] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "thrombocytopenic"[All Fields] AND "purpura"[All Fields])) OR (microangiopathic[All Fields] AND ("haemolytic anaemia"[All Fields] OR "anemia, hemolytic"[MeSH Terms] OR ("anemia"[All Fields] AND "hemolytic"[All Fields]) OR "hemolytic anemia"[All Fields] OR ("hemolytic"[All Fields] AND "anemia"[All Fields]))) OR ("thrombotic microangiopathies"[MeSH Terms] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "microangiopathies"[All Fields]) OR "thrombotic microangiopathies"[All Fields] OR ("thrombotic"[All Fields] AND "microangiopathy"[All Fields]) OR "thrombotic microangiopathy"[All Fields]) AND ((Clinical Trial[ptyp] OR Review[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp])) AND "loattrfree full text"[sb] AND "2003/09/10"[PDat] : "2013/09/06"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))</p>	20 documentos

Algoritmo de búsqueda:

1. Anemia, hemolytic acquired [MeSH Terms]
2. Purpura, thrombotic thrombocytopenic [MeSH Terms]
3. Microangiopathic haemolytic anemia [MeSH Terms]
4. Thrombotic microangiopathy [MeSH Terms]
5. Anemia, hemolytic acquired OR Purpura, thrombotic thrombocytopenic OR Microangiopathic haemolytic anemia OR Thrombotic microangiopathy
6. Classification [Subheading]
7. Diagnosis [Subheading]
8. Epidemiology [Subheading]
9. Etiology [Subheading]
10. Mortality [Subheading]
11. Physiology [Subheading]
12. # 6 OR #7 OR# 8 OR # 9, OR # 10 OR # 11
13. # 1 AND # 12
14. 2003/09/10"[PDat] : "2013/09/06"[PDat]
15. #13 AND #14
16. Humans"[MeSH
17. #15 AND #16
18. English[lang] OR Spanish[lang]
19. #17 AND #18
20. Clinical Trial[ptyp]
21. Review[ptyp] OR
22. Meta-Analysis[ptyp]
23. Guideline[ptyp])
24. #20 OR #21 OR #22 OR # 23
25. # 19 AND # 24
26. # 1 AND (# 1 # 3 OR # 4 OR # 5 OR # 6 OR # 7, OR # 8 OR # 9 OR # 10 OR #11 OR #12) AND # 13 AND # 15 AND (#16) AND # 17 AND #18 AND (# 20 OR #21 OR 22 OR 23)

BÚSQUEDA	RESULTADO
<p><Búsqueda de PubMed correspondiente>. ("Hemoglobinuria, Paroxysmal/classification"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/diagnosis"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/drug therapy"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/epidemiology"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/etiology"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/mortality"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/physiology"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/prevention and control"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/radiography"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/surgery"[Mesh] OR "Hemoglobinuria, Paroxysmal/therapy"[Mesh]) AND (free full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (systematic[sb] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Multicenter Study[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Guideline[ptyp] OR Comparative Study[ptyp]))</p>	21 documentos

1. Hemoglobinuria, Paroxysmal[Mesh]
2. Classification [Subheading]
3. Diagnosis [Subheading]
4. Epidemiology [Subheading]
5. Etiology [Subheading]
6. Mortality [Subheading]
7. Physiology [Subheading]
8. #2 OR #3 OR #4 OR#5 OR #6 OR #7
9. #1 AND #8
- 10.free full text[sb]
- 11.
- 12.last 5 years"[PDat]
- 13.Humans[Mesh]
- 14.#9 AND #10 AND #11 AND #12
15. systematic[sb]
- 16.Randomized Controlled Trial[ptyp]
- 17.Practice Guideline[ptyp]
- 18.Multicenter Study[ptyp]
- 19.Meta-Analysis[ptyp]
- 20.Guideline[ptyp]
- 21.Comparative Study[ptyp]
- 22.#14 OR #15 OR #16 OR#17 OR #18 OR #19 OR #20
- 23.#13 AND #21
- 24.#1 AND (#2 OR #3 OR #4 OR#5 OR #6 OR #7) AND #9 AND #10 AND #11 AND #12 AND (#14 OR #15 OR #16 OR#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21).

5.2. Escalas de Gradación

La escala Shekelle clasifica la evidencia en niveles (categorías) e indica el origen de las recomendaciones emitidas por medio del grado de fuerza. Para establecer la categoría de la evidencia utiliza números romanos de I a IV y las letras a y b (minúsculas). En la fuerza de recomendación letras mayúsculas de la A a la D.

CATEGORÍA DE LA EVIDENCIA	FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN
la. Evidencia para meta-análisis de los estudios clínicos aleatorios	A. Directamente basada en evidencia categoría I
lb. Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio	
lla. Evidencia de por lo menos un estudio controlado sin aleatoriedad	B. Directamente basada en evidencia categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia I
llb. Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental o estudios de cohorte	
III. Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas	C. Directamente basada en evidencia categoría III o en recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías I o II
IV. Evidencia de comité de expertos, reportes opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas	D. Directamente basadas en evidencia categoría IV o de recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías II, III

Modificado de: Shekelle P, Wolf S, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. BMJ 1999; 3:18:593-659.

5.3. Cuadros o figuras

CUADRO 1.

