



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA

Manejo clínico y terapéutico del síndrome de Evans en adultos.

Trabajo de Titulación para optar al título de
MÉDICO GENERAL

Autor:

Adriana Ivette Sulqui Valle
Andrea Carolina Velastegui Yáñez

Tutor:

Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño.

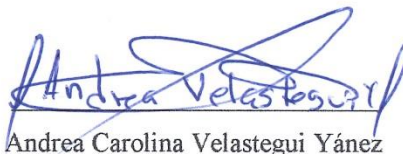
Riobamba, Ecuador. 2023

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Andrea Carolina Velastegui Yánez, con cédula de ciudadanía 0605180173, autora del trabajo de investigación titulado: **MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE EVANS EN ADULTOS**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 17 de Noviembre 2023



Andrea Carolina Velastegui Yánez

C.I: 0605180173

DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Adriana Ivette Sulqui Valle, con cédula de ciudadanía 1803780475, autora del trabajo de investigación titulado: **MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE EVANS EN ADULTOS**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autora de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

En Riobamba, 17 de Noviembre 2023



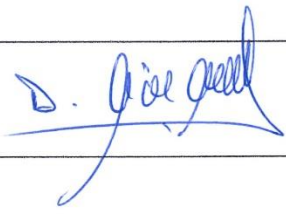

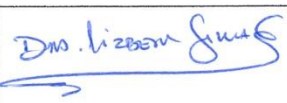
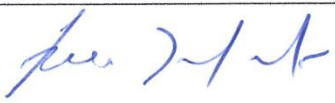
Adriana Ivette Sulqui Valle

C.I: 1803780475

**DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DEL
TRIBUNAL**

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación: **MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE EVANS EN ADULTOS**, presentado por Andrea Carolina Velastegui Yanez, con cédula de identidad número 0605180173 y Adriana Ivette Sulqui Valle, con cédula de ciudadanía 1803780475, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de sus autoras; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Wilson Nina	
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Mónica Caiza	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dra. Lizbeth Silva Guayasamín	
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO	
Dr. Francisco Robalino	
TUTOR	

CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **MANEJO CLÍNICO Y TERAPÉUTICO DEL SÍNDROME DE EVANS EN ADULTOS**, presentado por Andrea Carolina Velastegui Yanez, con cédula de identidad número 0605180173 y Adriana Ivette Sulqui Valle, con cédula de ciudadanía 1803780475, bajo la tutoría del Dr. Francisco Robalino Buenaño; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba a la fecha de su presentación.

Dr. Wilson Nina

PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO




Dra. Mónica Caiza

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



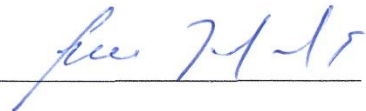
Dra. Lizbeth Silva Guayasamín

MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO



Dr. Francisco Robalino

TUTOR





UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
COMISIÓN DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CID
Ext. 1133

Riobamba 14 de noviembre del 2023
Oficio N°178-2023-2S-URKUND-CID-2023

Dr. Patricio Vásquez
DIRECTOR CARRERA DE MEDICINA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
UNACH
Presente.-

Estimado Profesor:

Luego de expresarle un cordial saludo, en atención al pedido realizado por el **Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño**, docente tutor de la carrera que dignamente usted dirige, para que en correspondencia con lo indicado por el señor Decano mediante Oficio N°0990-FCS-ACADÉMICO-UNACH-2023, realice validación del porcentaje de similitud de coincidencias presentes en el trabajo de investigación con fines de titulación que se detalla a continuación; tengo a bien remitir el resultado obtenido a través del empleo del programa URKUND, lo cual comunico para la continuidad al trámite correspondiente.

No	Documento número	Título del trabajo	Nombres y apellidos de los estudiantes	% URKUND verificado	Validación	
					SI	No
1	0990-D-FCS-03-10-2023	Manejo clínico y terapéutico del síndrome de Evans en adultos	Sulqui Valle Adriana Ivette Velastegui Yáñez Andrea Carolina	7	x	

Atentamente,



FRANCISCO JAVIER
USTÁRIZ FAJARDO

PhD. Francisco Javier Ustáriz Fajardo
Delegado Programa URKUND
FCS / UNACH
C/c Dr. Vinicio Moreno – Decano FCS

DEDICATORIA

Llena de regocijo dedico el presente trabajo a mis padres Ivonne y Fernando quienes han sido un pilar fundamental durante toda mi carrera guiándome y siendo mi apoyo incondicional. Me han brindado con su ejemplo los valores y principios necesarios para perseverar, superar diferentes obstáculos y así construir la persona que hoy soy. Ustedes son mi mayor alegría y el motivo de triunfos y metas. A mis abuelos, tíos y primos por confiar en mí y permitirme ser parte de su orgullo. Finalmente, a mi compañera de tesis y amiga incondicional Andrea por estar presente en cada uno de los momentos difíciles de nuestra carrera. Los altibajos fueron demasiados, pero logramos superarlos con éxito para llegar a este punto de nuestras vidas.

Adriana Ivette Sulqui Valle

“Para hacer un gran sueño realidad, el primer requisito es una gran capacidad para soñar; el segundo es persistencia - una fe en el sueño”

Hans Selye MD

Quiero empezar dedicando ese trabajo a Dios por darme el don de la vida y sabiduría durante el trayecto de este camino llamado medicina, a mis padres Wilson y Fanny por acompañarme, apoyarme durante toda mi vida, además de darme el privilegio de realizar y culminar mis estudios, A mis hermanos Paul y María José gracias por ser una inspiración para mí los admiro mucho, A mis sobrinos Isaac, Ezequiel y Mathias gracias por darme las fuerzas e impulso para continuar. A mis abuelitos Luis y Sara, aunque ya no se encuentran gracias por ser una motivación y un ejemplo de lucha y constancia. A los amigos que hice y conocí durante este camino en especial a mi compañera de tesis, amiga y hermana Adriana.

Andrea Carolina Velastegui Yáñez

AGRADECIMIENTO

Después del desarrollo del presente trabajo expresamos nuestro agradecimiento de manera especial y sincera a nuestra alma mater la “Universidad Nacional de Chimborazo” por abrirnos las puertas y brindarnos herramientas, conocimiento para el desarrollo de tan noble carrera como Medicina.

Además, quisiéramos manifestar nuestro profundo agradecimiento a nuestro tutor, el Dr. Jesús Francisco Robalino Buenaño quien con su vasto conocimiento y experiencia ha sido un gran apoyo para la realización de este trabajo, así como a cada uno de los docentes que formaron parte de nuestra formación a largo de estos años.

