



Facultad de Veterinaria
Universidad Zaragoza



TRABAJO DE FIN DE GRADO EN VETERINARIA

Anemias Hemolíticas Inmunomediadas en perros y gatos

Immune-Mediated Hemolytic Anemia in dogs and cats

Autora

Sofía Hernández Fernández

Directoras

María Bautista Casajús

Isabel Luño Muniesa

Facultad de Veterinaria

2025

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
ABSTRACT.....	2
2. INTRODUCCIÓN.....	3
2.1. LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS.....	3
2.2. HEMATOPOYESIS Y ERITROPOYESIS.....	4
2.3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ERITROCITOS.....	5
2.4. ¿QUÉ ES UNA ANEMIA?.....	6
2.5. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS.....	7
2.6. ANEMIAS HEMOLÍTICAS.....	10
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	11
4. METODOLOGÍA.....	11
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	12
5.1. ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOMEDIADA.....	12
5.1.1. Etiopatogenia.....	12
5.1.2. Sintomatología.....	13
5.1.3. Diagnóstico.....	13
5.1.4. Tratamiento.....	15
5.1.5. Pronóstico.....	22
6. CONCLUSIONES.....	22
CONCLUSIONS.....	23
7. VALORACIÓN PERSONAL.....	23
8. BIBLIOGRAFÍA.....	24

1. RESUMEN

La anemia hemolítica inmunomediada es una patología cada vez más diagnosticada en la clínica de pequeños animales, con alta morbilidad y mortalidad. Su patogenia se basa en la destrucción de los hematíes circulantes debido a la formación de autoanticuerpos que atacan a la membrana de los mismos.

La clasificación más actualizada las divide en no asociativas, cuando no establece un agente causante de la hemólisis, y asociativas, cuando hay una causa que, potencialmente, puede ser la desencadenante del trastorno inmunomediado. Entre las causas de la hemólisis destacan las neoplasias, los agentes infecciosos (siendo diferentes para las distintas especies animales), farmacológicas, inflamaciones necrotizantes y la inmunomediada, sin embargo, en muchas ocasiones no es posible dar con el agente causal, y se terminan diagnosticando como idiopáticas.

Los pacientes que acuden a consulta presentan síntomas inespecíficos como apatía, palidez de las mucosas o ictericia, entre otros.

Para llegar al diagnóstico definitivo es necesario establecer un diagnóstico diferencial que servirá de guía en las pruebas a realizar, siendo el Test de Coombs una de las más concluyentes, además de la evaluación de otros parámetros hematológicos como los reticulocitos y la bilirrubina.

El tratamiento depende principalmente de la causa, sin embargo, en la mayoría de los casos de anemia hemolítica inmunomediada se requiere de terapia inmunosupresora, pudiendo llegar a ser necesaria la esplenectomía.

El diagnóstico y manejo tempranos son cruciales para mejorar el pronóstico y evitar las complicaciones asociadas, como la coagulación intravascular diseminada, que puede acabar con la vida del paciente.

ABSTRACT

Autoimmune hemolytic anemia is an increasingly diagnosed condition in small animal clinics, with high morbidity and mortality. Its pathogenesis is based on the destruction of circulating red blood cells due to the formation of autoantibodies that attack their membrane.

The most updated classification divides it into non-associative, when no causative agent for hemolysis is identified, and associative, when there is a cause that potentially triggers the immune-mediated disorder. Among the causes of hemolysis, neoplasms, infectious agents (which vary among different animal species), pharmacological factors, necrotizing inflammations, and immune-mediated causes are prominent. However, in many cases, it is not possible to identify the causative agent, and the condition is diagnosed as idiopathic.

Patients presenting to the clinic show nonspecific symptoms such as apathy, mucosal pallor, or icterus, among others.

To reach a definitive diagnosis, it is necessary to establish a differential diagnosis, which will guide the tests to be performed. The Coombs test is one of the most conclusive, along with the evaluation of other hematological parameters such as reticulocytes and bilirubin.

Treatment mainly depends on the underlying cause. However, in most cases of autoimmune hemolytic anemia, immunosuppressive therapy is required, and splenectomy may become necessary.

Early diagnosis and management are crucial for improving prognosis and preventing associated complications, such as disseminated intravascular coagulation, which may be fatal for the patient.

2. INTRODUCCIÓN

En el siguiente trabajo vamos a estudiar el tejido sanguíneo, para así poder llegar a explicar el desorden, la etiología y los tratamientos más adecuados para los diferentes pacientes con anemia hemolítica inmunomediada.

2.1. LAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

La sangre es un tipo de tejido conjuntivo especializado en el cual se distingue un componente celular y una matriz extracelular. Esta última se encuentra en estado líquido, ya que su componente mayoritario es el agua, por la cual difunde el material celular a través de los vasos sanguíneos.

En cuanto al componente celular, en los mamíferos podemos distinguir diferentes tipos, que son los eritrocitos, hematíes o glóbulos rojos; los leucocitos o glóbulos blancos y las plaquetas o trombocitos.

Los leucocitos, a su vez, se pueden diferenciar en dos grupos según la presencia o ausencia de gránulos en su citoplasma: leucocitos granulocíticos y leucocitos agranulocíticos. Los granulocitos los componen los neutrófilos, eosinófilos y basófilos, y dentro de los agranulocitos se encuentran los linfocitos y los monocitos. (Universidad Complutense de Madrid, 2015).

2.2. HEMATOPOYESIS Y ERITROPOYESIS

La hematopoyesis es la formación de todas las células sanguíneas, principalmente en la médula ósea, y comienza a desarrollarse en la etapa fetal. (Elsevier Connect, 2019).

Es un proceso que parte de células madre hematopoyéticas de origen mesenquimal, las cuales van a proliferar y a diferenciarse en los distintos tipos de células sanguíneas maduras circulantes. (Bonillo, 2019).

La hematopoyesis comienza en la etapa fetal, estando involucrados distintos órganos y localizaciones anatómicas, tales como el saco vitelino y diferentes estructuras vasculares, entre otros. Allí las células van proliferando en forma de “oleadas”, diferenciándose así distintas etapas, separadas temporalmente: hematopoyesis embrionaria y hematopoyesis adulta (Bonillo, 2019). Una vez el animal es maduro, el proceso se centra principalmente en la médula ósea de huesos planos y en algunas epífisis de huesos largos. (Ayala et al., 2001).

Las células madre hematopoyéticas son células multipotenciales capaces de dividirse exponencialmente dando lugar a cualquier línea hematopoyética: mieloide o linfoide. (Ayala et al., 2001). Las células madre hematopoyéticas darán lugar a dos tipos de células pluripotenciales, uno generando la línea de células linfocíticas y algunas mielocíticas, y otro que producirá otras células mieloides, eritrocitos y plaquetas. (Elsevier Connect, 2019).

El primero es el encargado de producir las líneas celulares de Linfocitos T, Linfocitos B y las ILC (célula linfoide innata), aparte de otras células mieloides.

La otra línea es la encargada de los precursores de las células eritrocíticas, megacariocíticas, granulocíticas y monocíticas, es decir, las que darán lugar a los eritrocitos, plaquetas, leucocitos granulocíticos y monocitos maduros respectivamente. (Elsevier Connect, 2019).

