



DOI: <http://dx.doi.org/10.23857/dc.v7i2.1952>

Ciencias de la salud  
Artículo de revisión

*Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización*

*Autoimmune hemolytic anemia: An update*

*Anemia hemolítica autoinmune: Uma atualização*

Sirley Alcocer-Díaz <sup>I</sup>

[sirleyalcocer15@hotmail.com](mailto:sirleyalcocer15@hotmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2878-2035>

Maite Nicole Pinela-Torres <sup>III</sup>

[pinela-maite3637@unesum.edu.ec](mailto:pinela-maite3637@unesum.edu.ec)

<https://orcid.org/0000-0001-7235-3137>

Amir Duvivier Donoso-Castro <sup>II</sup>

[amirdonoso@outlook.com](mailto:amirdonoso@outlook.com)

<https://orcid.org/0000-0001-7025-3538>

Félix Darío Zamora-Sánchez <sup>IV</sup>

[zamorafelix99@gmail.com](mailto:zamorafelix99@gmail.com)

<https://orcid.org/0000-0003-2933-2861>

**Correspondencia:** [sirleyalcocer15@hotmail.com](mailto:sirleyalcocer15@hotmail.com)

\***Recibido:** 01 de febrero del 2021 \***Aceptado:** 20 de febrero del 2021 \* **Publicado:** 08 de abril del 2021

- I. MgSc en Biología, Mención Inmunología Básica, Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- II. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- III. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.
- IV. Carrera de Laboratorio Clínico, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Estatal del Sur de Manabí, Jipijapa, Ecuador.

## Resumen

La anemia hemolítica es definida como la destrucción de los eritrocitos antes de su promedio de vida normal de 120 días, pueden ser primarias (idiopáticos) o estar asociados con varias afecciones (enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes e infecciosas, inmunodeficiencias, tumores sólidos, trasplantes y fármacos). El propósito de la presente revisión fue analizar los tipos, causas y tratamientos de la anemia hemolítica autoinmune. Se realizó un estudio analítico descriptivo con diseño documental. Se seleccionaron artículos publicados en las bases de datos, Dialnet Pudmed, NCBI, Researchgate, Google académico, Scielo, Elsevier, Redalyc, Medigraphic, Hindawi “Revista Investigación de Inmunología”, Latindex, Revistas de ciencias médicas de Pinar del Río, entre otras, cuya fecha de publicación comprende los años de 2014-2020. La anemia hemolítica autoinmune es una patología que tiene como clínica marcada la hemólisis dirigida por los autoanticuerpos, de la mano de patologías mediadas por características hematológicas. En cuanto al diagnóstico de laboratorio consiste en resultados que evidencian hemólisis y su principal comprobación es con el test de anti glubulina humana. Para el tratamiento de esta enfermedad se ha reportado el uso de corticoides como primera línea de ataque.

**Palabras clave:** Anemia hemolítica; Autoinmunidad; Autoanticuerpos; Autoantígenos; Anemia hemolítica autoinmune.

## Abstract

Hemolytic anemia is defined as the destruction of erythrocytes before their normal average lifespan of 120 days, they can be primary (idiopathic) or be associated with several conditions (lymphoproliferative, autoimmune and infectious diseases, immunodeficiencies, solid tumors, transplants and drugs ). The purpose of the present review was to analyze the types, causes and treatments of autoimmune hemolytic anemia. A descriptive analytical study with a documentary design was carried out. Articles published in the databases, Dialnet Pudmed, NCBI, Researchgate, Academic Google, Scielo, Elsevier, Redalyc, Medigraphic, Hindawi "Immunology Research Journal", Latindex, Pinar del Río Medical Sciences Journals, among others, were selected. whose publication date includes the years 2014-2020. Autoimmune hemolytic anemia is a pathology with marked symptoms of hemolysis directed by autoantibodies, hand in hand with pathologies mediated by hematological characteristics. As for the laboratory diagnosis, it consists of results that show

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

hemolysis and its main verification is with the anti-human globulin test. For the treatment of this disease, the use of corticosteroids as the first line of attack has been reported.

**Keywords:** Hemolytic anemia; Autoimmunity; Autoantibodies; Autoantigens; Autoimmune hemolytic anemia.

### Resumo

A anemia hemolítica é definida como a destruição dos eritrócitos antes de sua expectativa de vida normal média de 120 dias, podendo ser primárias (idiopáticas) ou estar associadas a diversas condições (doenças linfoproliferativas, autoimunes e infecciosas, imunodeficiências, tumores sólidos, transplantes e medicamentos). O objetivo da presente revisão foi analisar os tipos, causas e tratamentos da anemia hemolítica autoimune. Realizou-se um estudo descritivo analítico com desenho documental. Foram selecionados artigos publicados nas bases de dados Dialnet Pudmed, NCBI, Researchgate, Academic Google, Scielo, Elsevier, Redalyc, Medigraphic, Hindawi "Immunology Research Journal", Latindex, Pinar del Rio Medical Sciences Journal, entre outros. Cujas data de publicação inclui os anos 2014-2020. A anemia hemolítica autoimune é uma patologia com sintomas marcantes de hemólise dirigida por autoanticorpos, a par de patologias mediadas por características hematológicas. Já o diagnóstico laboratorial consiste em resultados que mostram hemólise e sua principal verificação é com o teste de anti-globulina humana. Para o tratamento dessa doença, tem sido relatado o uso de corticosteroides como primeira linha de ataque.