Andrea y Adriana

ÍNDICE GENERAL;

	Pág.
DERECHOS DE AUTORÍA	
DERECHOS DE AUTORÍA	
DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL	
CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL	
CERTIFICADO URKUND	
DEDICATORIA	
AGRADECIMIENTO.....	
RESUMEN	
ABSTRACT	
1. CAPÍTULO I. INTRODUCCION.	13
1.1 Objetivos	17
1.1.1 Objetivo General	17
1.1.2 Objetivos específicos.....	17
2. CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.	18
3. CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	23
3.1 Tipo de Investigación	23
3.2 Diseño de Investigación	23
3.3 Técnicas de recolección de Datos	23
3.4 Población de estudio y tamaño de muestra.....	24
3.5 Métodos de análisis, y procesamiento de datos.....	27
3.6 Elementos éticos de la investigación.....	27
4. CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
5. CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES	36
5.1 Conclusiones	36
5.2 Recomendaciones.....	37
6. BIBLIOGRAFÍA	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos..... 26

Figura 2. Relación entre objetivos específicos y objetivo general 28

RESUMEN

El síndrome de Evans es una enfermedad autoinmune caracterizado por la producción de auto anticuerpos dirigidos contra células específicas del cuerpo humano. Genera destrucción de glóbulos rojos, plaquetas y frecuentemente neutrófilos. Su mecanismo fisiopatológico aún es incierto pero sus manifestaciones clínicas y complicaciones afectan considerablemente el estado de salud de los pacientes. El objetivo de esta investigación fue realizar una revisión bibliográfica acerca del manejo clínico y terapéutico del Síndrome de Evans en adultos. Para dar cumplimiento al objetivo se procedió a realizar una investigación básica, con diseño descriptivo, retrospectivo y transversal que consistió en una revisión bibliográfica no sistemática que incluyó como universo un total de 72 documentos relacionados con el tema de investigación y de preferencia de publicación en los últimos 5 años. Fueron utilizados como parte de la muestra de investigación 25 documentos. La revisión se realizó en base de datos regional y de alto impacto (Latindex, Lilacs, Scielo y Redalyc, Scopus, Medline, PubMed e Ice Web of Sciencie), con la ayuda de operadores booleanos y descriptores de salud. Los principales resultados del estudio se orientan hacia el resumen de las características del síndrome de Evans que lo diferencian de otras causas de anemia y hacia la revisión del manejo terapéutico de la enfermedad. Se concluye que existen elementos que permiten activar la sospecha clínica de la enfermedad, y que la utilización adecuada de los recursos terapéuticos disponibles, en base a los elementos etiopatogénicos del síndrome de Evans, resulta fundamental para disminuir la morbimortalidad de la enfermedad.

Palabras clave: Autoanticuerpos; Citopenias; Enfermedad autoinmune; Síndrome de Evans

ABSTRACT

Evans syndrome is an autoimmune disease characterized by the production of auto antibodies directed against specific cells in the human body. It destroys red blood cells, platelets and frequently neutrophils. Its pathophysiological mechanism is still unclear, but its clinical manifestations and complications considerably affect the health status of patients. The objective of this research was to carry out a bibliographic review about the clinical and therapeutic management of Evans Syndrome in adults. To achieve the objective, basic research was carried out, with a descriptive, retrospective and transversal design that consisted of a systematic bibliographic review that included as a universe a total of 72 documents related to the research topic and publication in recent years. 5 years. 25 documents were used as part of the research sample. The review was carried out using regional and high-impact databases (Latindex, Lilacs, Scielo, Redalyc, Scopus, Medline, PubMed, and Ice Web of Science), with the help of Boolean operators (AND y OR) and health descriptors (MeSH, EMTREE or DeCS). The main results of the study are aimed at summarizing the characteristics of Evans syndrome that differentiate it from other causes of anemia and at reviewing the therapeutic management of the disease. It is concluded that there are elements that help suspect the disease such as clinical characteristics, laboratory results and the differential exclusion of other types of diseases.

Keywords: Autoantibodies; Anemia Hemolytic Autoimmune; Autoimmune disease; Thrombocytopenia



MARIO NICOLAS
SALAZAR RAMOS

Revised by
Mario N. Salazar
CCL English Teacher

1. CAPÍTULO I. INTRODUCCION.

El síndrome de Evans (SE), fue descrito por primera vez en 1951 y en la actualidad se conceptualiza como un trastorno autoinmune en el cual se desarrollan, de manera simultánea o secuencial de dos enfermedades con componente autoinmune: la anemia hemolítica autoinmune (AIHA) y la trombocitopenia inmune (ITP) y/o neutropenia inmune, siempre y cuando se descarten otras causas subyacentes (Piloto Soler, Gámez Pérez, & Soler Quintana, 2021).

La AIHA y la ITP son afecciones que han sido relacionadas con la presencia de disfunción orgánica, deterioro funcional y complicaciones hemorrágicas. Su diagnóstico se realiza en la mayoría de las ocasiones como un diagnóstico por exclusión al ser considerada como una enfermedad idiopática (Olmsted, & Despotovic, 2019). Sin embargo, en otras ocasiones se ha identificado que el SE se presenta de forma secundaria a otras enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico (LES) y otros trastornos linfoproliferativos o enfermedades con componente autoinmune que generan inmunodeficiencias primarias (Muñoz, et al, 2021).

De forma general, el SE es definida como enfermedad poco frecuente, denominada por algunos autores como rara; se incidencia y prevalencia exacta es desconocida; sin embargo, se reporta que en alrededor del 5% de todos los pacientes con ITP o AIHA se llega a confirmar la presencia posterior de la enfermedad. Desde el punto de vista epidemiológico se señala que la enfermedad se presenta con mayor frecuencia en las edades tempranas de la vida; sin embargo, cuando se presenta en adultos lo hace predominantemente entre los 40 y 60 años de edad con predominio del sexo femenino, en una proporción de 3 mujeres por cada 2 hombres (Bendaña, & Salinas-Vallecillo, 2022).

El SE generalmente es una condición esporádica, y no hay genes identificados que se asocien con su aparición, prácticamente descartándose su componente genético. En algunas ocasiones se ha identificada cierta predisposición familiar, denominándose SE familiar. Su presencia ha sido asociada a otros defectos cardíacos, o de tipo hereditarios como la paraplejia espástica hereditaria (León-Jiménez, & Juárez-Lloclla, 2023).

En la actualidad se desconocen muchos elementos de la enfermedad; es incierto y poco claro el mecanismo etiopatogénico por el cual se presenta el SE; sobre todo en aquellos casos en los que no existen antecedentes personales ni familiares de enfermedades autoinmunes o con componente inflamatorio que puedan justificar la producción de autoanticuerpos para las especies celulares implicadas.

Las investigaciones existentes solo se orientan al reporte de casos aislados sin que existan investigaciones experimentales que aclaren situaciones importantes de la enfermedad que aún permanecen inciertas. La evolución clínica de la enfermedad, las principales complicaciones y los esquemas terapéuticos en bases a las dianas terapéuticas, aún no son claras.

Esta situación conduce a que no existe un protocolo de actuación o guía de prácticas clínicas que oriente de manera adecuada y homogénea la conducta diagnóstica y terapéutica de la enfermedad, sobre todo en adultos. La mayoría de los reportes de casos se refieren a diagnóstico y tratamiento de la enfermedad en edad infantil.

La enfermedad, debido a sus manifestaciones clínicas y complicaciones, genera distintos niveles de discapacidad y de afectación a la percepción de calidad de vida relacionada con la salud; es por eso que se necesita mantener actualizado el conocimiento en torno a los elementos clínicos que permiten su diagnóstico de sospecha, diferencial y definitivo y en los

esquemas terapéuticos de la enfermedad. Solo de esta forma se podrá diagnosticar tempranamente la enfermedad y aplicar un adecuado esquema terapéutico que permita minimizar el daño que condiciona la enfermedad.