Así pues, la eritropoyesis es el proceso de formación de los eritrocitos, que tal como se describía anteriormente, se origina de una célula pluripotencial de la línea mieloide, la cual origina, además, otros tipos de células. La clave para que esta célula pluripotencial acabe diferenciándose en un eritrocito, es la presencia de la eritropoyetina, una hormona de

naturaleza glicoproteica que se sintetiza en las células peritubulares del riñón, especialmente en situaciones de hipoxia tisular. (Barbolla et al., 2002; Day et al., 2004).

Durante el proceso de maduración y diferenciación de la célula madre progenitora a eritrocito, el tamaño celular se va reduciendo, la cromatina se va condensando y el núcleo acaba desapareciendo.

La célula pluripotencial mieloide comienza generando la célula progenitora BFU-E (unidad formadora de bote-eritrocitos), cada una prolifera diferenciándose en una célula progenitora CFU-E (unidad formadora de colonias-eritroide), ambas dependientes de la acción de la eritropoyetina. A partir de cada célula CFU-E se genera un proeritroblasto, de este un eritroblasto basófilo, con gran cantidad de ribosomas, además de comenzar con la síntesis de hemoglobina. Estos eritroblastos basófilos van acumulando hemoglobina para diferenciarse en eritroblastos policromatófilos, y estos en eritroblastos ortocromatófilos, paso en el que se produce la enucleación celular. Estos últimos son los que se van a diferenciar en reticulocitos, última célula del proceso previa al eritrocito maduro. (Pen et al., 2011; Megías et al., 2023).

Los eritrocitos maduros son secretados a la sangre donde permanecerán circulando alrededor de 100 días (en el perro la vida media de un eritrocito es de 100 días. Sin embargo, en el gato es, aproximadamente, de entre 85-90 días) (Rebar et al., 2002).

Una vez estos mueren, son eliminados por los macrófagos, tanto del hígado como del bazo, incluso de la propia médula ósea. Estos órganos son los responsables de la degradación de la hemoglobina. (Megías et al., 2023).

2.3. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS DE LOS ERITROCITOS

Como hemos dicho anteriormente, la principal función del eritrocito es el transporte de oxígeno por los vasos sanguíneos hasta los diferentes tejidos del organismo, función que encabeza la hemoglobina. Además, también se encarga de extraer el dióxido de carbono de dichos tejidos, realizándose así el intercambio gaseoso. (Rebar et al., 2002).

Para que su circulación por el torrente sanguíneo se lleve a cabo de manera favorable, el glóbulo rojo tiene gran plasticidad y una morfología característica. En el perro, en forma de disco bicóncavo, que en un frotis de sangre se aprecia una marcada zona central pálida, así como con un tamaño de 6-7 micras. Sin embargo, en el gato, aunque la estructura de disco se conserva, la palidez de la zona central es leve, casi inapreciable, además de que posee un tamaño ligeramente menor, de 5'5 - 6 micras. (Rebar et al., 2002).

2.4. ¿QUÉ ES UNA ANEMIA?

La anemia es una afección en la que el número de glóbulos rojos, la concentración de hemoglobina que contienen y/o el hematocrito son inferiores al rango determinado en cada especie. (Guananjay, 2019; OMS, 2024).

Las anemias en perros es uno de los hallazgos casuales más comunes que se encuentran en la clínica veterinaria, este término hace referencia a una disminución de glóbulos rojos en la sangre y por tanto a una deficiencia en el aporte de oxígeno a los tejidos. (Forte, 2021).

Para entender el concepto de anemia, es importante centrarnos en otras definiciones relacionadas, como la del glóbulo rojo. Los eritrocitos son uno de los elementos mayoritarios de la sangre, los cuales se componen principalmente de hemoglobina. La hemoglobina es una proteína formada por cuatro cadenas polipeptídicas unidas a un grupo hemo, el cual está constituido por un átomo de hierro (Fe^{2+}) que se unirá a un átomo de oxígeno. Dicha hemoglobina es la que le da el color rojo característico a la sangre, y es la encargada de transportar el oxígeno necesario a todos los tejidos del organismo. (Forte, 2021).

Para poder clasificar las anemias, es imprescindible conocer los siguientes índices y parámetros del hemograma, que ayudarán a establecer una lista de las posibles etiologías:

- **Recuento total de glóbulos rojos (RBC):** Es el número absoluto de eritrocitos que hay por 1 microlitro de sangre. $5,5 - 8,5 \times 10^6/\mu\text{L}$. Con este rango podemos determinar si estamos ante una anemia (por debajo del valor mínimo) o ante un caso de deshidratación o eritrocitosis (por encima del valor máximo).
- **Hematocrito (HCT):** Es el porcentaje que ocupan los eritrocitos en el volumen total de la sangre, teniendo en cuenta tanto el número como el tamaño de estos. $37 - 55\%$. Con este rango podemos determinar si estamos ante una anemia (por debajo del valor mínimo) o ante un caso de deshidratación o eritrocitosis (por encima del valor máximo).
- **Hemoglobina (HGB):** Es la cantidad de hemoglobina que hay en cada decilitro de sangre. $12 - 18 \text{ g/dl}$. Con este rango podemos determinar si estamos ante una anemia (por debajo del valor mínimo) o ante un caso de deshidratación o eritrocitosis (por encima del valor máximo).
- **Volumen Corpuscular Medio (VCM):** Expresa el volumen y/o el tamaño medio de los eritrocitos. $60 - 77\text{fl}$ (femtolitros $\square 1\text{fl} = 10^{-15}$ litros). Con este parámetro podemos clasificar la anemia (en caso de que lo sea) como microcítica (por debajo

del valor mínimo), normocítica (dentro del rango) o macrocítica (por encima del valor máximo).

- **Hemoglobina Corpuscular Media (HCM):** Expresa la cantidad media de hemoglobina que hay en cada glóbulo rojo. 18 – 30pg (picogramos \square 1pg = 10^{-12} g). Permite clasificar las anemias en hipocrómicas (por debajo del valor mínimo), normocrómicas (dentro de rango) o hiperocrómicas (por encima del valor máximo).
- **Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM):** Mide la concentración media de hemoglobina que hay en cada decilitro de sangre. 30 – 38g/dl. Permite clasificar las anemias en hipocrómicas (por debajo del valor mínimo), normocrómicas (dentro de rango) o hiperocrómicas (por encima del valor máximo). El VCM, la HCM y la CHCM se denominan índices de Wintrobe.
- **Variabilidad en el tamaño de los glóbulos rojos (RDW):** Expresa la equidad en el tamaño entre todos los eritrocitos de la sangre. 14,7 – 17,9%. Permite valorar la presencia de anisocitosis (por encima del valor máximo), es decir, que existan diferentes tamaños de glóbulos rojos en un mismo animal.
- **Porcentaje de reticulocitos (% RET):** Expresa el porcentaje de reticulocitos presentes en el total de la sangre. Valora la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. 0 – 1,5%. Clasifica las anemias como regenerativas (por encima de rango) o no regenerativas (por debajo de rango).
- **Recuento de reticulocitos (RETIC):** Expresa la cantidad de reticulocitos presentes en sangre. Valora la producción de glóbulos rojos en la médula ósea. 8 – 65 $\times 10^6/\mu\text{L}$. Clasifica las anemias como regenerativas (por encima de rango) o no regenerativas (por debajo de rango).