PACIENTES QUE REQUIEREN INVESTIGACIÓN DE ANEMIA HEMOLÍTICA ADQUIRIDA CON PRUEBA DE COOMBS NEGATIVA.	
1.	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes con anemia hemolítica adquirida con prueba de Coombs negativa
2.	<p>Hemolisis intravascular: () especialmente, que se acompaña de:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trombocitopenia • Deshidrogenasa láctica elevada • Hiperbilirrubinemia indirecta • Hemoglobinuria en diversos rango • Esquitocitos o células fragmentadas en frotis de sangre periférica • Fiebre • Diarrea asociada a SHIGA-toxina • Alteraciones neurologicas • Alteraciones renales • Antecedente de trasplante de células tallo hematopoyética • Uso de medicamentos como ciclosporina, tricolimus • Carcinomatosis • Quemaduras extensas de tercer grado • Marcha, tocar bongó.
3.	<p>Paciente con trombosis venosa en sitios inusuales:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome Budd-Chiari • Otros sitios intra-abdominales (por ejemplo en vena mesentérica, esplénica y porta) • Venas cerebrales • Venas dérmicas <p>Con signos de anemia hemolítica Con citopenia no explicada</p>
4.	<p>Otran anemias hemolíticas sin esquistocitos en sangre periférica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Parasitosis • Infecciosas

Fuentes: Parker, 2005 (From bloodjournal.hematologylibrary.org by guest on August 15, 2012); Borowitz, 2010

**CUADRO 2. ESTUDIOS PARA IDENTIFICACIÓN DE CASOS CON SOSPECHA DE HPN
[PRUEBAS DE DETECCIÓN (A-I), CONFIRMATORIAS (L-M) Y DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA (N)]**

A	Historia médica con énfasis en síntomas de hemoglobinuria, enfermedad tromboembólica, disfagia, odinofagia, dolor abdominal, y disfunción eréctil.
B	Citometría hemática completa y recuento de reticulocitos
C	Deshidrogenasa láctica
D	Prueba de Coombs directo
E	Análisis de orina con sedimento
F	Fosfatasa alcalina leucocitaria (LAP, siglas en inglés)
G	Creatinina y nitrógeno de urea
H	Estudios de ferrocínética (hierro sérico, capacidad total de fijación de hierro, ferritina).
I	Estudio de haptoglobinas y hemoglobina libre
L	Determinación por citometría de flujo de eritrocitos, granulocitos y monocitos de clonas: I, II y III.
M	Aspiración de médula ósea y biopsia de hueso
N	Citometría de flujo (FLAER: granulocitos y monocitos)

Fuentes: Parker, 2005; Sutherland, 2012, Krauss JS, 2003

CUADRO 3. CRITERIOS ESENCIALES PARA EL ABORDAJE DIAGNÓSTICO

- Citometría hemática (anemia, bicitopenia o pancitopenia) con cuenta de reticulocitos elevados
- Determinación sérica de deshidrogenasa láctica (elevada), bilirrubinas (indirecta elevadas), haptoglobina (baja) y prueba de Coombs directo (negativo),
- Revisión de extendido de sangre periférica con policromacia,
- Evidencia de una población de células periféricas deficientes de CD55 y CD59 por citometría de flujo (eritrocitos, granulocitos y monocitos).

Médula ósea:

- Aspirado de médula ósea y biopsia de hueso
- Citogenética

o

Fuentes: Parker, 2005; Sutherland, 2012.

5.4. Diagramas de Flujo

Diagrama de flujo 1-Diagnóstico Clínico Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo

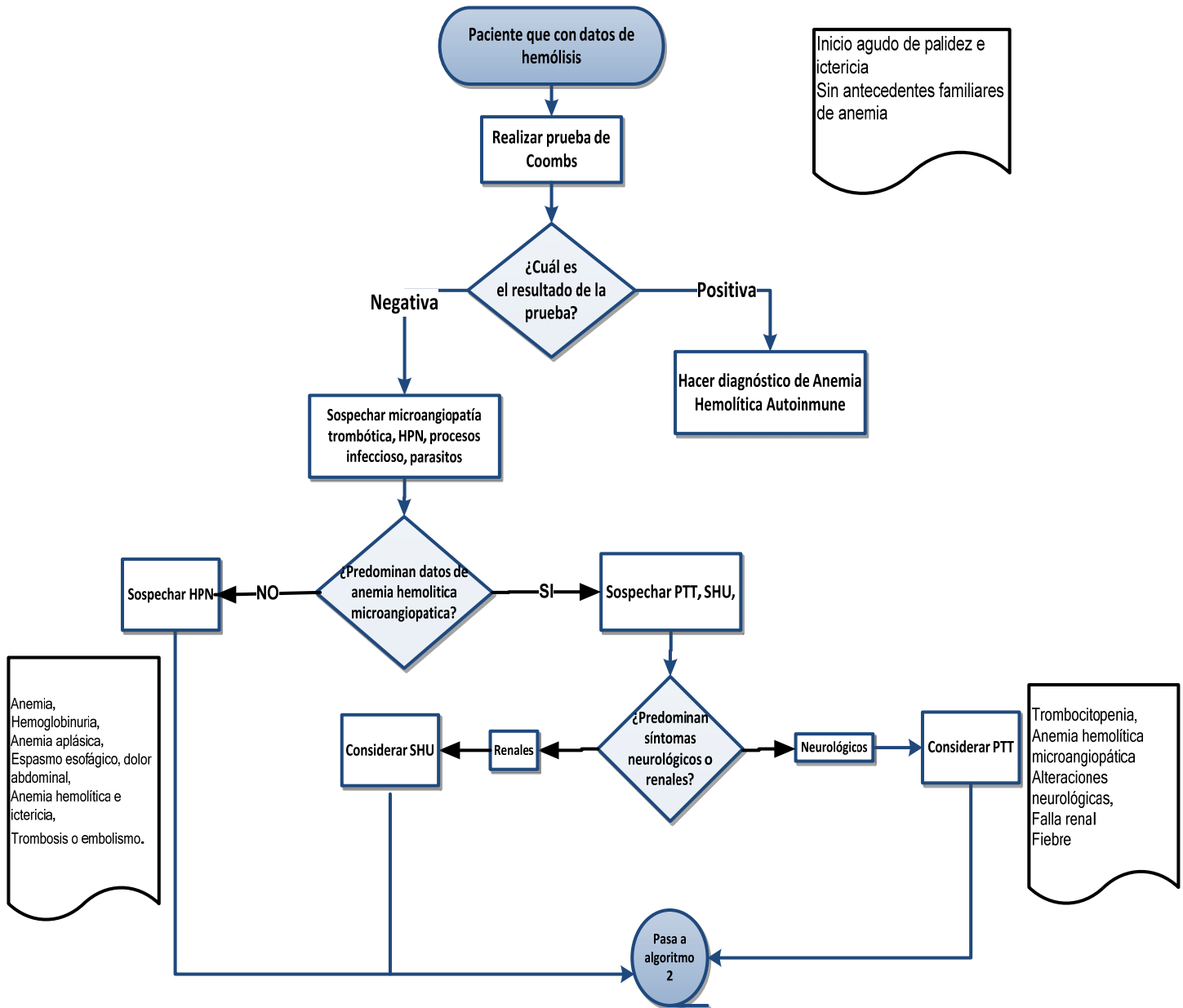


Diagrama de flujo 2-Diagnóstico Laboratorio Púrpura Trombocitopénica Trombótica (PTT) y Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)