Teniendo como base teórica lo antes expuesto, y la afirmación de que no solo se afecta la percepción de calidad de vida relacionada con la salud y la capacidad funcional de los pacientes, sino que también pueden llegar a poner en peligro su vida, es necesario redoblar los esfuerzos por mantener actualizado el conocimiento en relación con las manifestaciones clínicas y los esquemas diagnósticos y terapéuticos del SE.

De tal modo la presente investigación se justifica ya que desde el punto de vista teórico permitió realizar la búsqueda de información relevante y actualizada sobre elementos fundamentales de la enfermedad en adultos. De esta forma se pudo actualizar los conocimientos relacionados con el diagnóstico, las características clínicas y los esquemas terapéuticos del SE.

La justificación práctica estuvo relacionada especialmente por los aspectos metodológicos y científicos de la investigación. El estudio permitió, mediante la utilización de herramientas avanzadas de búsqueda, como es el caso del uso de operadores booleanos y descriptores de salud, obtener un mayor volumen de información en torno al tema de investigación planteado. De esta forma se consolidaron conocimientos relacionados con la búsqueda actualizada de información científica.

Desde el punto de vista metodológico el estudio cumplió con todos los elementos de las investigaciones en Ciencias de la Salud. Fueron definidos problema de investigación, objetivos, esquema metodológico, técnicas y procedimientos de investigación. Se realizó una revisión bibliográfica como parte del marco teórico del estudio y para obtener

información que posteriormente fue utilizada en la elaboración de los resultados. Estos últimos se analizaron y discutieron; lo que permitió, al final del estudio, emitir conclusiones y recomendaciones.

La justificación social de la investigación se centra en la actualización de conocimientos relacionados con las manifestaciones clínicas y esquema terapéutico del SE, con la finalidad de disminuir la presencia de sus complicaciones. De esta forma, los resultados del estudio pueden ser utilizados con fines docentes y asistenciales; lo que sin duda elevará la calidad de la atención de salud que se brinda a pacientes con esta enfermedad y mejorará la satisfacción de los pacientes en cuanto a su evolución clínica.

El SE es una enfermedad rara, poco frecuente, que puede llegar a poner en peligro la vida de los pacientes y que en la mayoría de las ocasiones el diagnóstico se realiza por descarte de otras enfermedades; esta situación se convierte en una duda razonable en torno a cuáles son sus elementos clínicos diferenciadores con otras enfermedades y cuál es su esquema terapéutico adecuado. Esta duda se convierte en la pregunta de investigación que motivó la realización del presente estudio: ¿Cuáles son características que diferencian el SE de otras causas de anemia y cuál es su manejo terapéutico adecuado?

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo General

Realizar una revisión bibliográfica acerca del manejo clínico y terapéutico del Síndrome de Evans en adultos

1.1.2 Objetivos específicos

- Resumir las características del síndrome de Evans que lo diferencian de otras causas de anemia
- Revisar el manejo terapéutico del síndrome de Evans en adultos

2. CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.

La multiplicidad y variedad clínica del SE, así como la complejidad para su diagnóstico definitivo es uno de los elementos que destacan de la enfermedad; sin embargo, el elemento que más motiva las investigaciones sobre esta enfermedad es lo infrecuente de su presentación. Este fundamento condiciona que cuando se diagnostica un caso de SE se realiza su reporte con la finalidad de aumentar el conocimiento sobre elementos de la enfermedad como son sus manifestaciones clínicas, esquema terapéutico y, sobre todo, la evolución clínica de la enfermedad.

La fisiopatología del SE no se conoce a profundidad, ya que algunos autores reflejan que este síndrome puede estar relacionado con una citopenia autoinmune secundaria al Síndrome Linfoproliferativo Autoinmune (ALPS). Pero el acuerdo es que se relaciona con anomalías en la inmunidad celular y humoral.

Es una patología autoinmune, donde las células B producen anticuerpos que atacan a las líneas celulares hematopoyéticas como tenemos glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.

El síndrome de Evans se refiere a la coexistencia de dos o más citopenias inmunitarias, con mayor frecuencia AIHA y trombocitopenia inmunitaria. Con menos frecuencia, algunos pacientes también tendrán neutropenia autoinmune.

Por su parte en la AIHA, los subconjuntos de células T colaboradoras (Th) CD4 positivas; Th1, Th2, Th17 y las células T reguladoras (Treg) controlan el sistema inmunológico humoral y tienen un papel fundamental en la pérdida de la autotolerancia. Es decir, en pacientes con AIHA, las citocinas promueven la inmunidad humoral, mientras que las Treg se reducen (Shibusawa, 2021).

Para ser más específicos, las células Th17 amplifican la respuesta proinflamatoria y autoinmune a través de la interleucina-17 (IL-17). Th1 promueve la inmunidad mediada por células mediante la secreción de IL-2, IL-12, interferón- γ y factor de necrosis tumoral- β . Las células Th2 que promueven respuestas humorales secretan IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13 (Shibusawa, 2021).

Además, AIHA se clasifica en tres subtipos distintos según los autoanticuerpos involucrados; AIHA caliente, enfermedad de aglutininas frías (CAD) y hemoglobinuria fría paroxística (PCH). Siendo la AIHA caliente la mas relacionada con el SE, caracterizada principalmente por una hemólisis extravascular a través de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC) en el bazo y el hígado. La ADCC mediada por células T citotóxicas y células asesinas naturales también contribuye a la hemólisis extravascular (Shibusawa, 2021).

En cuanto a la trombocitopenia inmune la esencia de su fisiopatología de es una respuesta inmune anormal de las células T. En particular, las células T auxiliares foliculares desempeñan un papel importante ya que estimulan la proliferación y diferenciación de las células B autorreactivas. Como se explica las plaquetas se opsonizan y destruyen. Los macrófagos y fagocitos presentan un antígeno derivado de plaquetas a las células T, lo que activa las células T autorreactivas (Shibusawa, 2021).

Posteriormente, las células B autorreactivas se diferencian en células plasmáticas que producen anticuerpos antiplaquetas. Sin embargo, esta respuesta autoinmune anormal no se contrarresta debido a la disminución del número y/o de la función de las células T reguladoras en la sangre, el bazo y la médula ósea. Así, los autoanticuerpos antiplaquetarios facilitan la fagocitosis plaquetaria por parte de los macrófagos, fundamentalmente en el bazo (Shibusawa, 2021).

Además, las células T CD8 positivas participan en el aumento de la apoptosis plaquetaria, conjuntamente con una disminución en la maduración de los megacariocitos y en la producción de plaquetas debido a la respuesta autoinmune contra los megacariocitos y niveles inadecuados de trombopoyetina exacerba la trombocitopenia (Shibusawa, 2021).

Como una de las investigaciones referentes en torno al SE es necesario referirse al estudio publicado en el año 2021 por Soler Noda y Escalona Muñoz. En esta investigación, que tuvo como objetivo explicar la relación del SE con las alteraciones del sistema Inmune, las autoras realizaron una amplia revisión bibliográfica sobre documentos publicados que se relacionaran con la temática abordada (Soler Noda, & Escalona Muñoz, 2021).