(Palomo et al., 2008; López y Mesa, 2015)

2.5. CLASIFICACIÓN DE LAS ANEMIAS

Las anemias se clasifican en función de diferentes criterios, que, según Hernández (2018) y Núñez y Bouda (2007) pueden dividirse de esta manera:

- La causa de la disminución del hematocrito.
- La respuesta medular.
- Los índices eritrocitarios.
- La presencia de hemólisis en el organismo.
- La gravedad de la anemia

a. Causa de disminución del hematocrito

Si la causa de la anemia es una hemorragia, la clasificaremos según el momento en el que esta se haya instaurado, hablaremos de una anemia:

- Aguda: Si esta aparece en las primeras 48 horas.
- Crónica: Se manifiesta cuando la hemorragia ha sucedido de manera gradual.

En el caso contrario, si la causa es la destrucción de los hematíes, estaremos ante una anemia hemolítica.

b. Respuesta medular

- Regenerativa: Cuando la médula ósea es capaz de responder a la situación de anemia aumentando la producción de eritrocitos. Los signos de regeneración son los siguientes:
 - Reticulocitosis: Aumento de los reticulocitos circulantes por encima del valor de referencia para la especie.
 - Anisocitosis: Presencia de eritrocitos de diferentes tamaños.
 - Policromasia: Son eritrocitos inmaduros, de gran tamaño, que indican la presencia de reticulocitos en sangre.
 - Hipocromía: Disminución de la concentración de hemoglobina en los glóbulos rojos. La zona central de la célula se ve aún más pálida.
 - Cuerpos de Howell-Jolly: Son restos del núcleo de las células eritroides inmaduras.
 - Punteado basófilo: Son concentraciones de ARN (ácido ribonucleico).
- No regenerativa: Cuando la médula ósea no es capaz de responder o responde de manera ineficaz.

En el ámbito práctico de la clínica veterinaria, esta es la clasificación en la que nos basamos para realizar un diagnóstico diferencial, gracias al cual se realizan las pruebas complementarias necesarias para llegar a un diagnóstico definitivo e instaurar el tratamiento adecuado.

c. Índices eritrocitarios

Según los índices de Wintrobe explicados previamente, podemos clasificar las anemias en:

- Anemia normocítica normocrómica: Los eritrocitos se presentan de tamaño y densidad de color normales según la especie. Podemos estar hablando tanto de anemias regenerativas como de no regenerativas según el causante y el estadio en el que se encuentre el animal. Cuando la causa es una hemólisis temprana, la anemia es regenerativa. En cambio, si el desencadenante es una producción reducida de glóbulos rojos o la falta de factores estimulantes de la hematopoyesis, la anemia es no regenerativa. (López y Mesa, 2015).
- Anemia macrocítica hipocrómica: Los eritrocitos se presentan de un tamaño mayor al correspondiente con la especie pero su concentración de hemoglobina es menor a lo normal. Este tipo de anemia es de carácter regenerativo cuando se presenta en casos de hemorragias o de tipo semirregenerativo si la causa consta de un defecto en la síntesis de hemoglobina o de nucleótidos. (López y Mesa, 2015).
- Anemia macrocítica normocrómica: Los eritrocitos son de un tamaño mayor al normal pero la concentración de hemoglobina se corresponde con la establecida para los eritrocitos de la especie. Este tipo de anemia semirregenerativa se presenta por deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y cobalto, aunque no es común diagnosticarla en animales. Sin embargo, podemos encontrarla en gatos infectados por el Virus de la Leucemia Felina (FeLV), en las primeras fases de la enfermedad. (Izquierdo et al. 2023).
- Anemia microcítica hipocrómica: Tanto el tamaño de los eritrocitos como la concentración de hemoglobina están disminuidos. Es una anemia semirregenerativa que puede verse en casos de intoxicación por plomo o en pacientes con Porfiria, debido al defecto en la síntesis de hemoglobina. (López y Mesa, 2015).

d. Presencia de hemólisis

Si se produce la hemólisis de los eritrocitos, hay que diferenciar si es una hemólisis intravascular o extravascular.

- Hemólisis intravascular: La destrucción de los glóbulos rojos se produce dentro de los vasos sanguíneos del animal y se manifiesta con hemoglobinemia y hemoglobinuria, es decir, aumento de la hemoglobina libre en sangre y en orina.

- Hemólisis extravascular: La destrucción de los eritrocitos se produce debido a la acción del sistema fagocítico, normalmente del bazo, aunque en ocasiones también del hígado y de la propia médula ósea. (Guananjoy, 2019).

e. Gravedad de la anemia

Esta clasificación se basa en el valor hematocrito. Los rangos citados son de valor aproximado, ya que cada laboratorio establece sus propios rangos de referencia.

En perros, podemos hablar de anemia:

- Leve: el valor hematocrito se encuentra entre el 30-37%
- Moderada: el hematocrito se encuentra entre 20-29%
- Grave: el hematocrito se encuentra entre 13-19%
- Muy grave: cuando el hematocrito es inferior al 13%

En gatos:

- Leve: el hematocrito se encuentra entre 20-24%
- Moderada: el hematocrito se encuentra entre 14-19%
- Grave: el hematocrito se encuentra entre 10-13%
- Muy grave: cuando valor el hematocrito es inferior al 10%

Cabe destacar que esta clasificación es teóricamente orientativa, ya que en la práctica, la gravedad no sólo se mide por este parámetro, también se tiene en cuenta la clínica que presenta el animal y la cronicidad del proceso (Núñez y Bouda, 2007).

2.6. ANEMIAS HEMOLÍTICAS

En las anemias hemolíticas, generalmente, los signos de regeneración eritrocitaria son muy marcados. Esto se debe principalmente al hierro que queda disponible de manera inmediata tras la destrucción masiva de los glóbulos rojos, utilizado para la eritropoyesis. (Guananjoy, 2019).

En estos casos, la médula ósea es capaz de aumentar la velocidad de su producción hasta seis u ocho veces, por lo tanto, si a pesar de la intensa regeneración la anemia se mantiene, es de destacar el gran número de hematíes que se pueden llegar a destruir en poco tiempo. Como hemos dicho anteriormente, cuando en perros y gatos con un valor hematocrito normal y un número considerable de reticulocitos circulantes en sangre, aparece

aumentada la bilirrubina sérica, y en su caso, bilirrubinuria o hemoglobinuria, es importante sospechar de un cuadro de hemólisis. (Nelson y Couto, 2020).

Según la causa, podemos dividir las anemias hemolíticas en varios subtipos. Nelson y Couto (2020) establecen la siguiente clasificación:

- Anemia hemolítica congénita y/o hereditaria
- Anemia hemolítica adquirida:
 - Anemia hemolítica inmunomediada.
 - Anemia hemolítica por agentes infecciosos: por Micoplasmosis, Babesiosis o Erlichiosis.
 - Anemia hemolítica por daño oxidativo: hepatopatías, por vitamina K, metionina, fenotiazinas o Zinc.
 - Anemia hemolítica por hipofosfatemia
 - Anemia hemolítica inducida por fármacos: como barbitúricos, metimazol, penicilinas o sulfamidas.
 - Isoeritrolisis neonatal

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La anemia hemolítica inmunomediada supone un porcentaje importante de casos que llegan a la clínica veterinaria hoy en día tanto en perros como en gatos. Debido a su compleja patogenia y a la gravedad del cuadro clínico, esta conlleva altas mortalidades en los pacientes que la padecen, por ello, su diagnóstico y tratamiento adquieren una gran importancia.