**Palavras-chave:** Hemolytic anemia; Autoimunidade; Autoanticorpos; Autoantígenos; Anemia hemolítica autoimune.

### Introducción

La anemia hemolítica es definida como la destrucción de los eritrocitos antes de su promedio de vida normal de 120 días, su existencia abarca desde un nivel crónico hasta el gravemente mortal y es de consideración en todos los pacientes con anemia normocítica o macrocítica inexplicable. La Anemia hemolítica autoinmunitaria (AHAI) se presenta en dos subgrupos principales basados en las temperaturas de unión, denominadas aglutininas frías y calientes, siendo las características clínicas comunes quienes ayudan en la identificación de la hemólisis (1). En la AHAI los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra todo un sistema de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, por lo tanto, además es primaria y secundaria, esta enfermedad se puede

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

clasificar en AHAI de anticuerpos calientes (80 a 90% de los casos en adultos), AHAI de anticuerpos fríos y AHAI de tipo mixto en la cual hay ambos anticuerpos (2).

Muchas causas de AHAI son idiopáticas; sin embargo, las infecciones virales y bacterianas, las enfermedades autoinmunes, los trastornos del tejido conectivo, las neoplasias linfoproliferativas, las transfusiones de sangre y los trasplantes se han asociado con AIHA (1). También existe la AHAI inducida por drogas que se divide de acuerdo al mecanismo de hemólisis; complejos inmunes, tipo hapteno y tipo autoanticuerpos (2).

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) presenta un cuadro clínico heterogéneo que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos contra antígenos que se encuentran en la membrana de los glóbulos rojos del paciente que inducen el acortamiento de su vida media. Se presentan cuatro subtipos según las características específicas del autoanticuerpo el 48 - 70 % son causadas por la presencia de anticuerpos calientes IgG, reactivos a 37°C; el 16 - 32 % son generados por anticuerpos fríos (SAF) IgM, que presentan una interacción óptima a temperaturas menores de 37 °C (4 - 22°C); la hemoglobinuria paroxística a frigore (HPF) constituye el 5 % en pacientes adultos, sin embargo, en los niños se incrementa hasta el 32 % y se distingue por la existencia de una hemolisina bifásica. La forma mixta representa el 7 - 8 % (3).

El diagnóstico de antiglobulina directa (Coombs) es la prueba más utilizada para el método inmunohematológico de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI). Los casos principales se clasifican como AHAI caliente (AHAIC) por la existencia de inmunoglobulinas de tipo IgG y en baja frecuencia de los isotipos IgA e IgM. Los resultados que emiten la prueba de antiglobulina directa (PAD) no permiten distinguir diferencias en la detección de los anticuerpos unidos a los glóbulos rojos ni permite predecir el grado de gravedad de la hemólisis. El valor de la cuantificación de autoanticuerpos en relación con el grado de hemólisis es un carácter controversial, se considera que la destrucción inmune es proporcional a la concentración de inmunoglobulinas en los hematíes (4). La presente revisión tiene como objetivo analizar los tipos, causas y tratamientos de la anemia hemolítica autoinmune.

### Metodología

#### Tipo de estudio

Se realizó un estudio analítico descriptivo con diseño documental, con el objetivo de analizar los tipos, causas y tratamientos de la anemia hemolítica autoinmune.

### **Criterios para la valoración de los estudios**

Se seleccionaron artículos publicados en las siguientes bases de datos, Dialnet Pudmed, NCBI, Researchgate, Google académico, Scielo, Elsevier, Redalyc, Medigraphic, Hindawi “Revista Investigación de Inmunología”, Latindex, Revistas de ciencias médicas de Pinar del Río, entre otras.

### **Selección de los artículos**

Se tomaron en cuenta los artículos de bases de datos científicas, como criterios de inclusión se eligieron a los artículos científicos cuya fecha de publicación comprende los años de 2014-2020, en idioma español e inglés. Se excluyeron a los artículos cuyo año de publicación fue inferior al solicitados además aquellos que no se relacionan con el objetivo planteado.

### **Proceso de selección de los artículos**

Se recopilaron 70 artículos con un alto grado de información relevante para sustentar el tema planteado, de los cuales se realizó un minucioso análisis de su contenido donde se eligieron 49 artículos para estructura el contenido de la investigación, tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión.

### **Desarrollo**

#### **La anemia hemolítica autoinmune**

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es una enfermedad muy heterogénea, desde totalmente compensada hasta potencialmente mortal, básicamente debido a una mayor destrucción de glóbulos rojos autólogos (RBC) por varios mecanismos inmunes. Los actores clave son los autoanticuerpos con o sin participación del complemento (C); sin embargo, se reconocen cada vez más varios efectores inmunitarios celulares, junto con la desregulación de citocinas y la compensación ineficaz de la médula ósea. Los AHAI pueden ser primarias (idiopáticos) o estar asociados con varias afecciones (enfermedades linfoproliferativas, autoinmunes e infecciosas, inmunodeficiencias, tumores sólidos, trasplantes y fármacos) donde los mecanismos inmunológicos citados se combinan de manera variable (5, 6).

## **Fisiopatología**

La anemia hemolítica se define como el aumento de la destrucción de eritrocitos en la presencia de autoanticuerpos producidos por linfocitos B autorreactivos. Los anticuerpos activan la vía clásica del complemento induciendo una lisis osmótica eritrocitaria directa por la activación del complejo de ataque a la membrana. Esta destrucción ocurre principalmente en el hígado y la circulación, en el bazo también se dan procesos de lisis eritrocitaria mediada por linfocitos TCD8+, linfocitos NK y macrófagos que reconocen y fagocitan eritrocitos opsonizado (7, 8).

El conocimiento de la fisiopatología de la anemia hemolítica autoinmune (AHA), es un requisito para la comprensión de la enfermedad, en particular su clasificación, la que se basa en dos parámetros fundamentales: su etiología y las características térmicas del funcionamiento de los autoanticuerpos (9).

La AHA es una enfermedad en la que solo una limitada proporción de pacientes alcanzan una remisión espontánea o inducida por el tratamiento, por lo que es bajo su índice de mortalidad. En niños existen algunas evidencias que indican una tendencia familiar, pero no está identificado ningún marcador genético hereditario. La forma primaria es más prevalente en mujeres y niños, mientras que, en la secundaria, la relación mujer/hombre es muy elevada en los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pero baja en aquellos con leucemia linfocítica crónica (10).