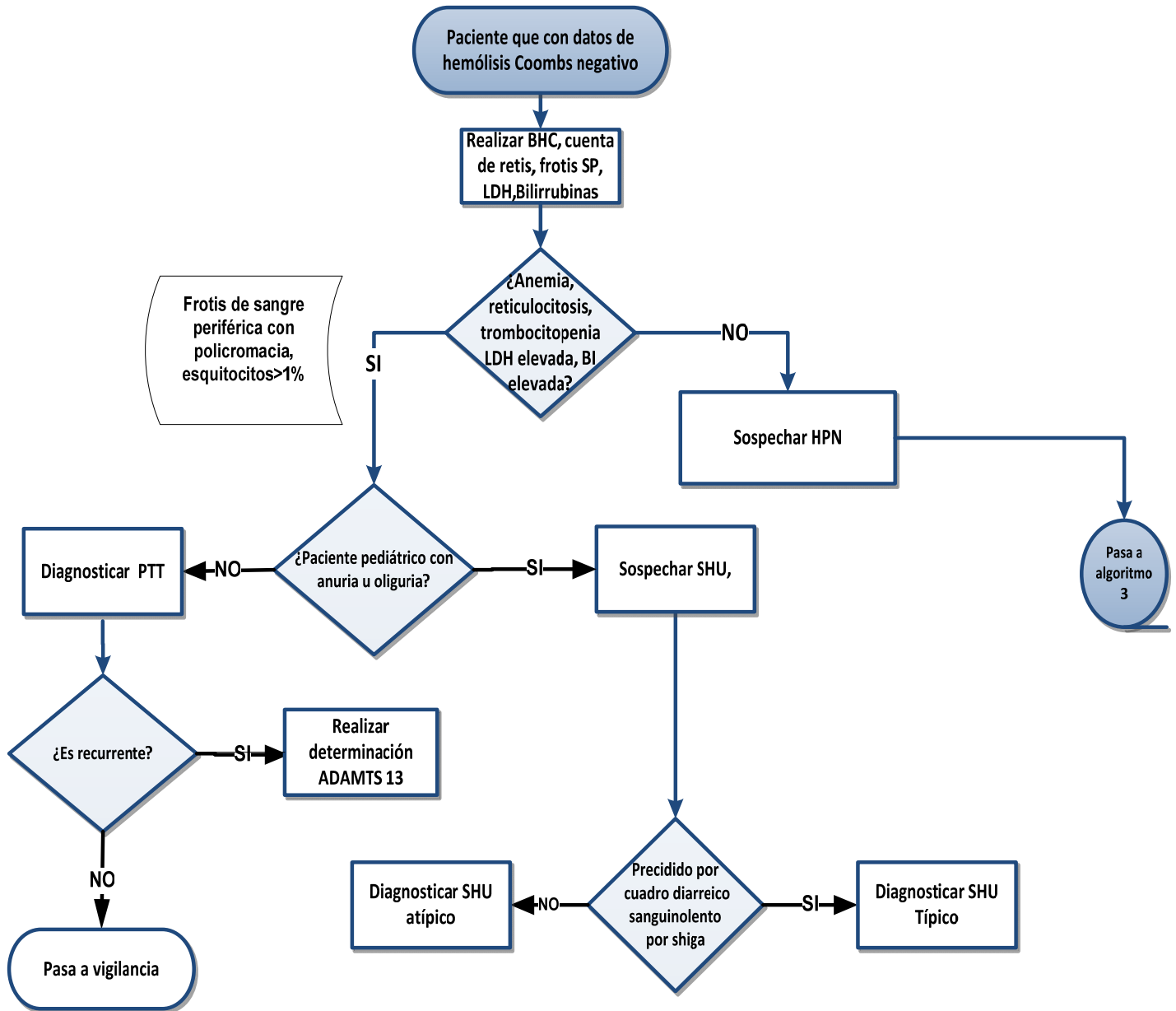
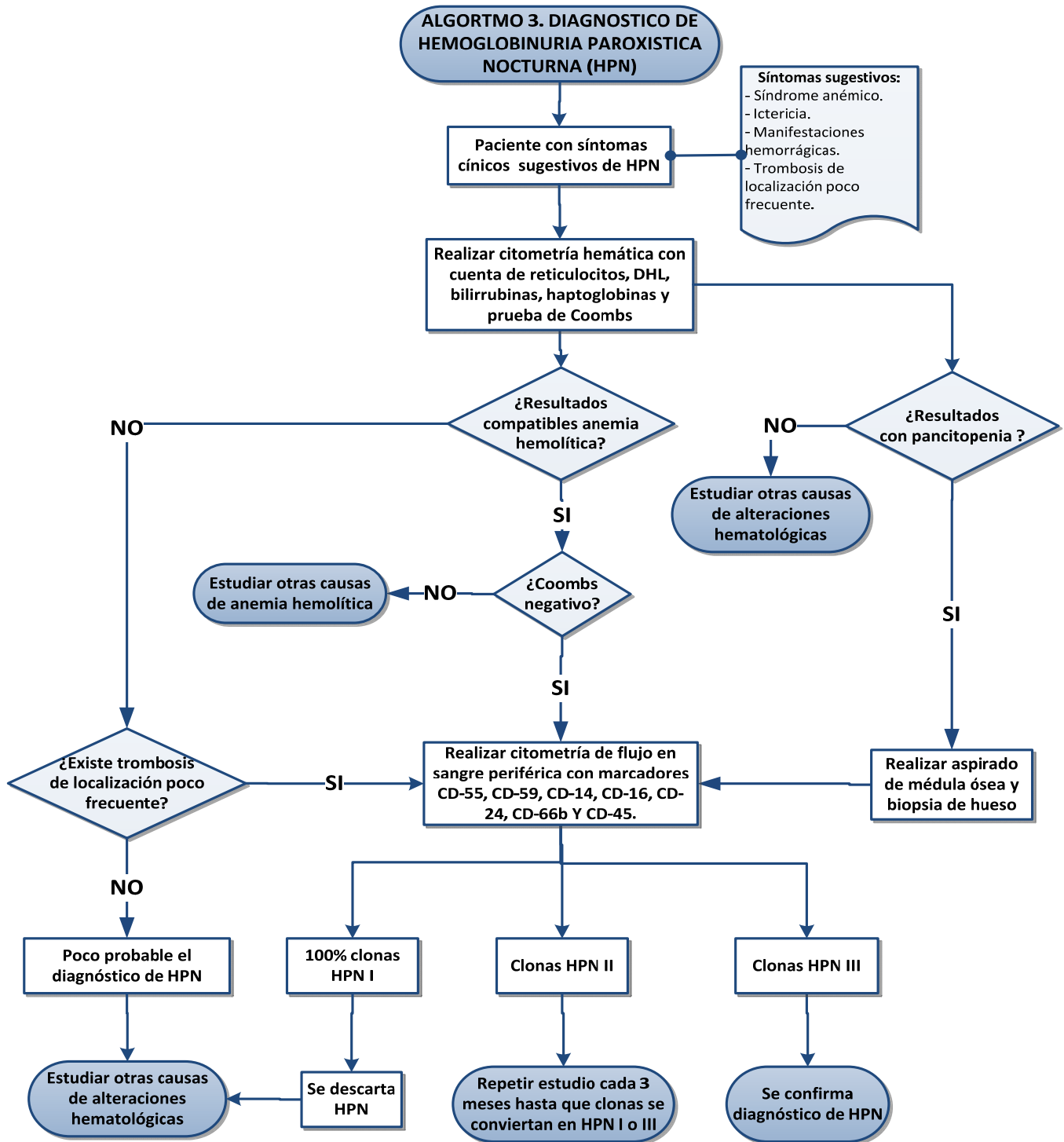