La importancia de esta investigación se centra en su principal resultado, la evidencia resumida de como existe un componente de alteración del sistema inmune que es quien propicia la producción de autoanticuerpos contra los elementos celulares afectados en el SE. De esta forma se reconoce al proceso inflamatorio como un elemento fundamental en las manifestaciones clínicas y complicaciones de la enfermedad; de ahí la importancia del uso de esteroides como agente modificador del proceso inflamatorio en corto tiempo (Soler Noda, & Escalona Muñoz, 2021).

Las autoras concluyen que, desde el punto de vista etiopatogénico, el SE, se genera de manera secundaria a un trastornos subyacente, primario o secundario, del sistema inmune, con destaque para la hiperactividad de los linfocitos T y B. Concluyen que existe una desviación hacia la autorreactividad del equilibrio inmunológico (Soler Noda, & Escalona Muñoz, 2021).

Unos años antes, en el 2016, un grupo de investigadores liderados por Ayala Ledesma, publicaron un reporte de caso clínico que el cual se confirma la enfermedad (SE) en un

paciente con diagnóstico clínico de síndrome antifosfolipídico. Si bien es cierto que ya se habían reportado otros casos secundarios de SE, específicamente en pacientes con enfermedades reumáticas como es el caso del lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide entre otras; en esta oportunidad se demuestra la positividad de anticuerpos de la enfermedad de base conjuntamente con los anticuerpos contra las células sanguíneas (Ayala Ledesma, et al, 2016).

De esta forma se evidencia que ambas enfermedades, el SE y la enfermedad reumática coexistían en un momento determinado; la presencia de los anticuerpos podía considerarse como actividad de los linfocitos T y B secundarios a proceso inflamatorio por actividad autoinmune (Ayala Ledesma, et al, 2016).

Por último, es necesario referirse al estudio publicado en el año 2022 por Sampaio Medeiros y colaboradores. En esta investigación, los autores hacen un recorrido general por elementos básicos de la enfermedad haciendo énfasis en elementos clínicos que permiten su diagnóstico y en los esquemas terapéuticos de la enfermedad. Para lograr su objetivo realizaron una revisión documental que permitió identificar los elementos de actualidad sobre el tema (Sampaio Medeiros, et al, 2022).

Los autores concluyen que al tratarse el SE de una enfermedad poco frecuente, se complejiza su diagnóstico. Señalan que es necesario contar con profesionales de la salud con conocimientos sobre los elementos relacionados con el diagnóstico de la enfermedad; ya que solo de esta forma se podrá minimizar el grado de afectación de la enfermedad en los pacientes (Sampaio Medeiros, et al, 2022).

Finalmente, señalan la importancia que tienen los cuidados de enfermería en la identificación precoz de las complicaciones de la enfermedad; destacando el papel que juegan estos

profesionales de la salud en el control de la enfermedad y la satisfacción de los pacientes (Sampaio Medeiros, et al, 2022).

La mayoría de los reportes de casos clínicos se relacionan directamente con casos diagnosticados en edad pediátrica; los principales reportes en adultos se relacionan con diagnóstico de SE secundario. De ahí la importancia de este estudio de actualizar información relacionada con el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, específicamente en pacientes adultos, lo cual ha sido poco divulgado.

3. CAPÍTULO III. METODOLOGIA.

3.1 Tipo de Investigación

Se realizó un estudio básico, que consistió en realizar una revisión bibliográfica no sistemática orientada hacia la actualización de información relacionada con los elementos clínicos que distinguen el SE de otras anemias y también con su manejo terapéutico.

3.2 Diseño de Investigación

La investigación presentó como diseño el no experimental, con secuencia temporal retrospectiva, transversal y de tipo documental. tuvo un diseño no experimental, descriptivo, transversal, documental y retrospectivo. El estudio tuvo un enfoque puramente cualitativo, dado por ser una revisión bibliográfica en la cual no se utilizan elementos estadísticos. El alcance del estudio fue meramente descriptivo, basado en la descripción de las características del SE que lo diferencian de otras causas de anemia y del manejo terapéutico de la enfermedad.

3.3 Técnicas de recolección de Datos

Fue utilizada la revisión documental como técnica de investigación que facilito acceder a la información que finalmente fue recopilada y catalogada como necesaria para cumplir con los objetivos definidos en el estudio. La revisión documental fue complementada con el uso de herramientas avanzada de búsqueda de información científica; en este trabajo fueron utilizados descriptores de salud y operadores booleanos. Su combinación fue fundamental para logra acceder a información actualizada de calidad para incluir dentro de los resultados de la investigación.

Los descriptores de salud que se tuvieron en cuenta en el estudio fueron palabras claves relacionados con elementos importantes de la investigación; estos fueron utilizados teniendo en cuenta la versión actualizada del 2023 y en diferentes idiomas (inglés, español y

portugués); su utilización favoreció el acceso a mayor volumen de documentos, facilitando así una mayor cantidad de información para analizar.

El otro elemento utilizado, los operadores booleanos, son considerados como elementos técnicos que permiten interconectar a los descriptores de salud; por lo tanto, permiten que la búsqueda de información se realice específicamente en los términos referidos. Esta acción facilita optimizar los documentos a los que se acceda garantizando que la información contenida en los documentos se relacione directamente con el problema de investigación.

La revisión bibliográfica incluyó como fines de aporte de información, fuentes primarias, secundarias y terciarias, catalogadas de esta forma en dependencia del tipo de documento que fue utilizado. El mayor volumen de documentos utilizados fueron artículos científicos publicados en revistas cuya indexación se encontraba en bases de datos regionales o de alto impacto. Dentro de ellas merece la pena señalar como las de mayor aporte a Scielo, Latindex, Scopus, Ice Web of Science y PubMed. Se utilizaron estas bases de datos ya que todos los documentos publicados en revistas indexadas pasan un proceso de revisión por pares que garantiza calidad en el contenido y en el esquema metodológico utilizado; lo que garantiza la no presencia de sesgos y su calidad para la utilización en el estudio.

3.4 Población de estudio y tamaño de muestra

Para la presente investigación, el universo de estudio los constituyó documentos relacionados con el tema de investigación de forma directa o indirecta. En general fueron incluidos 72 documentos. Se incluyeron libros de textos, artículos científicos, revisiones bibliográficas, protocolos de actuación, guías terapéuticas y tesis de grado o posgrado, cada uno de ellos tuvo como característica común estar disponibles en la web, por lo que pueden ser revisados de forma íntegra por cualquier persona.

Sin embargo, también fueron considerados, dentro del universo de estudio, otros documentos no publicados y por lo tanto no disponibles para su verificación, dentro de los cuales se incluyeron reportes de casos, discusiones de casos, análisis clínicos y otros. Independientemente de su disponibilidad en la web o no, en el caso de haber sido incluidos dentro de la muestra de investigación, fueron citados y referenciados según la norma de referenciación utilizada en el estudio. Es importante señalar que, al tratarse de una enfermedad poco frecuente, no fue muy amplio el volumen de información disponible correspondiente a los últimos 5 años.