Su incidencia anual es de 1-3 casos/100 000 habitantes y aproximadamente 0,2 casos/1, 000 000 en los menores de 20 años de edad, aunque es probable que estos datos subestiman su incidencia debido, en parte, a las dificultades en la comprensión de los estudios diagnósticos; por lo que la no disponibilidad de un protocolo definido para el mismo, origina demoras innecesarias e inexactitudes en la definición del subtipo de la enfermedad y su causa (11).

La incidencia de enfermedad crónica por aglutininas de frío se estima en 1/1 000 000/año con un predominio en el sexo femenino, muestra una mayor prevalencia en climas nórdicos. Puede aparecer no solo en individuos inmunocompetentes, sino también en aquellos con trastornos adquiridos de las células T, como VIH o tratamiento inmunosupresor (12).

## **Causas de la anemia hemolítica autoinmune**

La AHAI surge cuando se presenta una mayor destrucción de glóbulos rojos por autoanticuerpos anti-eritrocitos, evento que puede darse con o sin la activación y fijación del complemento. Sin embargo, las causas para que se presente la AHAI aún no se conocen con certeza, esta puede ser primaria o

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

secundaria es decir derivada de otra patología subyacente. La AHAI primaria es denominada idiopática representando el 50% de casos aproximadamente (13, 14).

La AIHA secundaria puede ser de tipo cálido y frío cada una con causas diferentes, entre las causas más frecuentes del tipo caliente tenemos a los trastornos linfoproliferativos, como son el linfoma o la leucemia linfocítica crónica y demás trastornos autoinmunitarios como la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, colitis ulcerosa, entre otros. Las causas menos frecuentes de la AHAI de tipo cálido se relacionan a distintas neoplasias linfoides e infecciones. La AHAI de tipo frío comúnmente es causada por los llamados trastornos linfoproliferativos, pero también por infecciones y en menor frecuencia suele ser causada por trastornos autoinmunes concomitantes (5, 13)

La AHAI inducida por fármacos es considerada rara no obstante puede presentarse por la acción de diversos fármacos entre ellos la  $\alpha$ -metildopa y la penicilina. Esta se trata de una respuesta inmunitaria de tipo II donde el fármaco se va a unir a las macromoléculas en la superficie de los eritrocitos y actúa como un antígeno, conduciendo a la producción de anticuerpos contra los eritrocitos ocasionado la activación del complemento. Esta acción es conocida como generación de autoanticuerpos. Estos autoanticuerpos son reactivos a determinantes del complejo Rh, por lo que la distinción entre anticuerpos inducidos por la droga, y los presentes en la AHAI idiopática, solo es posible basado en el antecedente de ingestión del fármaco (9). Las especies de oxígeno reactivo (ROS) elevadas dan como resultado la oxidación de sulfhidrilo y por lo tanto, son otra causa potencial de anemia (15).

Se debe tener en cuenta que en la AHAI secundaria, el evento de la reacción hemolítica y la enfermedad subyacente será variable, en afecciones malignas, en varios casos antecede a su diagnóstico, sin embargo, en la mayoría de los casos este evento ocurre de forma simultánea. La AHAI que se asocia a la leucemia linfocítica crónica suele aparecer en la fase tardía en pacientes con lupus eritematoso sistémico, está siendo una complicación de etapas tempranas y en enfermedades infecciosas aparece luego del inicio de los síntomas, excluyendo las infecciones por VIH donde la anemia hemolítica es un conjunto de las complicaciones de las etapas avanzadas o finales de la enfermedad (9).

Se pueden encontrar otras causas secundarias de AHAI donde se incluyen aquellas por anticuerpos fríos, dermatomiositis, cirrosis biliar, el síndrome de Sjögren, enfermedad de Graves, polimialgia reumática y esclerodermia. En estas ocasiones es común que el autoanticuerpo sea una IgM monoclonal el cual presenta dos sitios de unión para C1q y fija con facilidad el complemento. Estos autoanticuerpos se unen a los hematíes a bajas temperaturas y causan hemólisis por debajo de 22°C.

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

Cuando están presentes en altos títulos, los autoanticuerpos pueden activar el complemento de forma directa y producir lesión de membrana con hemólisis intravascular y hemoglobinuria. En un aproximado de la mitad de los casos no es posible identificar la causa de la anemia hemolítica autoinmune sea esta idiopática o primaria. Esta puede ser causada por otros trastornos secundarios, por el uso de medicinas como las penicilinas o luego de que una persona haya sido sometida a un trasplante de células madre de sangre y médula ósea, dentro de estas causas secundarias están (16):

- Enfermedades autoinmunes, como el lupus.
- Leucemia linfocítica crónica
- Linfoma no Hodgkin y otros cánceres de la sangre
- Virus de Epstein Barr Citomegalovirus
- Neumonía por micoplasma Hepatitis VIH
- Anemia hemolítica autoinmune

### Clasificación

En las AHAI los anticuerpos que se producen van dirigidos generalmente contra sistemas de antígenos eritrocitarios y reaccionan a diferentes temperaturas, permitiendo clasificarlas de acuerdo al isotipo del autoanticuerpo formado en: a) anemia hemolítica por anticuerpos calientes, cuando es una inmunoglobulina G (IgG) b) por anticuerpos fríos, si la inmunoglobulina es M (IgM) c) anemias por anticuerpos bifásicos, capaces de unirse al eritrocito a temperaturas bajas (4°C) y provocar la lisis del hematíe al retornar la sangre de la circulación capilar a la circulación venosa (37°C), de tipo mixtas, en donde se pueden presentar tanto anticuerpos calientes como fríos como responsables del cuadro hemolítico y e) el grupo de AHAI causada por el uso de algunas drogas (17, 18).