Diagrama de flujo 3-Diagnóstico de Hemoglobinuria Paroxística Nocturna



5.5. Cédula de Verificación de Apego a las Recomendaciones Clave de la Guía de Práctica Clínica

Diagnóstico(s) Clínico(s):			
CIE-9-MC / CIE-10		D59	
Código del CMGPC:			
TÍTULO DE LA GPC			Calificación de las recomendaciones
Abordaje Diagnóstico de las Anemias Hemolíticas Adquiridas Coombs Negativo			
POBLACIÓN BLANCO	USUARIOS DE LA GUÍA	NIVEL DE ATENCIÓN	
Población de ambos sexos y todos los grupos de edad	Especialistas en pediatría, medicina interna, hematologías, urólogías, geriatría, urgencias médicas	2° y 3° nivel de atención	
			(Cumplida: SI=1, NO=0, No Aplica=NA)
RECOMENDACIONES			
POR FAVOR, FORMULE LOS INCISOS DE PREFERENCIA EN FORMA AFIRMATIVA O BIEN, EN PREGUNTA. EN CASO DE OPTAR POR ESTA ÚLTIMA FORMA, INCLUYA LOS SIGNOS DE INTERROGACIÓN (?). GRACIAS POR SU COLABORACIÓN.			
Sospecha anemia hemolítica adquirida en paciente que presenta datos de palidez e ictericia de instalación aguda,			
Ante la presencia de orina oscura sospecha anemia hemolítica intravascular y descarta microangiopatías trombóticas, hemoglobinuria paroxística nocturna y procesos infecciosos o parasitarios			
Pacientes con anemia hemolítica con predominio de manifestaciones neurológicas sospechar PTT y con predominio de manifestaciones renales Síndrome Hemolítico Urémico (SHU)			
El cuadro clínico de diarrea sanguinolenta asociada a bacterias que producen shigatoxina orienta al diagnóstico de SHU típico.			
Identifica a individuos en edad pediátrica con riesgo de secuela al momento del egreso hospitalario, y asegura su adecuado seguimiento.			
Si el SHU no esta asociado a cuadro clínico de diarrea ni a shiga toxina considerad diagnóstico de Síndrome Hemolítico Urémico atípico (SHUa)			
En pacientes con prótesis cardíacas, daño valvular, quemaduras de tercer grado extensas, con datos de hemólisis sospechar microangiopatía trombótica			
Sospecha Hemoglobinuria Proxística Nocturna (HPN) en individuo que presenten los siguientes datos clínicos: Ø Anemia, Ø Hemoglobinuria, Ø Anemia aplásica, Ø Espasmo esofágico, dolor abdominal, Ø Anemia hemolítica e ictericia, Ø Trombosis o embolismo			
Considera el riesgo de trombosis en paciente con HPN .			
Investiga HPN en paciente con trombosis en lugares no frecuentes.			
DIAGNÓSTICO CLÍNICO			
En pacientes que presenten datos de palidez e ictericia de instalación aguda le realiza citometría hemática con cuenta de reticulocitos, FSP, bilirrubinas, DHL, examen general de orina y prueba de Coombs.			
El diagnóstico inicial de PTT lo realiza con historia clínica, examen físico y estudios de laboratorio de rutina.			
Sospechar microangiopatías trombóticas, HPN, procesos infecciosos o parasitarios en pacientes con anemia hemolitica intravascular y Coombs negativo			

Realiza estudios de coagulación, determinación de hepatitis B, C, virus inmunodeficiencia humana (VIH) y en mujeres en edad fértil prueba de embarazo.	
Realiza diagnóstico de PTT esencialmente clínico.	
Sospecha HPN en paciente con presencia de anemia, leucopenia o trombocitopenia, en forma aislada o combinada	
En paciente con sospecha de HPN realiza estudios de biometría hemática con cuenta de reticulocitos, deshidrogenasa láctica, Coombs directo y ferrocínica	
Se recomienda utilizar en la prueba de citometría de flujo los siguientes marcadores para confirmar el diagnóstico: CD55, CD59, CD14, CD16, CD24, CD66b y CD45	
Realiza la citometría de flujo en sangre periférica para el diagnóstico HPN. Si el resultado es 100% de células HPN lo considera normal	
En casos en los que existan datos clínicos y de laboratorio con sospecha de HPN y la prueba inicial haya sido negativa, realiza nueva citometría de flujo a los 6 meses, y si es necesario lo solicita hasta en 3 ocasiones con la misma frecuencia	
Realiza aspirado de médula ósea y biopsia de hueso en paciente con sospecha de HPN y pancitopenia grave	
CRITERIOS DE EVALUACIÓN	
Total de recomendaciones cumplidas (1)	
Total de recomendaciones no cumplidas (0)	
Total de recomendaciones que no aplican al caso evaluado (NA)	
Total de recomendaciones que aplican al caso evaluado	
Porcentaje de cumplimiento de las recomendaciones evaluadas (%)	
Apego del expediente a las recomendaciones clave de la GPC (SI/NO)	

6. GLOSARIO

ADAMTS 13: Por siglas en inglés (**A** Desintegrin **A**nd **M**etalloproteinase with **T**hrombo-**S**pondin-1 like motifs) es una metaloproteasa que rompe los grandes multímeros de factor von Willebrand. Su deficiencia se asocia a púrpura trombocitopénica trombótica

Análisis multiparamétrico: consiste en la medición de los diferentes parámetros de las células y expresión de los diferentes marcadores.

Células tallo: son células que tienen la capacidad de dividirse y diferenciarse en varios tipos de células especializadas y de autorenovación para producir más células madre.

Citometría de flujo: Técnica de análisis celular que implica medir las características de dispersión de luz y fluorescencia que poseen las células conforme se les hace pasar a través de un rayo de luz, estando las células suspendidas en un fluido.

Citometría de flujo con la técnica de FLAER: Citometría de alta sensibilidad que cuantifica células deficientes de GPI-AP (Glucosidil-fosfatidil-inositol - proteínas de anclaje), usando un marcador fluorescente que se trata de la aerolisina producto de la bacteria aeromona hydrophila.

Clona: Copia fiel y exacta de la célula de origen.