Este trabajo de fin de grado explora los mecanismos inmunológicos detrás de la anemia hemolítica inmunomediada (AHIM), su diagnóstico y las opciones terapéuticas más actuales, con el fin de proporcionar una comprensión integral de la enfermedad y contribuir a su manejo clínico.

4. METODOLOGÍA

La realización de este trabajo se ha basado en una revisión bibliográfica mediante la consulta de libros y artículos sobre medicina interna y anemia hemolítica inmunomediada en perros y gatos, como, por ejemplo, de el ACVIM (siglas en inglés del Colegio Americano de Medicina Interna Veterinaria).

Para ello, se ha requerido de los recursos disponibles en la biblioteca de la Facultad de Veterinaria de la Universidad de Zaragoza, así como de la búsqueda en bases de datos de buscadores científicos accesibles de internet como PubMed, Google Scholar, AlcorZe, Web of Science y Science Direct.

Para dicha búsqueda se han utilizado las siguientes palabras clave: “anemia”, “immune-mediated hemolytic anemia”, “erythrocytes”, “hemolysis”, “apathy”, “icterus”, “dogs” y “cats”.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. ANEMIA HEMOLÍTICA INMUNOMEDIADA

5.1.1. Etiopatogenia

La anemia hemolítica inmunomediada es el tipo de anemia que ha experimentado un mayor aumento de casos diagnosticados en los últimos años en perros y gatos, aunque en menor medida en la especie felina.

Tradicionalmente, se han clasificado como AHIM primaria o idiopática y AHIM secundaria, sin embargo, según el consenso de ACVIM, actualmente se clasifican como no asociativas y asociativas, respectivamente.

Aunque exista esta clasificación, la mayoría de los casos que se diagnostican en la clínica son de AHIM no asociativa, es decir, de origen idiopático. A pesar de esto, la AHIM se puede asociar a diferentes etiologías, como es la administración de fármacos (por ejemplo, antibióticos betalactámicos o barbitúricos), la vacunación, enfermedades infecciosas (como Micoplasmosis, Babesiosis, Anaplasmosis, Leishmaniosis, Leptospirosis, leucemia o inmunodeficiencia), tumoral o inflamatoria.

La AHIM conlleva una alta morbilidad y mortalidad debido a su compleja patogenia. Los autoanticuerpos formados se desplazan hasta los epítomos de las membranas de los eritrocitos, desencadenando un fenómeno de hemólisis extravascular mediada por los macrófagos. Además, el Complemento es capaz de intervenir interactuando con estos anticuerpos unidos a los hematíes facilitando la formación del complejo de ataque a la membrana, ocasionando así hemólisis intravascular. (ACVIM, 2019).

5.1.2. Sintomatología

El 70% de los perros con diagnóstico de AHIM son hembras con una media de 6 años de edad. Además, hay un factor predisponente de carácter genético en las razas Cocker Spaniel, Bichón Frisé, Pinscher Miniatura, Schnauzer Miniatura, Springer Spaniel Inglés, Collie de pelo duro y Spitz Finlandés. (UranoVet, 2019).

El cuadro clínico es inespecífico, por eso es una patología que se diagnostica como hallazgo casual en la clínica diaria. El principal motivo de consulta es la aparición de signos clínicos inespecíficos debidos a la anemia como debilidad, palidez de las mucosas, hiporexia e incluso síncope, así como signos relacionados con la hemólisis como es la ictericia o la hematuria, que resulta ser, en realidad, hemoglobinuria. También es común observar taquicardia y taquipnea en el paciente, además de esplenomegalia y hepatomegalia, no tan frecuentes. Hay que tener en cuenta que la AHIM puede tener complicaciones graves como coagulación intravascular diseminada (CID), tromboembolismo pulmonar o tromboembolismo en sistema nervioso central. (UranoVet, 2019).

5.1.3. Diagnóstico

La aproximación diagnóstica nos va a permitir distinguir si nos encontramos ante una AHIM asociativa o no asociativa.

Para ello, una de las pruebas principales a realizar es la PCR, para identificar agentes infecciosos causantes de hemólisis y/o anemia como *Ehrlichia*, *Bartonella*, *Babesia*, *Leptospira*, *Anaplasma phagocitolum* y *Mycoplasma haemocanis*.

Además, el diagnóstico por imagen puede resultar importante para detectar enfermedades subyacentes que puedan estar provocando la hemólisis.

Tanto con la radiografía y la ecografía abdominales se evalúa el tamaño y el estado de órganos como el hígado y el bazo, pudiendo detectar cuerpos extraños, infecciones (como una piometra), inflamaciones (como pancreatitis) o masas compatibles con neoplasias u otros procesos patológicos. La radiografía torácica también es un apoyo en aquellos casos en los que se sospeche de procesos tumorales primarios y/o metastásicos.

No obstante, es común no detectar el agente causal, así que la mayoría de las anemias hemolíticas inmunomediadas en los perros y los gatos acaban diagnosticándose como no asociativas.

Una vez confirmada la presencia de hemólisis hay que determinar si se debe a causas inmunomediadas. Las pruebas diagnósticas que se realizan a continuación en estos casos se enfocan en confirmar que hay un componente inmunomediado.

Sin embargo, el ACVIM recuerda que hay que tener en cuenta que no existe un protocolo de referencia para el diagnóstico de la anemia hemolítica inmunomediada, por lo que es necesario realizar una serie de pruebas complementarias que deben interpretarse en combinación de otras pruebas diagnósticas básicas como son el hemograma, la bioquímica sanguínea y el urianálisis.

Así pues, el hemograma revela una anemia macrocítica e hipocrómica en la mayoría de los casos, lo cual es signo de regeneración. Pero, en la tercera parte de los pacientes, se diagnostica anemia de tipo no regenerativo en la primera exploración debido a que la afección ha tenido una evolución aguda-hiperaguda y no se ha dado tiempo suficiente a que los signos de regeneración se instauren. También puede darse una anemia no regenerativa si los anticuerpos atacan a los precursores en la médula ósea (por ejemplo en una aplasia pura de la línea roja, la anemia hemolítica de precursores incluye un 30-50% de los casos) o si existe otra enfermedad que interfiere la eritropoyesis.

El valor hematocrito en la mayoría de casos de AHIM, se encuentra entre 8 y 28%. En cuanto a la serie blanca, es común encontrar leucocitosis con neutrofilia con una desviación a la izquierda y monocitosis. (Ettinger y Feldman, 2007).

En la bioquímica sanguínea se evidencia un aumento de la bilirrubina total, aumento de la Alanina-aminotransferasa (ALT) en el 50% de los pacientes, y en los casos de peor pronóstico, aumento de la Fosfatasa alcalina. (UranoVet, 2019).

En el urianálisis destacan signos de hemólisis como bilirrubinuria cuando hay hemólisis extravascular y hemoglobinuria cuando hay hemólisis intravascular. (UranoVet, 2019).