a. **Anemia hemolítica por anticuerpos calientes**, cuando es una inmunoglobulina G (IgG)

La AHAI por anticuerpos calientes se caracteriza por presentar autoanticuerpos con mayor avidez a 37 ° o C, predominantemente son de clase IgG, suelen mostrar un Cúmulo de diferenciación (CD) positivo a IgG y/o C3d, en eluido eritrocitario se obtiene inmunoglobulina de tipo IgG y con una característica particular de especificidad reactiva (19).

b. **Por anticuerpos fríos, si la inmunoglobulina es M (IgM)**

La AHAI por anticuerpos fríos, por el contrario, son autoanticuerpos que reaccionan de forma óptima a temperaturas inferiores a 37° C, donde generalmente los de mayor significancia clínica son los de

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

amplitud térmica (30° C) y pertenecen a la clase IgM, el CD suele ser positivo sólo a C3d, con eluído eritrocitario negativo y una especificidad generalmente de tipo I/i (20).

Las anemias hemolíticas autoinmunes mediadas por anticuerpos fríos (enfermedad por crioaglutininas primarias, síndrome secundario por crioaglutininas y hemoglobinuria paroxística por frío) son trastornos totalmente mediados por el complemento (21).

### **c. Anemias por anticuerpos bifásicos**

La tercera AHAI (hemoglobinuria paroxística a frigore) fue descrita en 1904 por el científico Donath Landsteiner y cols., quienes describieron una hemolisina bifásica causante de un tipo de AHAI y encontraron que era una inmunoglobulina de clase IgG bifásica con especificidad para el antígeno eritrocitario P.3. Es una enfermedad rara que afecta principalmente a los niños. La presentación de la enfermedad es aguda o crónica. La forma aguda se observa principalmente en niños y se asocia con infecciones. La hemoglobinuria paroxística por frío (PCH) también puede ser un efecto secundario de algunas vacunas (22).

### **d. AHAI inducida por drogas**

Se han identificado varios medicamentos que pueden ocasionar AHAI y PAD positivo, por diferentes mecanismos, pudiendo clasificarlas según el mecanismo de acción de la droga. Suponen entre el 16 al 18 % de las anemias hemolíticas autoinmunes. Las anemias hemolíticas inducidas por fármacos son eventos adversos muy raros pero potencialmente fatales. Existen varias formas: estrés oxidativo hacia eritrocitos debilitados (deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa), microangiopatías anemia hemolítica trombótica o inmune. Se identifican varios fármacos capaces de inducir cada una de estas formas. Cuando se evoca un diagnóstico de anemia hemolítica inducida por fármacos, es fundamental realizar un análisis estructurado de la imputabilidad de uno o más fármacos según el curso cronológico, datos epidemiológicos, datos objetivos) y la exploración del diagnóstico diferencial no farmacológico (23).

La AHAI puede ser subdividida en primaria (o idiopática) y secundaria, dependiendo de la presencia o no de una causa asociada (24, 25).

## **Diagnóstico de Anemia hemolítica autoinmune**

Los pacientes con AIHA pueden presentar fatiga, palidez, hemoglobinuria, disminución del hematocrito y esplenomegalia. El desarrollo de AIHA puede ser idiopático o secundario, en el cual AIHA puede coexistir con un trastorno linfoproliferativo o inmunodeficiencia primaria (26, 27).

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

Cuando un paciente presenta anemia, se debe seguir un enfoque escalonado. Estos incluyen anemia normo- / macrocítica, recuento elevado de reticulocitos, bilirrubina no conjugada elevada, haptoglobina reducida y frotis de sangre con policromasia o características más específicas, como esferocitos o aglutinación. La reticulocitopenia puede ocurrir en AIHA, secundaria a la infiltración de la médula ósea por un trastorno linfoproliferativo o a la infección por parvovirus B19 (28).

Una LDH significativamente elevada, los fragmentos de eritrocitos en el frotis o la presencia de hemosiderina urinaria sugieren un componente intravascular predominante en el proceso hemolítico. Una vez que se confirma la hemólisis, se necesitan más investigaciones para establecer si esa hemólisis es inmune, principalmente mediante la prueba directa de antiglobulina (DAT) (29, 30).

No existe un enfoque terapéutico estándar y completamente validado para AIHA. La prueba antiglobulina directa (DAT) fue descrita por Robin Coombs y A. Mourant en 1945 es un ensayo de laboratorio todavía de gran utilidad en el diagnóstico de AIHA y en la prueba de antiglobulina indirecta (IAT). El DAT se basa en anticuerpos específicos para IgG y / o c3d capaces de unirse a estos componentes en la superficie del eritrocito. Si estas últimas moléculas están presentes en cantidad suficiente en la membrana de los eritrocitos, el resultado es una aglutinación visible por reticulación de los eritrocitos. El IAT permite la identificación de anticuerpos en el suero del sujeto. Ambas pruebas permiten la distinción de anemia autoinmune de anticuerpo calientes, enfermedad por crioaglutininas (CAD) y otras formas más raras (5, 7, 13).

Si se confirma AIHA, se debe realizar una DAT monoespecífica, es decir, utilizando anticuerpos contra clases de inmunoglobulinas específicas y proteínas del complemento. La segunda AIHA más frecuente es la enfermedad por crioaglutininas (CAD) en el 20-25% de los casos, que se debe a un autoanticuerpo IgM que tiene una temperatura óptima de reacción de 4 ° C (rango térmico 4-34 ° C) y activa fuertemente complemento. El DAT es positivo con antisueros anti-C y se encuentra un alto título de crioaglutininas en el suero. Por lo general, se produce una aglutinación espontánea de eritrocitos a temperatura ambiente, lo que invalida los recuentos sanguíneos automáticos y genera sospechas diagnósticas (5, 31).