Clona afectada: línea celular afectada de la célula de origen.

Esquitocitos: eritrocitos fragmentados que pueden observarse en el frotis de sangre periférica

Ferrocínica: hierro sérico, capacidad de fijación e índice de saturación a transferrina y cuantificación de ferritina.

FLAER: *fluorescinated inactive aerolysin variante*, por sus siglas en inglés, consiste en la introducción de una toxina que se une selectivamente a las clonas afectadas de HPN.

Haptoglobina: proteína que se fija a la hemoglobina liberada por la lisis de los eritrocitos.

HELLP: del inglés *hemolytic elevated liver low platelets*.

Hemólisis Extravascular: destrucción del eritrocito por el sistema reticuloendotelial

Hemólisis Intravascular: destrucción del eritrocito dentro de los vasos sanguíneos

Hemoglobinuria: presencia de orina oscura.

Hemosiderinuria: Presencia de hemosiderina en orina (por hemólisis), excediendo la capacidad de la haptoglobina para fijarla, filtrándose por el riñón presentándose en la orina.

Intravascular (lisis de los eritrocitos dentro de los vasos sanguíneos con hemosiderinuria).

Metaloproteasa: es una enzima que genera proteólisis (proteasas) y que en su funcionamiento requiere zinc o cobalto.

Microangiopatía: enfermedad de los vasos sanguíneos que puede ser en una arteria, vena o territorios capilares.

PIG-A: mutación genética, responsable de la deficiencia de la proteína de anclaje glicosilfosfatidilinositol (GPI)

Parámetros de las células: mide la complejidad, que depende de la granularidad.

Población pediátrica: individuos de ambos sexos desde el nacimiento a los 18 años de edad.

Policromacia: eritrocitos que se tiñen de diversas tonalidades, observados en el frotis de sangre periférica.

Prueba de Coombs directo: Prueba de detección de antiglobulina que evidencia los anticuerpos fijados a la membrana del eritrocito utilizando una inmunoglobulina, para evidenciar aglutinación y/o hemólisis.

Prueba de Ham: la base de la prueba es cuantificar la sensibilidad del eritrocito a la lisis por complemento utilizando un suero acidificado.

Prueba de Hemólisis con Sacarosa: cuantifica la sensibilidad del eritrocito a la lisis por complemento utilizando la sacarosa.

Trombofilia: propensión a desarrollar trombosis debido a anormalidades en el sistema de coagulación.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Guía Clínica HPN. Consenso para el diagnóstico y tratamiento de hemoglobinuria paroxística nocturna. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia. URL en http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf (acceso 28 nov 2012).
2. Araten D J, Notaro R, Thaler H T, Kernan N, Boulad F, Castro-Malaspina H et al. Thrombolytic therapy is effective in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a series of nine patients and a review of the literatura. *Haematologica* 2012;97(3):344-352.
3. Balestraccia A, Martina S, Toledo I, Cortia S y. Wainszteina R. Capacidad del período oligoanúrico para predecir secuela renal en niños con síndrome urémico-hemolítico asociado a diarrea. *Arch Argent Pediatr* 2012;110 (3):221-226.
4. Barbour T, Johnson S, Cohney S and Hughes P. Thrombotic microangiopathy and associated renal disorders. *Nephrol Dial Transplant* 2012 27: 2673–2685.
5. Batts E D and Lazarus H M. Diagnosis and treatment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy: real progress or are we still waiting? *Bone Marrow Transplantation* 2007, 40: 709–719.
6. Bedi N. Thrombotic thrombocytopenic purpura: a true haematological emergency. *Emerg Med J*, 2008; 25:10
7. Benhamou Y, Assié C, Boelle P-Y, Buffet M, Grillberger R, Malot S, et al. Development and validation of a predictive model for death in acquired severe ADAMTS13 deficiency-associated idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura: the French TMA Reference Center experience. *Haematologica* 2012; 97(8)
8. Bessler M, Hiken J. The pathophysiology of disease in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008:104-10
9. Blake-Haskins J A, Lechleider R J, and Kreitman R J. Thrombotic Microangiopathy with Targeted Cancer Agents. *Clin Cancer Res* 2011; 17(18): 5858–5866.
10. Dhaliwal G, Cornett P A, and Tierney L M. Hemolytic Anemia. *Am Fam Physician* 2004;69:2599- 2606.
11. Geerdink L M, Westra D, van Wijk J A E, Dorresteijn E M, Lilien M R, Davin J, et al. Atypical hemolytic uremic syndrome in children: complement mutations and clinical characteristics. *Pediatr Nephrol*, 2012; 27:1283–1291.
12. George JN. Clinical practice. Thrombotic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med*. 2006 May 4;354(18):1927-35. Review.
13. Guillaud C, Loustau V, Michel M. Hemolytic anemia in adults: main causes and diagnostic procedures. *Expert Rev Hematol*. 2012 Apr;5(2):229-41.

14. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2013 Jun 20;121(25):4985-96;
15. Höchsmann B, Rojewski M, Schrezenmeier H. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): higher sensitivity and validity in diagnosis and serial monitoring by flow cytometric analysis of reticulocytes; *Ann Hematol* 2011;90:887–899.
16. Inoue N, Izui-Sarumaru T, Murakami Y, Endo Y, Nishimura J, Kurokawa K, et al. Molecular basis of clonal expansion of hematopoiesis in 2 patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). *Blood* 2006;108: 4232-4236.
17. Kavanagh D, Goodship TH. Atypical hemolytic uremic syndrome, genetic basis, and clinical manifestations. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:15-20.
18. Kelly R, Richards S, Hillmen P, Hill A. The pathophysiology of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and treatment with eculizumab *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2009;5:911-921.
19. Koyfman A, Brém E and Chiang V W. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura. *Pediatric Emergency Care*. 2011; 27:11. 27.
20. Krauss JS. The Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH): *Lab Medicine*, 2012, 43, 20-24.
21. Krauss JS. Laboratory Diagnosis of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 2003;33(4):20-24..
22. Madkaikar M, Gupta F, Ghosh K. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: diagnostic test, advantages & limitations. *European J of Haematology* 2009; 83:503-511.
23. Mannucci PM, Peyvandi F. TTP and ADAMTS13: When Is Testing Appropriate?. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2007:121-6.
24. Miller DT, Hunsberger BC, Bagwell CB. PI-Deficient Leukocyte Flow Cytometric Data Using Gem Stone TM. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2012;82B:319–324.
25. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med*. 2002 Aug 22;347(8):589-600.
26. Morales–Polanco, López-Karpovitch X, Góngora–Biachi R. Síndromes de falla medular. Avances en su biología y tratamiento. *Hematología actualización* 2005: 28- 41.
27. Murrin R, Murray J. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura: aetiology, pathophysiology and treatment. *Blood Reviews* (2006) 20, 51–60
28. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med*. 2009 Oct 22;361(17):1676-87.
29. Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura J, Bessler M, Ware R, et al. International PNH Interest Group. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* 2005;106(12):3699-3709.

30. Parker CJ. Historical aspects of paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: 'defining the disease'. *Br J Haematol*. 2002 Apr;117(1):3-22
31. Parker CJ. Management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the era of complement inhibitory therapy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2011;2011:21-9. doi: 10.1182/asheducation-2011.1.21.
32. Pu JJ, Brodsky RA. Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria from Bench to Bedside. *Clin Transl Sci*. 2011, 4(3): 219–224.
33. Richards S, Hill A, Hillmen P. Recent advances in the diagnosis, monitoring, and management of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2007;72B:291-298
34. Sadler JE, Moake JL, Miyata T, George JN. Recent advances in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004:407-23.
35. Scully M, Hunt B, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British Journal Haematology*, 2012; 10: 1365-2141.
36. Sutherland DR, Keeney M, Illingworth A. Practical Guidelines for the High-Sensitivity Detection and Monitoring of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Clones by Flow Cytometry. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2012;82B:195–208.
37. Sutherland DR, Kuek N, Azcona-Olivera J, Anderson T, Acton E, Barth D, et al. Use of a FLAER-Based WBC Assay in the Primary Screening of PNH Clones. *Am J Clin Pathol* 2009;132:564-572.
38. Sutherland R, Kuek N, Davidson J, Barth D, Chang H, Yeo E, et al. Diagnosis PNH with FLAER and Multiparameter Flow Cytometry. *Cytometry Part B (Clinical Cytometry)* 2007;72B:167–177.
39. Tefferi A. Anemia in Adults: A Contemporary Approach to Diagnosis. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 1274-1280
40. Terrell DR, Vesely SK, Kremer Hovinga JA, Lämmle B and George JN. Different disparities of gender and race among the thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic-uremic syndromes. *Am J Hematol*. 2010; 85(11): 844–847..
41. Zheng XL and Sadler JE. Pathogenesis of Thrombotic Microangiopathies. *Annu Rev Pathol*. 2008 ; 3: 249–277.

8. AGRADECIMIENTOS

Se agradece a las autoridades del **Instituto Mexicano del Seguro Social** las gestiones realizadas para que el personal adscrito al centro o grupo de trabajo que desarrolló la presente guía asistiera a los eventos de capacitación en Medicina Basada en la Evidencia y temas afines, coordinados por **Instituto Mexicano del Seguro Social** y el apoyo, en general, al trabajo de las y los autores.

Instituto Mexicano de Seguro Social / IMSS

Srita. Luz María Manzanares Cruz	Secretaria	de	Excelencia	Clínica.
	Coordinación Técnica Coordinación de UMAE			
Sr. Carlos Hernández Bautista	Mensajero	de	Excelencia	Clínica.
	Coordinación Técnica Coordinación de UMAE			

9. COMITÉ ACADÉMICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera	Coordinador de Unidades Médicas de Alta Especialidad
Dr. Arturo Viniegra Osorio	Coordinador Técnico de Excelencia Clínica
Dra. Laura del Pilar Torres Arreola	Jefa de Área de Desarrollo de Guías de Práctica Clínica
Dra. Adriana Abigail Valenzuela Flores	Jefa del Área de Implantación y Evaluación de Guías de Práctica Clínica
Dra. Rita Delia Díaz Ramos	Jefa de Área de Proyectos y Programas Clínicos
Dra. Judith Gutiérrez Aguilar	Jefa de Área de Innovación de Procesos
Dr. Antonio Barrera Cruz	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Virginia Rosario Cortés Casimiro	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Aidé María Sandoval Mex	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Yuribia Karina Millán Gámez	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. María Antonia Basavilvazo Rodríguez	Coordinadora de Programas Médicos
Dr. Juan Humberto Medina Chávez	Coordinador de Programas Médicos
Dra. Adolfin Bergés García	Coordinadora de Programas Médicos
Dra. Socorro Azarell Anzurez Gutiérrez	Coordinadora de Programas Médicos
Lic. Ana Belem López Morales	Coordinadora de Programas de Enfermería
Lic. Héctor Dorantes Delgado	Coordinador de Programas
Lic. Abraham Ruiz López	Analista Coordinador
Lic. Ismael Lozada Camacho	Analista Coordinador