Para el ACVIM, una de las pruebas complementarias básicas a llevar a cabo es el frotis sanguíneo. En este se puede observar la presencia de esferocitos en proporciones altas, que evidencian la fagocitosis que se está produciendo en la membrana de los hematíes. Estos deben evaluarse en una monocapa del frotis realizado de manera adecuada para evitar artefactos. Para dar por positiva la prueba, los esferocitos deben encontrarse en, al menos, una proporción del 5% del total de glóbulos rojos, que corresponde a más de 5 esferocitos/campo de inmersión. Es importante tener en cuenta no utilizar esta prueba como criterio diagnóstico en gatos, ya que los esferocitos felinos no manifiestan palidez

central de manera constante y puede llevar a errores. Por el contrario, en gatos es común ver eritrocitos fantasma que representan eritrocitos lisados, de los cuales sólo es visible la membrana celular.

Aunque en el frotis se puede evaluar su presencia, no es recomendable basarse en esta para confirmar aglutinación de hematíes, ya que es muy probable la superposición de los glóbulos rojos en pila de monedas o Rouleaux. Por ello, el ACVIM propone la prueba de aglutinación salina (SAT) positiva, que evidencia destrucción inmunomediada. Esta prueba se realiza mezclando la sangre del paciente con solución salina. Se han hecho diversos estudios con diferentes proporciones de solución salina, sin embargo, se llegó a la conclusión de que mezclando 4 gotas de solución salina con 1 gota de sangre del paciente se consigue una especificidad del 100%. Además, es posible disminuir la cantidad de falsos positivos en la prueba lavando los eritrocitos hasta 3 veces con solución salina en dicha proporción y comprobando que la aglutinación persiste.

Por último, el ACVIM recomienda terminar con el proceso diagnóstico demostrando la presencia de anticuerpos antihematíes. Para ello, es conveniente realizar el test de Coombs directo (DAT), que identifica qué anticuerpos se unen a la superficie de los glóbulos rojos (principalmente IgG, aunque también intervienen IgM y el factor 3 del Complemento). Por otro lado, también proponen la citometría de flujo como una alternativa al test de Coombs cuando este no pueda realizarse debido a la persistencia de aglutinación después del lavado de la muestra. Además, esta última ofrece un resultado más cuantitativo frente al test de Coombs, por lo que puede ser interesante a la hora de tener un seguimiento en el tratamiento, valorando más objetivamente la evolución del paciente.

Sin embargo, cuando no sea posible la realización de este tipo de pruebas, la presencia de anemia, hemólisis y aglutinación persistente de manera simultánea, es suficiente para el diagnóstico de anemia hemolítica inmunomediada.

5.1.4. Tratamiento

Una vez diagnosticada la etiología de la anemia hemolítica inmunomediada, se estructurará el tratamiento a llevar a cabo. Es importante destacar que la mayoría de los pacientes requieren hospitalización los primeros días. Con esto se busca, sobre todo, tratar la anemia, las causas de la misma y proporcionar tratamiento de soporte.

Así pues, si se ha hallado la causa primaria, el tratamiento se dirige, principalmente, a solventarla, además de actuar sobre las consecuencias que esta conlleva. Sin embargo,

cuando la AHIM es no asociativa o idiopática, el objetivo principal es evitar la destrucción eritrocitaria. Para ello, el ACVIM sugiere tratamientos inmunosupresores, que buscan frenar la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos y, a su vez, reducir la destrucción de los hematíes opsonizados, que corre a cargo de los macrófagos y de el sistema del complemento.

Esta terapia inmunosupresora incluye, entre otros, los glucocorticoides, capaces de suprimir la producción de anticuerpos en la fase aguda de la enfermedad. Los más utilizados son la prednisolona y la dexametasona.

Glucocorticoides

La prednisolona se emplea como fármaco de primera elección, y su mecanismo de acción se basa en:

- Suprimir el sistema fagocitario mononuclear (y con ello la destrucción eritrocitaria en bazo e hígado) y la producción de citoquinas por parte de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T.
- Disminuir la fijación de complemento y las inmunoglobulinas a las células.
- Suprimir la formación de inmunoglobulinas durante 1 a 3 semanas.

La dosis de prednisolona que se administra no supera los 1 mg/kg dos veces al día en perros y los 2 mg/kg dos veces al día en gatos, en ambos vía oral. Si en vez de administrar cada 12 horas, se hace cada 24 horas, la efectividad del fármaco no cambia, sin embargo, los efectos secundarios aumentan si este se administra una vez al día.

La otra alternativa es la dexametasona, que no se considera primera opción debido a su acción más irritativa sobre el tracto gastrointestinal, pero sí es necesaria en pacientes que no responden a la prednisolona, cuando necesitamos una inmunosupresión mayor o cuando el animal presenta fallo cardiaco, hipoalbuminemia y/o hipertensión portal, ya que esta tiene menor efecto mineralocorticoide, y por ello, menor retención de agua y sodio. La dosis indicada en este caso es de entre 0,2 mg/kg/día y 0,4 mg/kg/día vía intravenosa. Además, es conveniente esta administración frente a la prednisolona cuando el paciente no tolera inicialmente la terapia vía oral.

Se considera que el animal está en fase de remisión cuando el valor hematocrito se mantiene estable durante 1 o 2 semanas de tratamiento, momento en el que bajaremos la dosis del corticoide un 25%. Así, cada 2 - 4 semanas, se reducirá la dosis entre un 25% y un

50%, finalizando el tratamiento cuando la dosis de prednisolona sea 0,25-0,5 mg/kg cada 48 horas.

Otros inmunosupresores

El ACVIM también sugiere la posibilidad de introducir un segundo fármaco inmunosupresor buscando disminuir la dosis de glucocorticoide. Los casos donde se recomienda la terapia con dos inmunosupresores son:

- Cuando el animal presenta sintomatología de carácter severo o potencialmente mortal.
- Si el hematocrito no se mantiene estable, disminuyendo un 5% en 24 horas durante la primera semana de tratamiento con glucocorticoides.
- Si el animal desarrolla efectos adversos graves durante el tratamiento con glucocorticoides.
- Cuando, en su caso, el animal siga necesitando de transfusiones sanguíneas después de 7 días de tratamiento con glucocorticoides.

Los fármacos que el ACVIM sugiere administrar como segundo inmunosupresor son: Azatioprina, Micofenolato de mofetilo, Ciclosporina y Leflunomida.

La Azatioprina reduce el recuento y la proliferación de linfocitos y por consiguiente, disminuye la síntesis de inmunoglobulinas. Sin embargo, en perros siempre se utiliza como segunda opción por sus efectos hepatotóxicos, por la predisposición a provocar una pancreatitis y porque el efecto inmunosupresor no aparece hasta pasadas 1 o 2 semanas de tratamiento. La dosis indicada es de 2 mg/kg cada 24 horas vía oral, que irá disminuyendo a partir de las 2 o 3 semanas de tratamiento hasta su finalización. En gatos no está indicado ya que induce a una mielosupresión.