La anemia hemolítica autoinmune caliente es un tipo raro de anemia causada por la reacción de autoanticuerpos con antígenos de superficie de los glóbulos rojos a temperatura corporal, del 5 al 10% de los pacientes con esta anemia son DAT negativos. Las principales razones de esta negatividad surgen de que la IgG unida a glóbulos rojos está por debajo del umbral de detección por métodos estándar, hay baja afinidad de IgG y por la IgA unida a eritrocitos o raramente IgM. Para lograr una

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

mayor sensibilidad, se han desarrollado métodos DAT alternativos, como los métodos de microcolumna (gel), fase sólida, polibreno y citometría de flujo, así como pruebas de antiglobulina ligada a enzimas, inmunoradiométricas y estimuladas por mitógenos (6, 32).

Los pacientes que expresan ambos tipos de anticuerpo (AIHA mixta) expresan un comportamiento clínico turbulento a causa de la severa destrucción eritrocitaria, y su pobre respuesta al tratamiento es característico. El DAT (presencia de IgG o C3d en la superficie de los eritrocitos) puede ser positivo, tanto en la AHAI por anticuerpos calientes (con predominio de IgG con hemólisis esplénica) como por anticuerpos fríos (sobre todo IgM con hemólisis dependiente de la activación del complemento) (9).

Cuando existe AHA con hemólisis intravascular “verificada o sospechada”, no obstante, del resultado del TAD, es recomendable realizar test para autoanticuerpos Donath-Landsteiner. Este autoanticuerpo IgG, como se conoce, es una hemolisina bifásica que cliva el complemento a bajas temperaturas y puede ser causa de hemólisis a 37°C (9).

Otros hallazgos encontrados pueden ser el aumento del urobilinógeno en la orina y la presencia de esferocitos en la sangre periférica. Puede encontrarse leucoeritroblastosis cuando existe un cuadro hiperagudo, pero en esta situación debe sospecharse anemia hemolítica microangiopática (33).

Una prueba de Coombs por sí sola no establece el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmunitaria, aproximadamente 1 por cada 10,000 donadores de sangre sanos y 8% de los pacientes hospitalizados muestran una prueba de Coombs positiva, por tanto, una prueba de Coombs positiva debe interpretarse en asociación con las manifestaciones clínicas y la evidencia de hemólisis (16).

### **Tratamiento**

El tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes (AHAI) se basa en la evaluación clínica individual, las características inmunoquímicas de los anticuerpos que las generan y su carácter idiopático o secundario. El tratamiento de las AHAI primarias varía de acuerdo con su clasificación inmunohematológica; en las generadas por anticuerpos calientes el tratamiento de primera línea son los esteroides (34, 35).

De ser posible, debe evitarse la transfusión de sangre. Hay un riesgo significativo de formación de aloanticuerpos tras la transfusión en esa situación, además, la hemólisis en curso puede ser exacerbado por la transfusión, ya que los auto-Abs también reaccionan con glóbulos rojos transfundidos. La anemia solo debe ser corregida en caso de síntomas clínicos. La transfusión debe

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

ser realizada bajo control de parámetros vitales, tales como función cardíaca (ECG), función renal y diuresis (36).

Los pacientes con AHAI por aglutininas frías son refractarios al tratamiento con esteroides y la esplenectomía; los que presentan anemia estable poco sintomática suelen requerir como único tratamiento evitar la exposición al frío, y de requerir tratamiento adicional, el más efectivo es el Rituximab, aunque también se pueden emplear inmunosupresores como la ciclofosfamida y el clorambucil (37). La hemoglobinuria paroxística a frío generalmente no requiere tratamiento. Las AHAI mixtas se tratan de forma similar a las calientes, mientras que las secundarias a drogas suelen responder satisfactoriamente a la suspensión de la droga y al tratamiento con esteroides (31, 38).

En cuanto a la AHAI secundaria recientemente se han publicado directrices británicas sobre AHAI secundaria. En los adultos, las asociaciones más comunes son malignidad hematológica, infección y trastornos autoinmunes. Una estrategia amplia es tratar la afección subyacente de acuerdo con las mejores prácticas. El tratamiento exitoso también puede mejorar la AHAI, pero ese no es siempre el caso porque la fuerza de la asociación varía (28).

### **Transfusión**

El producto sanguíneo debe ser compatible con respecto a los anticuerpos de activación del complemento presentes en pacientes. Si es posible, el producto seleccionado debe ser negativo para los antígenos, a los cuales se han identificado aloanticuerpos en la detección de anticuerpos, el requisito mínimo es que el producto seleccionado debe ser compatible con Rhesus y los antígenos de Kell (17).

En caso de hemólisis severa hemoderivada la selección también puede considerar la especificidad de auto-Ab. Cuando hay un conflicto que toma la decisión correcta para seleccionar RBC es importante tener en cuenta que en caso de transfusión los aloanticuerpos son más importantes que los auto-Ab. Si no hay tiempo para esperar el resultado de las investigaciones serológicas, debe ser considerado para prevenir la formación de aloanticuerpos emparejando paciente y donante para los antígenos RBC más importante: Rhesus, Kell, Kidd, Duffy, Ss (39).

### **Esteroides**

Los pacientes a menudo responden a los esteroides, tienen anticuerpos unidos a los glóbulos rojos detectables por métodos sensibles representan alrededor del 2% al 6% de todos los casos de AIHA (40).

Los esteroides son efectivos en el tratamiento de AIHA y por lo tanto son el tratamiento de elección. Los esteroides disminuyen la producción de auto-Ab por las células B (Evans & Bingham, 1961) Además, los esteroides reducen la densidad de los receptores Fc-gamma en los fagocitos en el bazo (9). Los esteroides inducen una remisión parcial entre el 60 y el 70% de los pacientes, entre 10 a 15% se logra una remisión completa. Comúnmente, prednisolona, 1 mg / kg/ día es suministrada inicialmente y en función de la respuesta clínica se va estrechando poco a poco. Después de la estabilización de la hemoglobina un esquema de uso frecuente es reducir la prednisolona a una dosis de 20 mg / día en dos semanas. Si el nivel de la hemoglobina permanece estable, la dosis se puede reducir a 10 mg / día después de un mes. A partir de entonces, la dosis de esteroides se reducirá y se detendrá después de dos semanas (41).