Para elaborar de forma adecuada la muestra de investigación se procedió a utilizar un flujograma de identificación y selección de información (figura 1). Este flujograma incluyó una serie de aspectos que permitieron ir seleccionando los documentos más adecuados para el estudio. Adicionalmente fueron tenidos en cuenta otros elementos como parte de los criterios de inclusión de la investigación:

- Documentos cuyo tiempo de publicación no excediera los 5 años para documentos generales y 10 años para libros de texto.
- Documentos en cuyo caso el esquema metodológico utilizado estuviera de acuerdo con el tipo de investigación realizada.
- La no identificación de sesgos en relación a la inclusión, metodología y publicación de resultados.

Al final de este proceso se identificaron un total de 25 documentos para formar parte de la muestra de investigación.

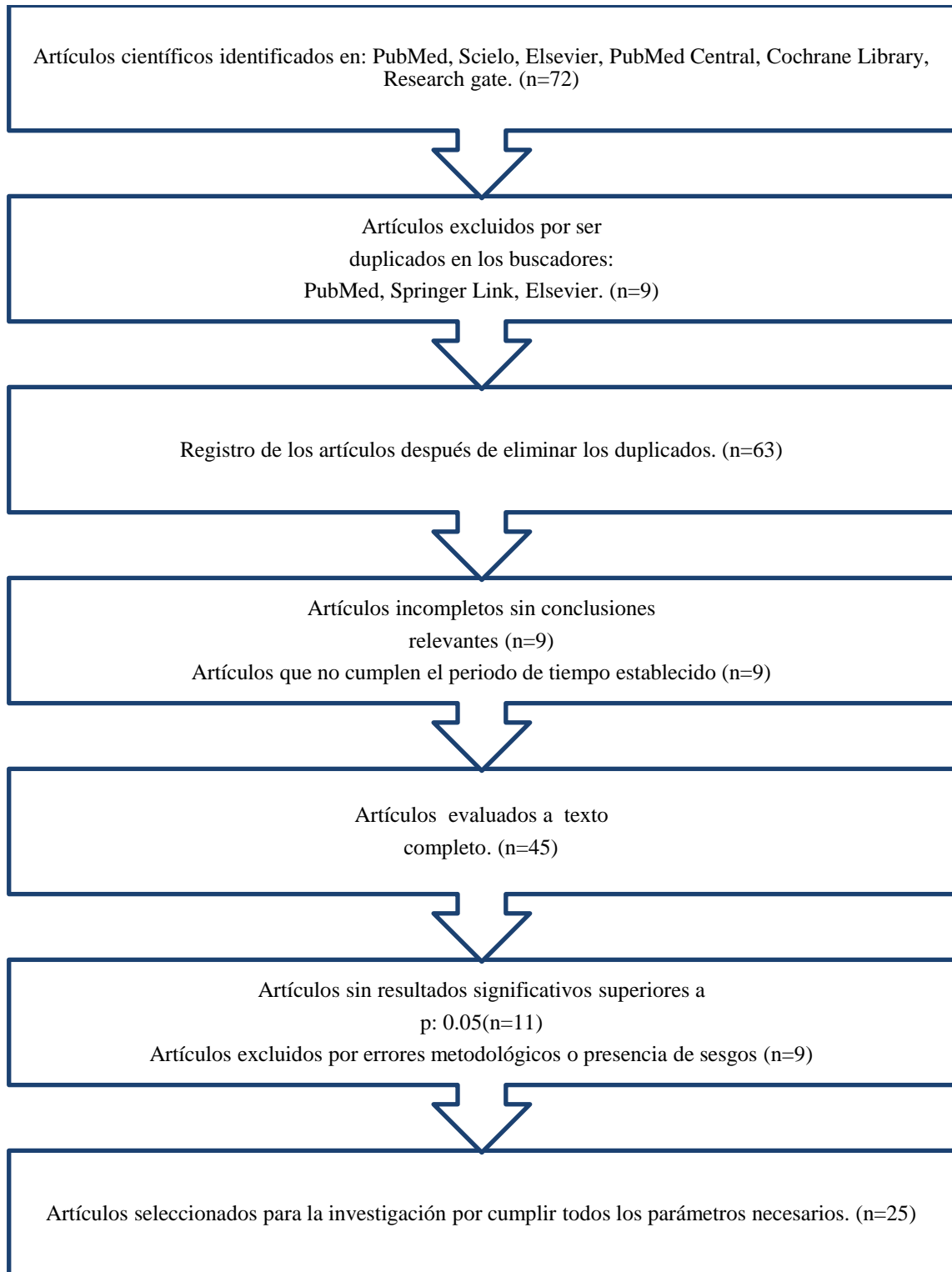


Figura 1. Flujograma de identificación y selección de documentos

Fuente: elaboración: Estudiantes

3.5 Métodos de análisis, y procesamiento de datos

Después de seleccionada la muestra de investigación se procedió a realizar la lectura de cada uno de los documentos, en esta ocasión de forma íntegra y no solo el resumen como se realizó para la selección del universo de investigación. De esta forma se profundizó en el contenido de cada documento y se estuvo en mejores condiciones para realizar la selección de la información correcta y necesaria para cumplir con los objetivos propuestos.

Se confeccionó una base de datos con toda la información que se consideró importante para el estudio. A partir de ella se elaboró los resultados del estudio y estos fueron analizados y discutidos para realizar conclusiones y recomendaciones. De esta forma se cumplieron los objetivos planteados y se dio respuesta a la pregunta de investigación formulada inicialmente.

3.6 Elementos éticos de la investigación

Como parte de los elementos éticos de una investigación bibliográfica en Ciencias de la Salud fueron respetados los derechos de autor de cada documento utilizado, se utilizó información solo con fines investigativos y no fueron utilizados en ningún momento datos que permitieran identificar a algunos de los participantes en los documentos utilizados como parte de la muestra de investigación.

4. CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Un rápido análisis de los elementos antes mencionados permite evidenciar la importancia que reviste la sospecha clínica de la enfermedad. Si bien es cierto que su diagnóstico, en la mayoría de las ocasiones, se realiza por exclusión, existen características clínicas que resaltan la sospecha de la enfermedad. Claro está, estos elementos se deben confirmar posteriormente con estudios de laboratorio que pueden conducir al diagnóstico definitivo de la enfermedad (Hugo Naranjo, et al, 2021).

Es por eso que, para poder dar cumplimiento al objetivo general del estudio, de realizar una revisión bibliográfica acerca del manejo clínico y terapéutico del SE, específicamente en adultos; fue necesario plantear como objetivos específicos resumir las características que diferencian el SE de otras causas de anemia y revisar los elementos relacionados con el manejo terapéutico de la enfermedad. La relación entre los objetivos específicos y el objetivo general de la investigación se esquematizan en la figura 2.