El Micofenolato de mofetilo inhibe la síntesis de purina, metabolito indispensable en la proliferación de linfocitos, y por lo tanto, de inmunoglobulinas. Al contrario que la azatioprina, no ha presentado casos de hepatotoxicidad en perros, y aunque generalmente es bastante bien tolerado por estos, en ocasiones limita el tratamiento por la aparición de sintomatología gastrointestinal, llegando a provocar colitis ulcerativa en casos extremos. Pero, por otro lado, es un fármaco de acción rápida, viéndose su efecto a las 2-4 horas tras la administración, que, pautado junto con corticoides, tiene un metabolismo más acelerado siendo más rápida su eliminación. La dosis indicada para el micofenolato es de 8-12 mg/kg cada 12 horas vía oral, tanto en perros como en gatos.

Para evitar los efectos adversos de los corticoides pero manteniendo su rápida acción inmunosupresora, el ACVIM sugiere administrar, en terapia complementaria con estos, la Ciclosporina, aunque recalca no hacerlo cuando el paciente está en ayunas. Este fármaco evita la producción de la interleucina-2, una citoquina que interviene en la activación de linfocitos a través de la calcineurina. Sin embargo, hay que tener en cuenta que la ciclosporina predispone a un sobrecrecimiento gingival, y aunque los efectos gastrointestinales adversos sean más leves que con el micofenolato, conviene monitorizar al paciente periódicamente. La dosis recomendada para este fármaco es de 5 mg/kg cada 12 horas vía oral.

Por último, otra de las opciones que propone el ACVIM como segundo inmunosupresor es la Leflunomida, que inhibe la síntesis de pirimidina, evitando así la división de linfocitos B y T, y consecuentemente, la síntesis de inmunoglobulinas.

Los efectos adversos más comunes de este fármacos son inapetencia, letargia, vómitos y diarrea, pudiendo también provocar un incremento en las enzimas hepáticas o una fuerte mielosupresión con leucopenia y trombocitopenia en los peores casos. Aún así, está indicada en casos de enfermedades inmunomediadas refractarias y como fármaco de segunda opción en la anemia hemolítica inmunomediada.

La dosis recomendada en perros es de 3-4 mg/kg cada 24 horas vía oral, aunque dosis de 2 mg/kg parecen ser eficaces y con, posiblemente, menos efectos adversos. En gatos se recomiendan dosis de 10 mg de Leflunomida al día vía oral.

Cuando al animal en fase de remisión se le disminuya la dosis de glucocorticoide, la dosis del segundo fármaco inmunosupresor se mantendrá estable. Sin embargo, una vez se suspenda la prednisolona, el ACVIM propone dos planes de acción:

1. Continuar con el segundo fármaco inmunosupresor a la misma dosis durante 4-8 semanas más, y luego retirar.
2. Disminuir la dosis del segundo inmunosupresor al igual que con la prednisolona.

Plasmaféresis

Cuando la terapia inmunosupresora no es suficiente para evitar la AHIM refractaria, está indicada la plasmaféresis. Esta técnica consiste en vehicular la sangre del paciente a través de una máquina de aféresis, separando los diferentes componentes de la sangre, que, posteriormente, junto a un fluido de reemplazo, se reinfunden en el paciente. (Rosenthal y Labato, 2019).

Con la plasmaféresis se consigue eliminar anticuerpos, inmunoglobulinas, tóxicos y endotoxinas presentes en el plasma. Existen dos técnicas distintas para llevarla a cabo, mediante filtración o mediante centrifugación. Con la centrifugación la separación de los componentes de la sangre se hace por densidad, mientras que con la filtración los componentes se van separando según el tamaño de estos, a medida que van pasando a través de membranas con microporos de diferentes diámetros. Este último es el más utilizado debido a su coste más barato y a la menor pérdida de componentes sanguíneos con respecto a la centrifugación. Una vez se realiza la separación del plasma, este se puede tratar o, por el contrario, desechar y reemplazar por plasma fresco congelado, albúmina, cristaloides o coloides, para seguidamente, infundirlo en el paciente. Es vital recordar la importancia de incorporar un anticoagulante en el circuito de aféresis, como la heparina o el citrato de sodio. (Duato et al. 2021).

Cada ciclo de tratamiento logra eliminar entre un 32% y un 60% de inmunoglobulinas del plasma, teniendo como objetivo conseguir menos de 400 mg/dl de inmunoglobulinas en sangre al final del tratamiento. Para ello, pueden ser necesarias varias sesiones, pero nunca más de 5. Si se alcanza la remisión de los síntomas con 2 o 3 ciclos, se da por finalizado el tratamiento. (Duato et al. 2021).

Transfusión sanguínea

Además de la terapia inmunosupresora para evitar la destrucción celular inmunomediada, conviene centrarse también en otros síntomas clínicos como son la propia anemia y la hipoxia celular. Para solventarlo, el ACVIM recomienda la transfusión de concentrados de eritrocitos frescos, cuya obtención sea reciente, es decir, que no tenga más de 7-10 días, y aunque la decisión de transfundir o no depende de las características de cada paciente como su tamaño, raza o sintomatología, de manera estándar se establece que los pacientes con un hematocrito inferior al 12% requieren transfusión.

Tratamiento antitrombótico

La principal complicación en los animales que sufren AHIM es el tromboembolismo que supone un alto porcentaje de mortalidad en estos pacientes. El ACVIM sugiere que se comience la terapia antitrombótica en el momento en el que se diagnostique la AHIM manteniéndola hasta la remisión de los síntomas y el final de la administración de corticoides. Sin embargo, cuando el recuento plaquetario sea <30.000 plaquetas/ μL , no es recomendable la administración de antitrombóticos debido al alto riesgo de hemorragias.

Dentro de los antitrombóticos, se distinguen anticoagulantes y antiagregantes. Los fármacos anticoagulantes pueden utilizarse solos o combinados con antiagregantes.

A pesar de no haber un consenso con la pauta de antitrombóticos, el ACVIM sostiene que la heparina no fraccionada es la mejor opción anticoagulante, de manera que la dosis se ajuste de forma individual en cada paciente. Si esta opción no está disponible, sugieren el uso de heparinas inyectables de bajo peso molecular como alternativa. Las dosis de cada una de ellas son:

- Heparina no fraccionada (IV): bolo de 100 U/kg, luego 900 U/kg/24 h
- Heparina no fraccionada (SC): 150-300 U/kg cada 6h
- Dalteparina (SC): 150-175 U/kg cada 8h
- Enoxaparina (SC): 0,8-1,0 mg/kg cada 6-8 h
- Rivaroxabán (VO): 1-2 mg/kg cada 24 h

En caso de que se administren fármacos antiagregantes, se recomienda la administración de Clopidogrel en lugar de Aspirina en una dosis de entre 1,1 mg/kg y 4 mg/kg cada 24 horas vía oral. Aunque la Aspirina es un antiplaquetario seguro y eficaz en el tratamiento de trombosis arterial en perros, no existe suficiente evidencia de que lo sea en la trombosis venosa, siendo que más del 30% de los perros tratados con Aspirina a dosis bajas no responden al tratamiento, además de sufrir más riesgo de hemorragias intestinales cuando se combinan con prednisolona.

Tratamiento de soporte y antimicrobianos

El ACVIM recomienda la administración de un tratamiento gastroprotector ya que existe riesgo de sufrir úlceras y hemorragias gastrointestinales consecuencia de los fármacos utilizados. Están indicados los inhibidores de la bomba de protones mientras el factor de riesgo de ulceración y hemorragias siga presente.