### **Drogas citotóxicas**

La azatioprina y la ciclofosfamida son supresores inmunes que conducen a una disminución en la producción del autoanticuerpo. La adición de estos medicamentos puede ser considerada si la terapia con esteroides no conduce a un resultado suficiente, cuando una dosis de mantenimiento de esteroides de más de 20 mg / día es necesario o las dosis de esteroides deben ser reducidas debido a efectos secundarios (Serrano, 1993). Ciclofosfamida (100 mg / d) o azatioprina (100-150 mg / d) se puede administrar como monoterapia o en combinación con esteroides (3).

### **Esplenectomía**

Por medio de la esplenectomía, se destruye la destrucción de RBC y la producción de auto-Ab se reduce. Aproximadamente el 20% de los pacientes alcanzan remisiones a largo plazo o incluso se curan de la enfermedad (18). En la mitad de los pacientes los esteroides pueden ser aliados, sin embargo, un tercio de los pacientes no llegan a una remisión sustancial. La mortalidad de la esplenectomía por laparotomía es de alrededor del 1%, en esplenectomía laparoscópica es alrededor del 0,5%. Los pacientes después de la esplenectomía tienen un mayor riesgo de infecciones en comparación con la población normal (18).

## **Inmunoglobulinas**

En aproximadamente el 40% de los casos, la administración de las inmunoglobulinas mejora temporalmente la anemia. Esta se atribuye principalmente a una reducción de la destrucción de RBC en el bazo. Además, efectos inmunomoduladores de gammaglobulinas podría contribuir a un efecto beneficioso. La terapia con inmunoglobulinas podría ser considerada en situaciones agudas que amenazan la vida con el fin de reducir la degradación de los pacientes o eritrocitos del donante (42).

## **Discusión**

En un estudio descriptivo transversal en el Hospital Infantil Universitario Niño Jesús, centro de nivel terciario con servicio especializado de Hematología y Oncología Infantil se encontró que, en niños y adultos, la causa más frecuente de AHAI es aquella producida por anticuerpos calientes (70-80%). Así mismo, es importante descartar causas secundarias como responsables de la misma (trastornos linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes, inmunodeficiencias primarias, fármacos o agentes infecciosos), puesto que en la mayoría de ellas la etiología es secundaria a un proceso subyacente (43).

La etiología predispone que la mayoría de las AHAI son idiopáticas o primarias, las de tipo secundaria establecen un menor porcentaje, relacionado con la posibilidad para identificar una enfermedad subyacente, la AHAI por anticuerpos calientes prevalece en todos los pacientes (44). El estudio GIMEMA arroja 308 individuos diagnosticados con AHAI primaria, en los que la anemia por Ig fríos predomina en el 27% del total de casos; y su diagnóstico se sustenta en una serie de signos y síntomas comprendidos entre palidez, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, coluria, fiebre y dolor abdominal (45). La prevalencia se da más alta en pacientes con LES (Lupus eritematoso sistémico) secundarios con AIHA y revela una menor incidencia de AIHA fría. El LES fue la patología más frecuente que se presenta en la AIHA secundaria y se caracterizó principalmente en las regiones asiáticas, lo que revela una característica importante para el diagnóstico (46).

En el año 2019, López Vidal y colaboradores mediante un estudio retrospectivo evaluaron a un total de 43 pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune. La edad promedio fue de 68 años. Se evidenció que el 84 % de los pacientes presentaban anticuerpos de tipo caliente siendo la anemia significativamente mayor en estos casos en comparación con aquellos que presentaron anticuerpos fríos. En 31 pacientes (72%) se detectó una causa subyacente entre las que predominaban las

## Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

---

neoplasia linfoide (58%), Mesenquimopatía (23%), otro tipo de neoplasia (16%) e infección por patógeno(3%) (47).

Según indica un estudio realizado por Ortiz Guevara y colaboradores (2017) el tratamiento de primera línea para la AHAI es la administración de corticoesteroides otorgando un buen pronóstico en un 70 a 80% de los casos, prescribiendo prednisona, con una dosis inicial de 1.0-1.5 mg/kg/día de una a tres semanas hasta alcanzar concentraciones de hemoglobina superiores a 10 g/dL. Correspondiente al tratamiento de segunda línea son variados, no obstante, la esplenectomía y la administración de rituximab son los únicos tratamientos que provee eficacia y buen pronóstico a corto plazo, donde alrededor de 70% de los casos donde se les administro glucocorticoides y rituximab se encontraban en remisión a los 36 meses, en comparación con 45% de los tratados sólo con esteroides (48).

Para Maldonado Rojas y Toro Opazo (2020) antes del tratamiento con corticoides, la terapia transnacional en conjunto con la esplenectomía era el tratamiento exclusivo contra la AHAI, sin embargo, en la actualidad la terapia transnacional debe ser evitada, debido a que es un riesgo significativo para la formación de aloanticuerpos, diversos estudios y con el avance de las técnicas médicas para tratar enfermedades se han evaluado casos donde se ha comprobado que la administración de anticuerpos monoclonales anti CD20 dan un pronóstico positivo para el tratamiento de la AHAI considerándolo como un agente terapéutico de segunda línea (49).