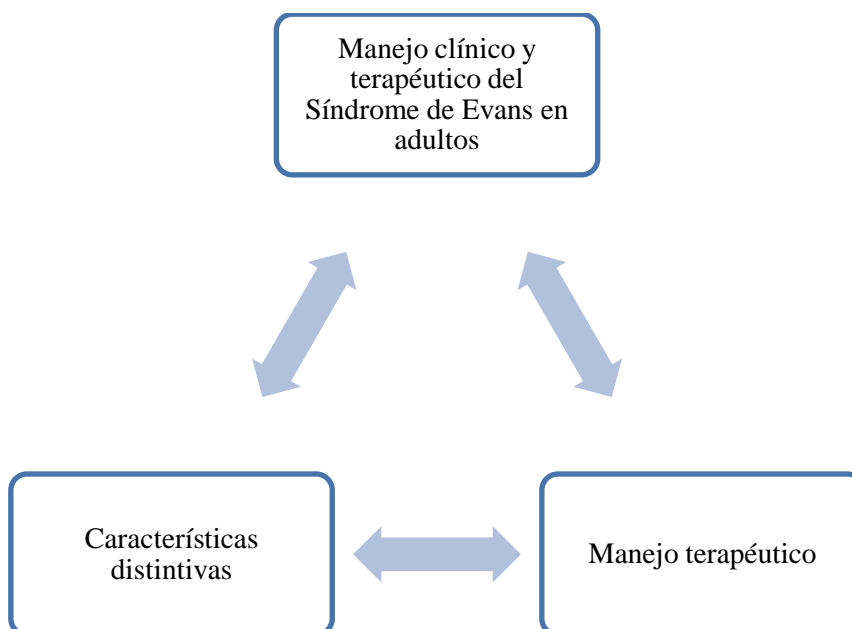


Figura 2. Relación entre objetivos específicos y objetivo general

Fuente: elaboración: Estudiantes

Sin embargo, los resultados de la revisión bibliográfica se abordan a continuación, de manera individual, en base a cada uno de los objetivos específicos plantados para el estudio.

Características del síndrome de Evans que lo diferencian de otras causas de anemia

Como ha sido mencionado anteriormente, el SE es una enfermedad de origen autoinmune, grave, de etiología poco precisada y cuya frecuencia de presentación es escasa. Por estas razones ha sido considerado como una enfermedad rara (Paredes-Rodríguez, et al, 2023).

La enfermedad tiene como eje central de presentación la concurrencia atípica infrecuente de autoanticuerpos contra líneas celulares determinadas. El mayor porcentaje de presentación se estos autoanticuerpos se dirigen contra los eritrocitos y plaquetas primeramente y de manera secundaria contra otras células con destaque para neutrófilos (Jaime-Pérez, et al, 2018).

La presencia de autoanticuerpos es interpretada como una alteración del sistema inmune que condiciona hiperactividad de linfocitos T y B. Esto condiciona la presencia de un proceso inflamatorio y la producción de autoanticuerpos; siendo estos últimos los destruyen la membrana de los glóbulos rojos y las plaquetas. Por lo tanto, coinciden dos enfermedades autoinmunes, anemia hemolítica y púrpura trombocitopénica (Mannering, N., Hansen, & Frederiksen, 2020).

Se describe cierto componente hereditario, sobre todo en pacientes adultos, en los que en la mayoría de las ocasiones (en hasta el 60 % de los casos) se ha encontrado historia familiar de SE o de alguno de sus componentes (púrpura trombocitopénica autoinmune o anemia hemolítica autoinmune). La expresión clínica más frecuente son las lesiones de piel, evidenciándose hemorragias (Rivalta, et al 2019).

El SE se presenta con mayor frecuencia en niños entre 4 y 12 años de edad, con predominio entre los 6 y 9 años. Su presentación en adultos es más infrecuente aún, siendo considerada

más un proceso autorreactivo por generación de complejos antígeno anticuerpos. En este sentido, se ha demostrado, principalmente en pacientes adultos algunos elementos que evidencian autorreactividad. Dentro de ellos destacan la disminución de linfocitos T4, así como aumento de los T8 y de la producción de interleucina (IL)10 y el interferón gamma entre otras citocinas proinflamatorias (Lizarraga Valderrama, Luna Medina, Casallo Quiliano, & Michilot Ramos, 2019).

En el caso de los adultos con SE las manifestaciones pueden ser diversas; se describe presencia de manifestaciones secundarias a la anemia como son cansancio, fatiga, decaimiento, taquicardia, taquipnea, mareos, disnea y palidez cutánea mucosa. Adicionalmente puede presentarse lesiones hemorrágicas dermatológicas como expresión sintomática de la púrpura trombocitopénica inmune y presencia de ictericia que puede llegar acompañada de prurito y se interpreta como un signo de hemólisis severa (Hadjadj, et al, 2019).

A las manifestaciones antes mencionadas pueden añadirse otras manifestaciones clínicas en caso de ser un SE secundario. En estos casos es importante identificar antecedentes personales y familiares de enfermedad con componente inmune dentro de las que se describe con mayor frecuencia enfermedades reumáticas del tipo del lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, el síndrome antifosfolípido y las miopatías inflamatorias dentro de otras (Duguet-Puentes, et al, 2022).

El diagnóstico de la enfermedad ha sido considerado históricamente como un diagnóstico por exclusión. En la actualidad, a pesar de mantenerse el mismo criterio, ya se han identificado una serie de elementos que permiten diferenciar al SE de otras anemias. Estos elementos se describen a continuación:

- Características clínicas: se centran sobre todo en la identificación de antecedentes personales o familiares con enfermedad autoinmune; se adiciona la coincidencia de manifestaciones de anemia con trastornos hemorrágicos, combinación que no se presenta en otras causas de anemia (Ontiveros-Austria, González-Rodríguez, & Velázquez-Guevara, 2021).
- Estudios de laboratorio: son los que mayor soporte aportan a la confirmación del diagnóstico del SE. Destacan la presencia de una anemia normocítica o macrocítica, pero hipocrómica; también destaca la presencia de hiperbilirrubinemia indirecta con aumento de los valores séricos de lactato deshidrogenasa y disminución de los valores séricos de haptoglobina (Ontiveros-Austria, González-Rodríguez, & Velázquez-Guevara, 2021).

También se describe la presencia de esferocitos en el frotis de sangre periférica; como expresión de la hemólisis extravascular y la trombocitopenia con presencia de fragmentos celulares. Sin embargo, la identificación de autoanticuerpos y la positividad de la prueba de Coombs son los elementos más distintivos de la enfermedad (Ontiveros-Austria, González-Rodríguez, & Velázquez-Guevara, 2021).

De forma general el diagnóstico del SE se basa en la disminución del conteo de plaquetas, de las cifras de hemoglobina y del número de eritrocitos; estos elementos se combinan con la positividad de la prueba de antiglobulina directa (DAT) con una IgG o IgG1 patrón C3d. Suele identificarse esplenomegalia ligera hasta en un tercio de los pacientes con esta enfermedad. La ausencia de disfunción o insuficiencia orgánica, cefalea y fiebre es otro elemento característico de la enfermedad (Kamruzzaman, et al, 2017).

El diagnóstico definitivo se considera después de haber descartado otras afecciones dentro de las que encuentran las crioglobulinemias, la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) enfermedades infecciosas como la hepatitis C y el VIH y otras enfermedades autoinmunes y neoplásicas. El diagnóstico no debe considerarse concluido si no se realiza una adecuada valoración clínica y complementaria del estado de salud del paciente (Méndez Ramírez, & Maroto Fernández, 2020).

Manejo terapéutico del síndrome de Evans en adultos

Una vez realizado el diagnóstico de SE es necesario identificar si es un SE primario o secundario, ya que esto determinará en gran medida, el esquema terapéutico utilizar. Si bien es cierto que ambas modalidades del SE tienen una base terapéutica común, en el caso del SE secundario, que es el que con mayor frecuencia se presenta en pacientes adultos, se debe adicionar o reajustar el tratamiento de la enfermedad de base que está motivando la aparición del SE (Abello Polo, Echavarría Plata, & Correal, 2022).