Además, en los pacientes con un alto riesgo de infección, es recomendable la administración de antimicrobianos de manera profiláctica a la espera de los resultados definitivos.

La fluidoterapia es esencial para mantener el equilibrio ácido-base y el volumen circulatorio.

Monitorización de tratamiento

Se espera que el tratamiento con glucocorticoides tenga una duración de entre 3 y 6 meses en la mayoría de los casos, o de 4 a 8 meses si se administra un segundo inmunosupresor.

Antes de disminuir la dosis de cualquier fármaco, es importante evaluar el hematocrito para asegurar una buena respuesta al tratamiento, pero, también, se recomienda valorar, cada 1-3 semanas, el recuento de esferocitos, la presencia de aglutinación y la concentración de bilirrubina en sangre y en orina.

Aunque el tratamiento suele ser efectivo, existe un porcentaje de recaída del 11-15%.

En este caso, el protocolo de actuación variará según el momento de instauración de la recaída:

- Si la recaída ocurre antes de comenzar con la reducción de la dosis de corticoide, se recomienda la introducción de un segundo fármaco inmunosupresor.
- Si el paciente ya está tratado con dos fármacos inmunosupresores, se sugiere revisar la dosis de los fármacos para asegurar que es la adecuada.
- En caso de que la recaída ocurra durante la pauta de retirada de los inmunosupresores de manera fulminante, debe reiniciarse el protocolo de tratamiento inicial si este resultaba exitoso. Pero, si se manifiesta como enfermedad leve, es suficiente con volver a la dosis anterior administrada del fármaco inmunosupresor

Cuando se da una recaída, se considera duplicar el tiempo necesario para el comienzo de reducción de dosis, además del intervalo entre dichas reducciones.

En caso de que las recaídas sean recurrentes, o el paciente no logre la remisión, se indica el tratamiento inmunosupresor de manera permanente, ajustando la dosis de fármacos a la mínima posible. Además, el ACVIM sugiere que se considere la esplenectomía en perros en esta situación, habiendo descartado primero la infección por agentes transmitidos por vectores.

Es interesante mencionar la asociación temporal entre el ciclo estral y la recaída de la anemia hemolítica inmunomediada, por lo que, el ACVIM recomienda la esterilización de las hembras cuando estas estén con la dosis efectiva más baja del fármaco inmunosupresor. Así mismo, la gestación también puede predisponer a una recaída, por lo tanto, no se recomienda criar con estas hembras.

Una vez terminado el tratamiento, es muy recomendable hacer controles seriados, ya que, si se da una recaída, suele ser de manera aguda. Además es importante realizar controles cada 6 meses en pacientes con historial de AHIM.

5.1.5. Pronóstico

El pronóstico de la AHIM es reservado. La respuesta completa al tratamiento puede tardar de semanas a meses, siendo que en algunas ocasiones ni siquiera se dé, teniendo que tratar al paciente de forma permanente.

Los parámetros clínicos relacionados con peor pronóstico en los perros con AHIM incluyen hiperbilirrubinemia, trombocitopenia, leucocitosis (sobre todo cuando hay incremento de los neutrófilos en banda), presencia de petequias, azotemia e hipoalbuminemia.

6. CONCLUSIONES

Tras la recopilación y desarrollo de la información sobre la anemia hemolítica inmunomediada, se extraen las siguientes conclusiones:

- ❖ La clasificación actual de la anemia en asociativa o no asociativa es clave para determinar la etiología de la misma, y aunque las causas pueden ser diversas, en la mayoría de los casos, no se llega a diagnosticar una causa precipitante, por lo que el diagnóstico definitivo es la AHIM no asociativa. No obstante, la causa no asociativa es un diagnóstico al que se llega por exclusión, lo que obliga a descartar, de manera activa mediante anamnesis y pruebas clínicas, todas las causas predisponentes.
- ❖ El diagnóstico temprano es esencial para aumentar las probabilidades de supervivencia del paciente, pudiendo evitar complicaciones graves como la coagulación intravascular diseminada.
- ❖ Las pruebas diagnósticas, en especial el test de Coombs y el frotis sanguíneo, permiten confirmar la presencia de un componente hemolítico inmunomediado, aunque hay que recordar que no son excluyentes.
- ❖ No existe un tratamiento protocolizado, debe adaptarse a la causa subyacente y a la gravedad del cuadro clínico de cada paciente. Es imprescindible el uso de fármacos inmunosupresores para inhibir la respuesta inmune y, así, la destrucción de los glóbulos rojos.
- ❖ El pronóstico depende de la rapidez del diagnóstico y de la instauración del tratamiento adecuado. La monitorización constante es fundamental para prevenir complicaciones y adelantarse a las posibles recaídas, garantizando la recuperación óptima del paciente.
- ❖ A pesar de los avances, sigue existiendo la necesidad de profundizar en la investigación de los mecanismos inmunológicos del organismo, para desarrollar

protocolos diagnósticos cada vez más certeros y precoces, y planes terapéuticos más específicos y menos invasivos.

CONCLUSIONS

After the collection and development of information on autoimmune hemolytic anemia, the following conclusions can be drawn:

- ❖ The current classification of anemia as associative or non-associative is key to determining its etiology, and although the causes can be diverse, in most cases, autoimmune hemolytic anemia is diagnosed as idiopathic.
- ❖ Early diagnosis is essential to increase the patient's chances of survival, potentially avoiding severe complications such as disseminated intravascular coagulation.
- ❖ Diagnostic tests, particularly the Coombs test and blood smear, help confirm the presence of an immune-mediated hemolytic component, although it is important to remember that they are not exclusive.
- ❖ There is no standardized treatment; it must be tailored to the underlying cause and the severity of each patient's clinical presentation. The use of immunosuppressive drugs is essential to inhibit the immune response and red blood cell destruction.
- ❖ The prognosis depends on the speed of diagnosis and the initiation of the appropriate treatment. Constant monitoring is crucial to prevent complications and anticipate possible relapses, ensuring optimal patient recovery.
- ❖ Despite advancements, there remains a need to further investigate the immune mechanisms of the body in order to develop more accurate and early diagnostic protocols and more specific, less invasive therapeutic plans.

7. VALORACIÓN PERSONAL

La elaboración de este trabajo ha resultado enriquecedora para mi formación de diferentes formas.

En primer lugar, he mejorado en la búsqueda de información científica veraz y de calidad a través de gran cantidad de fuentes en diferentes idiomas, además de extraer y sintetizar lo más importante.

Por otro lado, me ha hecho comprobar la importancia de la anemia hemolítica inmunomediada en la clínica diaria, y me ha permitido profundizar en las claves del diagnóstico y tratamiento de esta patología.

Me gustaría agradecer a mi tutora María Bautista, primero, por haber aceptado la proposición de tutorizarme, y segundo, por su paciencia y por sacar tiempo de donde fuera para resolver las dudas que tuviera. También a Isabel Luño, por hacer de nexo y ponerme en contacto con ella, así como por apoyarnos en lo que necesitáramos.

Y finalmente, a mi familia y amigos, en especial a mis padres, sin ellos yo no hubiera logrado llegar hasta aquí.