10. DIRECTORIO SECTORIAL Y DEL CENTRO DESARROLLADOR

DIRECTORIO SECTORIAL

Secretaría de Salud

Dra. Mercedes Juan
Secretaria de Salud

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. José Antonio González Anaya
Directora General

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

Lic. Sebastián Lerdo de Tejada Covarrubias
Director General

Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia

Lic. Laura Vargas Carrillo
Titular del Organismo SNDIF

Petróleos Mexicanos

Dr. Emilio Ricardo Lozoya Austín
Director General

Secretaría de Marina Armada de México

Almte. Vidal Francisco Soberón Sanz
Secretario de Marina

Secretaría de la Defensa Nacional

Gral. Salvador Cienfuegos Zepeda
Secretario de la Defensa Nacional

Consejo de Salubridad General

Dr. Leobardo Ruíz Pérez
Secretario del Consejo de Salubridad General

DIRECTORIO DEL CENTRO DESARROLLADOR

Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Javier Dávila Torres
Director de Prestaciones Médicas

Dr. José de Jesús González Izquierdo
Titular de la Unidad de Atención Médica

Dr. Jaime Antonio Zaldívar Cervera
*Coordinador de Unidades Médicas de Alta
Especialidad*

Dr. Arturo Viniegra Osorio
Coordinador Técnico de Excelencia Clínica

11. COMITÉ NACIONAL DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

	Dr. Eduardo González Pier	Presidente
	Subsecretario de Integración y Desarrollo del Sector Salud Dr. Pablo Antonio Kuri Morales	Titular
	Subsecretario de Prevención y Promoción de la Salud Dr. Guillermo Miguel Ruíz-Palacios y Santos	Titular
	Titular de la Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad Dr. Gabriel Jaime O'Shea Cuevas	Titular
	Comisionado Nacional de Protección Social en Salud Dra. María de las Nieves García Fernández	Titular
	Secretaria Técnica del Consejo Nacional de Salud Dr. Leobardo Carlos Ruíz Pérez	Titular
	Secretario del Consejo de Salubridad General General de Brigada M. C. Daniel Gutiérrez Rodríguez	Titular
	Director General de Sanidad Militar de la Secretaría de la Defensa Nacional Contraalmirante SSN, M.C. Pediatra Rafael Ortega Sánchez	Titular
	Director General Adjunto de Sanidad Naval de la Secretaría de Marina Armada de México Dr. Javier Dávila Torres	Titular
	Director de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social Dr. Rafael Manuel Navarro Meneses	Titular
	Director Médico del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado Dr. Marco Antonio Navarrete Prida	Titular
	Subdirector de Servicios de Salud de Petróleos Mexicanos Lic. Mariela Amalia Padilla Hernández	Titular
	Directora General de Integración del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dr. Ricardo Camacho Sanciprián	Titular
	Director General de Rehabilitación del Sistema Nacional para el Desarrollo Integral de la Familia Dr. José Meljem Moctezuma	Titular
	Comisionado Nacional de Arbitraje Médico Dr. Sebastián García Saisó	Titular
	Director General de Calidad y Educación en Salud Dra. Laura Elena Gloria Hernández	Titular
	Directora General de Evaluación del Desempeño Lic. Juan Carlos Reyes Oropeza	Titular
	Director General de Información en Salud M en A María Luisa González Rétiz	Titular y Suplente del presidente del CNGPC
	Directora General del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud Dr. Jaime Agustín González Álvarez	Titular 2015-2016
	Secretario de Salud y Director General del Organismo Público Descentralizado de Salud de Jalisco Dr. Jesús Zacarías Villareal Pérez	Titular 2015-2016
	Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Nuevo León Dr. Jorge Eduardo Mendoza Mezquita	Titular 2015-2016
	Secretario de Salud y Director General de los Servicios de Salud de Yucatán Dr. Enrique Luis Graue Wiechers	Titular
	Presidente de la Academia Nacional de Medicina Dr. Francisco Pascual Navarro Reynoso	Titular
	Presidente de la Academia Mexicana de Cirugía Lic. José Ignacio Campillo García	Titular
	Presidente Ejecutivo de la Fundación Mexicana para la Salud, A.C. M. en C. Víctor Manuel García Acosta	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina, A.C. Dr. Francisco Hernández Torres	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Mexicana de Hospitales, A.C. Lic. Alejandro Alfonso Díaz	Asesor Permanente
	Presidente de la Asociación Nacional de Hospitales Privados, A.C. Dr. Sigfrido Rangel Frausto	Asesor Permanente
	Presidente de la Sociedad Mexicana de Calidad de Atención a la Salud M. en C. Julio César Ballesteros del Olmo	Invitado
	Presidente de la Academia Mexicana de Pediatría Dr. Esteban Hernández San Román	Secretario Técnico
	Director de Evaluación de Tecnologías en Salud, CENETEC-Salud	