El mecanismo etiopatogénico del SE facilita la comprensión del esquema terapéutico de la enfermedad. Este puede dividirse en tres elementos fundamentales: el primero es el propio tratamiento del SE; el segundo es el del tratamiento de la enfermedad de base y el tercer elemento se relaciona directamente con el estado de salud del paciente atendiendo a las cifras de hemoglobina y plaquetas que se presentan.

El SE es considerado, como ya ha sido explicado previamente, una enfermedad autoinmune. Todas las enfermedades autoinmunes tienen elementos comunes; la hiperactividad de los linfocitos T responsables de la presencia y permanencia de un proceso inflamatorio y de la estimulación de linfocitos B; la hiperactividad de linfocitos B, que en esta enfermedad se refleja por la producción de autoanticuerpos dirigidos hacia los eritrocitos y plaquetas y la

presencia de manifestaciones extraarticulares; estos elementos pueden ser considerados como las dianas terapéuticas de la enfermedad.

El tratamiento del proceso inflamatorio se centra en la utilización de los glucocorticoides en dosis elevada, generalmente a 1 mg por kilogramo de peso por día por al menos 6 semanas; si la evolución es favorable puede comenzarse a disminuir la dosis del esteroide (Silva-Vera, Jiménez-González, & Pacheco-Serrano, 2021). En la actualidad se utiliza con bastante frecuencia y buena respuesta terapéutica el uso de terapia biológica, específicamente, el Rituximab (Muñoz, et al, 2021). En casos agudos se puede comenzar tratamiento esteroideo con pulsos metilprednisolona de 1gramo diario durante 3 o 5 días, seguidos posteriormente con dosis oral de 1 a 2 gramos por kilogramo de peso por día (Paredes-Rodríguez, et al, 2023).

El tratamiento para disminuir la producción de autoanticuerpos se orienta, primeramente, a controlar el proceso inflamatorio; de esta forma se minimiza la acción de los linfocitos T y disminuye secundariamente la estimulación de los linfocitos B que son los productores de autoanticuerpos. Para esto, teniendo en cuenta que los autoanticuerpos pueden tener una duración activa entre 3 semanas y 6 meses, se utiliza gammaglobulinas a dosis de 400 mg diarios durante 5 días o dosis total de 2 gramos (Katz, & Parikh, 2018).

La presencia de manifestaciones extraarticulares se trata al lograr el control de la actividad del sistema inmune; si bien es cierto que la mayoría de los reportes no hacen alusión a este aspecto, se recomienda que en toda enfermedad de tipo inmunológica se debe utilizar fármacos inmunomoduladores o inmunosupresores que reestablezcan la adecuada función del sistema inmune. Quizás la no descripción o uso de este grupo farmacológico esté basada en el tiempo que demoran en comenzar su efecto terapéutico.

Generalmente suele utilizarse dentro de los esquemas terapéuticos la azatioprina, cuya presentación es tabletas de 50 mg y la dosis a utilizar es de 2 mg por kilogramo de peso por día; en casos agudos, se puede utilizar la ciclofosfamida en dosis de un gramo mensual por vía endovenosa durante los primeros 6 meses; posteriormente puede continuarse su uso con dosis de un gramo trimestral hasta completar los dos años de tratamiento; su utilización comienza inmediatamente después de los pulsos de metilprednisolona (Solís Cartas, & Barreto Araujo, 2021).

Por lo tanto, el SE debe ser tratado en base al uso de esteroides, gammaglobulinas y fármacos inmunosupresores. Definir la dosis resulta difícil y variada y estará en dependencia de la severidad de la enfermedad, dada por las manifestaciones clínicas y el estado del recuento de glóbulos rojos y plaquetas.

Otro elemento importante es identificar si existe alguna enfermedad de base que condicione la aparición del SE; en este caso, se debe comenzar tratamiento de la enfermedad de base o reestructurar el mismo (Piloto Soler, Gámez Pérez, & Soler Quintana, 2021). En otro orden, debe de tratarse también el estado de salud del paciente y las complicaciones del SE, estos dos últimos elementos son difícil de vaticinar por lo que las medidas se tomaran de manera independiente en cada caso particular.

La utilización correcta de los recursos terapéuticos es la única alternativa terapéutica que conduce al control a mediano y corto plazo de la enfermedad. Es necesario recordar que la enfermedad ha sido considerada como una afección crónica, que puede experimentar exacerbaciones frecuentes. La mortalidad por SE ha sido descrita entre un 20 y 24 % del total de casos diagnosticados; por lo tanto, el esquema terapéutico adecuado resulta vital para minimizar la morbimortalidad por la enfermedad; en caso de que no existe una respuesta favorable al tratamiento, o ante la presencia de recidivas frecuentes, se encuentra indicada la

esplenectomía (Bendaña, & Salinas-Vallecillo, 2022; Aguirre-Flores, Mazariegos-Gutiérrez, & Gómez-Arenas, 2022).

5. CAPÍTULO V. CONCLUSIONES y RECOMENDACIONES

5.1 Conclusiones

- Se resumieron las características del síndrome de Evans que lo diferencian de otras causas de anemia; dentro de ellas destacan manifestaciones clínicas relacionadas con la anemia hemolítica y elementos de laboratorio donde se incluye la coexistencia de cifras bajas de hemoglobina, conteo de plaquetas y eritrocitos. La presencia de autoanticuerpos, dada por la positividad de la prueba de Coombs, es otro de los elementos que distinguen al SE de otras causas de anemia.
- Se realizó la revisión de los elementos relacionados con el manejo terapéutico del SE en adultos. El esquema terapéutico de la enfermedad se centra en el uso de glucocorticoides, inmunoglobulinas y fármacos inmunosupresores. Debe tenerse en cuenta el estado de salud del paciente y la presencia de otras afecciones que puedan ocasionar la aparición del síndrome. En casos de no respuesta terapéutica puede utilizarse la esplenectomía.

5.2 Recomendaciones

- Proponer la estandarización del esquema terapéutico del SE en base al uso adecuado y racional de los grupos farmacológicos existentes en relación con los elementos etiopatogénicos de la enfermedad.
- Socializar los resultados de esta investigación en el contexto académico y profesional para lograr actualizar y consolidar los conocimientos relacionados con el diagnóstico y tratamiento, para minimizar la morbimortalidad por la enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Abello Polo, V., Echavarría Plata, L.F., & Correal, E.A. (2022). ADEM y síndrome de Evans: una asociación inusual. *Revista Colombiana de Hematología Y Oncología*, 8(Suplemento 1), 26–28. Recuperado de <https://doi.org/10.51643/22562915.417>
- Aguirre-Flores, K., Mazariegos-Gutiérrez, U.E., & Gómez-Arenas, S.R. (2022). Esplenectomía laparoscópica electiva en el Centro Médico Nacional del Noreste. Reporte de una serie de casos. *Rev Mex Cir Endoscop.*,23(1-2),13-18. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=108099>
- Ayala Ledesma, E.N., Charaja Coata, K.S., Cruz Portugal, I.E., Yupari Capcha, M.E., Cornejo Ortega, M.P., García Reynoso, M.J., et al. (2016). Síndrome de Evans en pacientes con síndrome antifosfolípido secundario: desafío terapéutico. *Revista Cubana de Reumatología*,18(Supl. 1). Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1817-59962016000400005&lng=es&tlng=en
- Bendaña, J.E., & Salinas-Vallecillo, L.C. (2022). Esplenectomía laparoscópica en paciente con síndrome de Evans. *Rev Mex Anest.*, 45(2):135-137. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103889>
- Duguet-Puentes, S.B., De Martini-Ramírez, F.M., Muñoz-Uribe, Haily J., Schwarzenberg-Millar, D.I., & Mujica-García, J.L. (2022). Síndrome de Evans y embarazo: reporte de un caso. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 87(4),304-308. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.24875/rechog.22000026>
- Hadjadj, J., Aladjidi, N., Fernandes, H., Leverger, G., Magerus-Chatinet, A., Mazerolles, F., et al. (2019). Pediatric Evans syndrome is associated with a high frequency of