8. BIBLIOGRAFÍA

- Ayala Díaz, R., Galán Álvarez, P. y Martínez López, J. (2001). Hematopoyesis. Eritropoyesis. Fisiopatología Eritroide. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, vol. 8 (50), 2613-2620. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0304541201704945>.
- Barbolla, L., Contreras, E. y Pujol, MM. (2002). Uso de la eritropoyetina. En L. Barbolla (Coord.) *Manual práctico de medicina transfusional* (pp. 225-242). Madrid: Acción Médica.
- Bonillo, M. (2019, 15 de noviembre). *Estudio de la hematopoyesis y megacariopoyesis humana a partir de células madre pluripotentes humanas. Generación de modelos humanos de enfermedad asociados a trastornos plaquetarios raros*. Extraído el 10 de marzo del 2024 desde [Estudio de la hematopoyesis y megacariopoyesis humana a partir de células madre pluripotentes humanas. Generación de modelos humanos de enfermedad asociados a trastornos plaquetarios raros \(ugr.es\)](https://www.ugr.es/~fmedica/estudio-de-la-hematopoyesis-y-megacariopoyesis-humana-a-partir-de-celulas-madre-pluripotentes-humanas-generacion-de-modelos-humanos-de-enfermedad-asociados-a-trastornos-plaquetarios-raros).
- Day, M., Mackin, A. y Littlewood, J. (2004). *Manual de Hematología y Transfusión en Pequeños Animales*. Sastre Vidal Ediciones S. Barcelona: España.
- Duato, M., Saiz, M.R. y Herrería V. (2021). Uso de plasmáféresis en un perro con anemia hemolítica inmunomediada refractaria: primera aplicación de esta técnica en España. *Argos*, 227, 70-71. Recuperado de https://saludanimal.leti.com/es/revista-argos-numero-227_135672
- Elsevier Connect. (2019). *Hematopoyesis: claves de la generación de todas las células sanguíneas*. Recuperado de [https://www.elsevier.com/es-es/connect/hematopoyesis-claves-de-la-generacion-de-todas-las-celulas-sanguineas#:~:text=En%20este%20%C3%A1rbo%20hematopoy%C3%A9tico%20se%20m%C3%A9dula%20%C3%B3sea%20\(cuadro\)](https://www.elsevier.com/es-es/connect/hematopoyesis-claves-de-la-generacion-de-todas-las-celulas-sanguineas#:~:text=En%20este%20%C3%A1rbo%20hematopoy%C3%A9tico%20se%20m%C3%A9dula%20%C3%B3sea%20(cuadro)).

- Ettinger, S. y Feldman, E. (2007). Anemias regenerativas provocadas por hemorragia o hemólisis. En Urs Giger (Ed.), *Tratado de Medicina interna veterinaria. Enfermedades del perro y el gato* (pp. 1886-1907). Madrid: Elsevier España.
- Forte, V. (2021). Tipos de anemias. *Ifevet: Instituto de Formación de Especialidades Veterinarias*. Recuperado de <https://aux.streaming.ifevet.com/tipos-de-anemias/>
- Garden, O.A., Kidd, L., Mexas, A.M., Chang, Y., Jeffery, U., Blois, S.L., Fogle, J.E., MacNeill, A.L., Lubas, G., Birkenheuer, A., Buoncompagni, S., Dandrieux, J.R.S., Di Loria, A., Fellman, C.L., Glanemann, B., Goggs, R., Granick, J.L., LeVine, D.N., Sharp, C.R., Smith-Carr, S., Swann, J.W. y Szladovits, B. (2019). ACVIM consensus statement on the diagnosis of immunemediated hemolytic anemia in dogs and cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(2), 313-334.
- Guananjay, P. (2019). *Clasificación de anemias en caninos y felinos de la ciudad de Chamilal, La Rioja*. Extraído el 26 de febrero de 2024 desde <http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/128173>.
- Hernández Ramírez, F. (2018). *Clasificación de las principales anemias en caninos*. Extraído el 26 de febrero de 2024 desde <https://repositorio.uaaan.mx/xmlui/handle/123456789/45572>
- Izquierdo Robert, L., Puig, J., Tumbarello, M., Farigola, M., Seth, M., Mesa, I. y Feo Bernabe, L. (2023). A retrospective review of cats with suspected false positive results in point-of-care feline leukemia virus tests and concurrent immune-mediated anemia. *AVMA Publications*, 261(10), 1459-1465.
- López, I., y Mesa, I. (2015). *Guía práctica de interpretación analítica y diagnóstico diferencial en pequeños animales*. Servet, Grupo Asís. Zaragoza: España.
- Megías, M., Molist, P. y Pombal, MA. (2023, 8 de abril). *Atlas de histología vegetal y animal*. Extraído el 30 de marzo de 2024 desde <http://mmegias.webs.uvigo.es/inicio.html>.
- Nelson, R. y Couto, G. (2020). Trastornos inmunomediados: Enfermedades inmunomediadas comunes. En A. Woolcock y J.C.R. Scott-Moncrieff (Eds.), *Medicina Interna de pequeños animales* (pp. 1346-1347). 6a edición. España: Grupo Asís.
- Núñez Ochoa, L. y Bouda, J. (2007). Hematología: Anemia. En G. Ramírez Díaz (Comp.), *Patología clínica Veterinaria* (pp. 47-52). México: DR© Universidad Nacional Autónoma de México.
- OMS (2024). *Temas de salud. Anemia*. Recuperado de: https://www.who.int/es/health-topics/anaemia#tab=tab_1.

- Palomo González, I., Pereira Garcés, J. y Palma Behnke, J. (2008). *Hematología. Fisiopatología y diagnóstico*. Recuperado de: <https://isbn.cloud/9789567059850/hematologia-fisiopatologia-y-diagnostico/>
- Pen, J., Murata-Hori, M. y Lodish, H. (2011). Formation of mammalian erythrocytes: chromatin condensation and enucleation. *Cell Press*, vol. 21 (7), 409-415. Recuperado de [Formation of mammalian erythrocytes: chromatin condensation and enucleation: Trends in Cell Biology](#).
- Rebar, A., MacWilliams, P., Feldman, B., Metzger, F., Pollock, R. y Roche, J. (2002). *Manual de hematología de perros y gatos*. Multimédica S.A. Barcelona: España.
- Rosenthal, M.G. y Labato, M.A. (2019, 26 de marzo). La plasmaféresis terapéutica puede ayudar en la intoxicación por AINE, *Portal Veterinaria*. Recuperado de <https://www.portalveterinaria.com/animales-de-compania/articulos/30781/la-plasmaferesis-terapeutica-puede-ayudar-en-la-intoxicacion-por-aine.html>
- Swann, J.W., Garden, O.A., Fellman, C.L., Glanemann, B., Goggs, R., LeVine, D.N., Mackin, A.J. y Whitley N.T. (2019). ACVIM consensus statement on the treatment of immune-mediated hemolytic anemia in dogs. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 33(3), 1141-1172.
- Universidad Complutense de Madrid. (2015). *Mi Museo de Histología Veterinaria. Salón de Tejidos. Sangre*. Recuperado de <https://www.ucm.es/gradovet/sangre>.
- UranoVet S.L. (2019). Urano Diagnostics. Ficha clínica: Anemia Hemolítica Inmunomediada (AHIM). Recuperado de <https://www.uranodiagnosics.com/es-es/uranolab/fichas-clinicas-veterinarias/anemia-hemolitica-inmunomediada-ahim>