### Conclusión

En conclusión, la anemia hemolítica autoinmune es una patología que tiene como clínica una marcada hemolisis provocada por los autoanticuerpos, acompañada de patologías mediadas por características hematológicas. Para llevar a cabo el diagnóstico se debe tomar en cuenta la sintomatología que presenta el paciente, esta puede ser disnea, náuseas, palidez en diversas zonas del cuerpo y hemoglobinuria, para el diagnóstico de laboratorio se evalúan los resultados de las pruebas que hayan sido realizadas donde se evidencian hemolisis, niveles por debajo de lo normal en el hematocrito, en el caso de que exista un cuadro hiperagudo puede encontrarse leucoeritroblastosis, su principal comprobación es mediante el test de anti globulina humana. Diversas investigaciones han reportado que el principal tratamiento de esta enfermedad es la administración de corticoesteroides el cual otorga un buen pronóstico para los pacientes, sin embargo, tratamientos adicionales permiten una buena evolución clínica del paciente como: la esplenectomía y la administración de rituximab.

## Referencias

1. Phillips J, Henderson C. Hemolytic Anemia: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician.* 2018; 98(6): p. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30215915/#:~:text=Hemolytic%20anemia%20is%20defin ed%20by,the%20reticuloendothelial%20system%2C%20or%20both.>
2. Baralt Zamudio R, Campos S. Autoimmune hemolytic anemia. From lab to bedside *Asian J Transfus Sci.* 2014; 8 Edicion: p. [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pqgxpJPEcB8J:https://issuu.com/anahuacevidentia/docs/evidentia\\_8va\\_edicion+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pqgxpJPEcB8J:https://issuu.com/anahuacevidentia/docs/evidentia_8va_edicion+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.)
3. Gil Agramonte I M, García Montero A, Arias Galán L, Romero González A, Cristo Pérez. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015; 31(4): p. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892015000400010.](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892015000400010.)
4. Bencomo Hernández A, Alfonso Valdés M, Correa Palmero , Macias Abraham , Avila Cabrera M, Hernández Padrón. Relación entre la concentración de autoanticuerpos IgG en los hematíes con la respuesta al tratamiento en pacientes con anemia hemolítica autoinmune. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2013; 29(2): p. <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/42/50.>
5. Barcellini , Zaninoni , Alessandro Giannotta , Fattizzo. New Insights in Autoimmune Hemolytic Anemia: From Pathogenesis to Therapy. *Journal of clinical Medicine.* 2020; 9(12): p. <https://doi.org/10.3390/jcm9123859.>
6. Takahashi T. Direct Antiglobuline Test-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia. *Acta Haematol.* 2018; 140: p. <https://doi.org/10.1159/000489253.>
7. Regina Baralt Zamudio. Anemia hemolítica autoinmune. *Evidentia.* 2020;: p. [https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pqgxpJPEcB8J:https://issuu.com/anahuacevidentia/docs/evidentia\\_8va\\_edicion+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.](https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pqgxpJPEcB8J:https://issuu.com/anahuacevidentia/docs/evidentia_8va_edicion+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=ec.)
8. Wilma Barcellini. New Insights in the Pathogenesis of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother.* 2015;(42): p. <https://doi.org/10.1159/000439002.>
9. González H, Prieto F, Díaz C. Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune. *Rev Ciencias Médicas.* 2019; 23(5): p.

Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

- [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942019000500745&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000500745&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
10. Qasim S. Background, Presentation and Pathophysiology of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Immune Hematology*. 2018;; p. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-73269-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-73269-5_5).
  11. Emily Zagorski , Tushar Pawar , Shoja Rahimian , Dan. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID - 19). *British Journal of Haematology*. 2020;; p. <https://doi.org/10.1111/bjh.16892>.
  12. Das , R. K. Chaudhary , Sudipta Sekhar. Autoimmune hemolytic anemia: From lab to bedside. *Asian Journal of Transfusion Science*. 2014; 8(1): p. doi: 10.4103/0973-6247.126681.
  13. Ronald S. Go , Jeffrey L. Winters , Neil E. Kay. How I treat autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2017; 129(22): p. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-693689>.
  14. RojasW , GonzálezA , PérezC , GuerreroA. P. , JaramilloG , & JaramilloM. A.. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes secundaria a hipertiroidismo. Revisión de la literuatura. *Revista Repertorio De Medicina Y Cirugía*. 2018; 27(2): p. <https://revistas.fucsalud.edu.co/index.php/repertorio/article/view/183/215>.
  15. Junichi Fujii , Toshihiro Kurahashi , Yoshihito Iuchi. Oxidative stress as a potential causal factor for autoimmune hemolytic anemia and systemic lupus erythematosus. *World J Nephrol* 2. 2015; 6(4): p. doi: 10.5527/wjn.v4.i2.213.
  16. Ortiz Guevara JR , Méndez Torres , Garcia- Hernandez LP , Ramirez E , González C , Villela L. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Hematol Mex*. 2017; 18(4): p. <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174d.pdf>.
  17. Maldonado Rojas M , Toro Opazo C. Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento. *HEMATOLOGÍA*. 2020; 24(1): p. <http://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/217/327>.
  18. Toro-Espinosa LA , Jaramillo-Arbeláez P. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico. *HEMATOLOGIA*. 2020; 24(2): p. <http://www.revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/246/349>.
  19. Navarrete Castro , Siria Torreblanca N, González Avante M, Navarrete Castro. Anemia hemolítica autoinmune por hemolisina bifásica de Donath-Landsteiner. *Rev Mex Med Tran*. 2018; 11(1): p. <https://www.medigraphic.com/pdfs/transfusional/mt-2018/mt181c.pdf>.

Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

20. Theodosia A K. Warm antibody autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016; 2016(1): p. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.690.
21. Berentsen S.. Role of complement in Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015; 42: p. <https://doi.org/10.1159/000438964>.
22. Fergun Yilmaz , Filiz Vural. Autoimmune Hemolytic Anemia:Focusing on Therapy According to Classification. *Symbiosis Group*. 2017; 5(1): p. DOI: 10.15226/2372-0948/5/1/00156.
23. D.Renard , A.Rosselet. Drug-induced hemolytic anemia: Pharmacological aspects. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2017; 24(3): p. 10.1016/j.tracli.2017.05.013.
24. Hernán López-Vidal , Camila Peña , Claudia Gajardo , Ximena Valladares , María Elena Cabrera C. Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes. *Rev Med Chile* 2. 2019; 147: p. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000700836>.
25. Liebman A, Weitz C. Autoimmune Hemolytic Anemia. *Med Clin North Am*. 2017; 101(2): p. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.007.
26. Heather L. Howie , Krystalyn E. Hudson. Murine models of autoimmune hemolytic anemia. *Current opinion in hematology*. 2018; 25(6): p. doi: 10.1097/MOH.0000000000000459.
27. Ming-nan Jia , Yu Qiu , Yan-yan Wu , Hao Cai , Dao-bin Zhou , Xin-xin Cao , et al. Rituximab-containing therapy for cold agglutinin disease: a retrospective study of 16 patients. *Informes científicos volumen*. 2020; 10(12694): p. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69465-2>.
28. Anita Hill , Quentin A. Hill. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 2018(1): p. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>.
29. Charles H. Packman. The Clinical Pictures of Autoimmune Hemolytic Anemia. *Transfus Med Hemother*. 2015; 42: p. <https://doi.org/10.1159/000440656>.
30. W. Barcellini , B. Fattizzo. Clinical Applications of Hemolytic Markers in the Differential Diagnosis and Management of Hemolytic Anemia. *Hindawi Publishing Corporation*. 2015;; p. <https://doi.org/10.1155/2015/635670>.
31. Sigbjørn Berentsen. New Insights in the Pathogenesis and Therapy of Cold Agglutinin-Mediated Autoimmune Hemolytic Anemia. *Front Immunol*. 2020; 11(590): p. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00590>.

Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

32. Kamesaki T , Kajii E. A Comprehensive Diagnostic Algorithm for Direct Antiglobulin Test-Negative Autoimmune Hemolytic Anemia Reveals the Relative Ratio of Three Mechanisms in a Single Laboratory. *Acta Haematol.* 2018;; p. doi: 10.1159/000488753.
33. Nelson Rafael Terry Leonard , Carlos A. Mendoza Hernández. Valor del frotis de sangre periférica como orientación diagnóstica en las anemias hemolíticas. *Medisur.* 2019; 17(5): p. <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4407/2972>.
34. María Elena Alfonso Valdés , C. Antonio Hernández. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. 2013; 29(4): p. <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/87/86>.
35. Ulrich Jager , Wilma Barcellini , Catherine M. Broome , Morie A. Gertz , Anita Hill , Bernard Jilma , et al. Diagnosis and treatment of autoimmune hemolytic anemia in adults: Recommendations from the First International Consensus Meeting. *Blood Reviews.* 2020; 41: p. doi: 10.1016/j.blre.2019.100648.
36. Sánchez NRE, Saltos MKC, Contreras NCL, León. AVM. Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento. *Revista Científica Mundo de la Investigación y el Conocimiento.* 2019; 3(2): p. [https://doi.org/10.26820/recimundo/3.\(2\).abril.2019.52-67](https://doi.org/10.26820/recimundo/3.(2).abril.2019.52-67).
37. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018; 30(1): p. doi: 10.1182/asheducation-2018.1.382.
38. Wilma Barcellini. Current treatment strategies in autoimmune hemolytic disorders. *Expert Review of Hematology.* 2015; 8: p. doi: 10.1586/17474086.2015.1073105.
39. Nazaret Sáncheza JZESEgyJS. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *Anales de pediatría.* 2020;; p. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.012>.
40. Quentin A. Hil , Anita Hill , Sigbjørn Berentsen. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood advances.* 2019; 3(12): p. 10.1182/bloodadvances.2019000036.
41. Simón Boada TI, Suárez Beyries LC, Marishal Feliú MA. Asociación entre anemia hemolítica, colitis ulcerosa y vitiligo. *MEDISAN.* 2016; 20(11): p. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1029-30192016001100009](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192016001100009).
42. Yusleidy Concepción Fernández , Olga M Agramonte Llanes , Yamilé Quintero Sierra , Carlos Hernández Padrón , Ivis Macia Pérez , Adrián Romero González. Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas y crisis. *Revista Cubana de Hematología e Inmunología y*

Anemia hemolítica autoinmune: Una actualización

- Hemoter. 2019; 35(1): p. [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892019000100011](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892019000100011).
43. Nazaret Sánchez JZESEgyJS. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *Anales de pediatría*. 2020;: p. DOI: 10.1016/j.anpedi.2020.07.012.
44. Gil AM, García Montero A, Arias Galán L, González R, A , Cristo Pérez V. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Hematol Inmunol Hemoter*. 2015; 31(4): p. <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/336/203>.
45. Chen C, Wang L, Han B, Qin L, Ying B. Autoimmune hemolytic anemia in hospitalized patients: 450 patients and their red blood cell transfusions. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(2): p. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018739>.
46. Hernán LV, Peña C, Gajardo C, Valladares X, Cabrera C, Elena M. Autoimmune hemolytic anemia. Review of 43 cases. *Rev. méd*. 2019; 147(7): p. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000700836>.
47. López-Vidal H, Peña C, Gajardo C, Valladares X, C MEC. Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes. *Rev. méd. Chile*. 2019; 147(7): p. <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000700836>.
48. Ortiz-Guevara , Mendez-Torres , Garcia-Hernandez , Ramirez E, Gonzales C, Villea L. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. *Rev Hematol Mex*. 2017; 18(4): p. <https://www.medigraphic.com/pdfs/hematologia/re-2017/re174d.pdf>.
49. Rojas M, Opazo T. Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento. *Hematología*. 2020; 24(1): p. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7527631>.