potentially damaging variants in immune genes. *Blood*.134(1),9-21. Recuperado de <https://10.1182/blood-2018-11-887141>

Hugo Naranjo, V.A., Garcés Ortega, J.P., Cañizares Iñiguez, M.D., Sigüencia Verdugo, J.I., Martín Bolívar A.N., Quezada Granda, E.M., et al. (2021). *Revista Latinoamericana de Hipertensión*, 16(5). Recuperado de <https://www.redalyc.org/journal/1702/170271860009/170271860009.pdf>

Jaime-Pérez, J.C., Aguilar-Calderón, P.E., Salazar-Cavazos, L., & Gómez-Almaguer, D. (2018). Evans syndrome: clinical perspectives, biological insights and treatment modalities. *J Blood Med*, 9(2),171-184. Recuperado de <https://doi.org/10.2147/JBM.S176144>

Kamruzzaman, M., Hossain, M., Shahin, U.I., Islam, M., Mohammad Arif, K., Towhid Alam, M. et al. (2017). A case report of Evans Syndrome. *Faridpur Medical College Journal*,12(4),88-91. Recuperado de <https://www.banglajol.info/index.php/FMCIJ/article/view/342377>

Katz, J., & Parikh, K. (2018). Intravenous immunoglobulin: overview, uses of intravenous immunoglobulin, pharmacology and monitoring. *American Society of Clinical Oncology*. Recuperado de <https://emedicine.medscape.com/article/210367-overview>

Lizarraga Valderrama, H.M., Luna Medina, C.A., Casallo Quiliano, C.A., & Michilot Ramos, L.A. (2023). Radiocirugía estereotáxica por gamma knife en un paciente con cavernoma cerebral y síndrome de Evans. *Acta Médica Peruana*, 40(1),70-75. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.35663/amp.2023.401.2436>

León-Jiménez, F.E., & Juárez-Lloclla, J.P. (2023). Síndrome antifosfolípido y tumores cardíacos. *Anales de la Facultad de Medicina*, 84(1), 97-100. Epub 03 de febrero de 2023. Recuperado de <https://dx.doi.org/10.15381/anales.v84i1.24174>

- Mannering, N., Hansen, D.L., & Frederiksen, H. (2020). Evans syndrome in children below 13 years of age - A nationwide population-based cohort study. *PloS One*, 15(4), e0231284. Recuperado de <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231284>
- Méndez Ramírez, E.J., & Maroto Fernández, J. (2020). Infección invasiva por *Listeria monocytogenes* en un paciente con síndrome de Evans. *CS*, 4(4), 39-45. Recuperado de <https://revistacienciaysalud.ac.cr/ojs/index.php/cienciaysalud/article/view/166>
- Muñoz, A.M., Orozco Niño, J.A., Seehaus, C.M., Giménez Conca, A.D., Chuliber, F.A., Lo Giudice, L.F., et al. (2021). Síndrome de Evans y artritis reumatoidea como manifestaciones autoinmunes de la leucemia de células T grandes granulares. *Medicina (Buenos Aires)*, 81(6), 1060-1064. Recuperado de http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802021000801060&lng=es&tlng=
- Olmsted, T., & Despotovic, J.M. (2019). Primary and Secondary Immune Cytopenias: Evaluation and Treatment Approach in Children. *Hematol Oncol Clin N Am*, 33, 489-506. Recuperado de <https://10.1016/j.hoc.2019.01.005>
- Ontiveros-Austria, J.L., González-Rodríguez, K.T., & Velázquez-Guevara, B.A. (2021). Características clínicas y respuesta al tratamiento en el síndrome de Evans. *Med Int Mex.*, 37(6):952-961. Recuperado de
- Paredes-Rodríguez, L.K., Moncada-Arias, A.G., Atamari-Anahui, N., & Farroñay-Liza, V. (2023). Síndrome de Evans asociada a infección por citomegalovirus en una niña de 13 meses. *Revista Cubana de Pediatría*, 95, e5090. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312023000100051&lng=es&tlng=es

- Patel, B.P., & Jakob, J. (2020). A Rare Case of Simultaneous Evans Syndrome and Primary Antiphospholipid Syndrome. *Cureus.*, 12(2): e6845. Recuperado de <https://10.7759/cureus.6845>
- Piloto Soler, A.N., Gámez Pérez, A., & Soler Quintana, B.T. (2021). Síndrome de Evans Fisher. *Revista Cubana de Medicina*, 60 (Supl. 1), e1926. Epub 01 de diciembre de 2021. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232021000500009&lng=es&tlng=es
- Rivalta, B., Zama, D., Pancaldi, G., Facchini, E., Cantarini, M.E., Miniaci A, et al. (2019) Evans Syndrome in Childhood: Long Term Follow-Up and the Evolution in Primary Immunodeficiency or Rheumatological Disease. *Front Pediatr*, 7(2),304. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00304>
- Sampaio Medeiros, M.P.S., Ribeiro de Souza, L., Rodrigues da Silva, H.V., & dos Santos Soares, N.M. (2022). Síndrome de Evans e a Teoria das NHB: uma Revisão Integrativa da literatura. *Enfermagem: contextualizando a educação em saúde*,8(1). Recuperado de <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220910227.pdf>
- Shibusawa, M. (2021). Evans Syndrome Associated with Hematological Malignancies: A Literature Review. *Medical Research Archives*, 9(9), 2-18. Recuperado de <https://doi:0000-0003-4696-0405>
- Silva-Vera, M., Jiménez-González, M.J., & Pacheco-Serrano, O.F. (2021). Síndrome de Evans. *Rev Hematol Mex.*,22 (4):207-212. Recuperado de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=107672>
- Soler Noda, G., & Escalona Muñoz, L.Z. (2021). Síndrome de Evans y desregulación inmune: complejidades moleculares y etiopatogénicas. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*,37(4),e1305. Recuperado de

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892021000400006&lng=es&tlng=en

Solis Cartas, U., & Barreto Araujo, J.A. (2021). El Síndrome de Sjögren y su influencia en la calidad de vida. *Revista Científica Ciencia Médica*, 24(1),30-36. Recuperado de <https://doi.org/10.51581/rccm.v24i1.341>