

Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento

Autoimmune haemolytic anemia: Diagnosis and treatment

Maldonado Rojas M; Toro Opazo C

*Dpto. Bioquímica Clínica e Inmunohematología, Facultad de Ciencias de la Salud.
Universidad de Talca - Chile*

mamaldon@utalca.cl

Fecha recepción: 08/10/2019

Fecha aprobación: 13/4/2020



ARTÍCULO
DE REVISIÓN

HEMATOLOGÍA
Volumen 24 N° 1: 70-80
Enero - Abril 2020

Palabras claves: anemia hemolítica autoinmune,
anemia hemolítica asociada a drogas,
autoanticuerpos,
tratamiento.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia,
drug-induced immune hemolytic anemia,
autoantibodies,
treatment.

Resumen

La anemia hemolítica autoinmune es causada por anticuerpos que están dirigidos contra los eritrocitos del propio organismo. En esta revisión se abordan las AHAI causadas por anticuerpos de tipo IgG, IgM, anticuerpos bifásicos y secundarios al uso de medicamentos. Se consideran aspectos etiológicos y fisiopatológicos, el diagnóstico y tratamientos necesarios para los distintos trastornos causantes. Finalmente se presenta una conclusión, donde se manifiesta que en el diagnóstico, el fundamento del test anti globulina, con innovación en técnicas para su realización, continúa como principal prueba para su estudio, lo que confirma su eficacia, y en cuanto a tratamiento, los corticoides siguen siendo el tratamiento de primera línea y surgen pautas de tratamientos avaladas por estudios de casos, que muestran la efectividad de los anticuerpos monoclonales

anti CD20, transformándolos en agentes terapéuticos de segunda línea.

Abstract

Autoimmune hemolytic anemia is caused by antibodies that target the body's own red blood cells antigens. In this review, we discuss AHAI caused by IgG, IgM antibodies, biphasic antibodies and secondary to drug use. The etiological and pathophysiological aspects are considered, as well as the diagnosis and necessary treatments for the different causing disorders. Finally a conclusion, that the diagnosis, the basis of the anti-globulin test, with innovation in techniques for its realization, continues as the main test for study, which confirms its efficacy, and treatment, corticosteroids they are still the first-line treatment and treatment guidelines are supported by case studies, which show the effectiveness

of anti-CD20 monoclonal antibodies, transforming them into second-line therapeutic agents.

Introducción

Existen varios tipos de anemias hemolíticas, sin embargo todas tienen como denominador común la destrucción del eritrocito. Es importante recalcar su amplio espectro de presentación, relación con procesos tóxicos, neoplásicos y hereditarios. En cuanto a su clasificación, se puede dividir en intracorpúsculares, en las que la causa de la hemólisis radica en los eritrocitos y generalmente son hereditarias; y anemias hemolíticas extracorpúsculares, en las que la causa del proceso hemolítico es ajena a los glóbulos rojos. Cuando se producen anticuerpos dirigidos contra estructuras propias, aparecen las enfermedades autoinmunes. La inmunopatología de las enfermedades autoinmunes se desencadena por la presencia de anticuerpos auto-reactivos o por la activación de células T que secretan citoquinas tipo Th1 que conducen a la activación de fagocitos. Una de estas enfermedades es la anemia hemolítica autoinmune (AHAI), en este caso, los autoanticuerpos están dirigidos contra los glóbulos rojos del propio organismo.

Anemias hemolíticas autoinmunes

AHAI es el resultado de la destrucción de los glóbulos rojos en pacientes cuyo organismo ha formado anticuerpos de especificidad frente a antígenos de sus propios glóbulos rojos⁽¹⁻³⁾. Este tipo de anemia representa el 5% de todas las anemias, con una incidencia que varía entre 0,4 y 2,0 por cada 100.000 habitantes, siendo más frecuentes en pacientes de sexo femenino. Puede presentarse a cualquier edad; sin embargo se ha visto que dos tercios de los pacientes que presentan la patología son mayores de 50 años⁽⁴⁾.

Las causas por las cuales se puede presentar este tipo de anemia son diversas y comprenden desde estados fisiológicos como el embarazo (incidencia 1/50.000) a usos de un fármaco⁽⁵⁻⁷⁾; sin embargo, la gran mayoría de los casos se presentan secundarias a alguna patología^(3,8). La sintomatología en la gran mayoría de los pacientes se ve enmascarada por el padecimiento de base haciendo poco específicas sus manifestaciones clínicas⁽⁹⁾. Éstas pueden ir desde ausencia de síntomas, si la destrucción de los glóbulos rojos es leve y se desarrolla gradualmente; presentar síntomas similares a cualquier anemia, si la

hemólisis es grave o rápida; o casos en que la hemólisis persiste por varios meses, manifestar ictericia y aumento en el tamaño del bazo. Los mecanismos fisiopatológicos de la destrucción de los glóbulos rojos en sí son diferentes y dependen del anticuerpo o inmunoglobulina implicada, que pueden ser de isotipo IgG o IgM, causando hemólisis extra o intravascular, respectivamente^(10,11).

Clasificación

El reconocimiento de las formas más comunes de AHAI se logró gracias al desarrollo de la prueba de Coombs directa e indirecta en el año 1945⁽⁹⁾, hoy en día denominados prueba de antiglobulina directa (PAD) y prueba de antiglobulina indirecta (PAI). Fundamentalmente, la PAD se utiliza para determinar si los glóbulos rojos tienen inmunoglobulina G unida a la superficie (IgG) y / o complemento, usando en primer lugar suero antiglobulina poliespecífico que contiene anticuerpos anti-IgG y anti-complemento. Si la reacción es positiva, los hematíes se enfrentan con suero antiglobulina mono específico para detectar individualmente IgG y complemento, contiene anticuerpos anti-IgG y anti-complemento⁽¹²⁾.

Para la realización de esta prueba se han descrito diferentes técnicas, como hemaglutinación en fase líquida (tubo), aglutinación en columna (gel test), citometría de flujo y técnicas moleculares como *immunoblotting*⁽¹³⁻¹⁵⁾.

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), d) 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^(3,4,16).

a) AHAI producidas por anticuerpos calientes

Corresponden al 80% de las AHAI. Es más frecuente en mujeres, entre la tercera y cuarta década de

vida. Puede ser idiopática en el 50% de los casos, o secundaria a enfermedades: síndromes linfoproliferativos, lupus eritematoso sistémico, leucemia linfocítica crónica, entre otros^(9,17,18). El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones. La subclase de IgG formada que predomina es IgG1 y en menor proporción IgG3, siendo las dos subclases de inmunoglobulinas G las que fijan con mayor avidéz complemento; IgG3 resulta ser más eficiente, pues requiere de algunos cientos de moléculas, respecto a IgG1 que requiere 10,000 moléculas para producir el mismo efecto⁽¹⁹⁾.

Fisiopatología: la sensibilización del eritrocito ocurre a 37°C, pudiendo provocar hemólisis extravascular por fagocitosis en: células reticuloendoteliales en sinusoides del bazo, cuando la cantidad de IgG unida al eritrocito es baja, o fagocitosis por los macrófagos a nivel de hígado, si la cantidad de IgG recubriendo los eritrocitos es alta y se ha producido activación del complemento hasta C3b, lo que coadyuva a la opsonización. También se ha descrito que los eritrocitos opsonizados con IgG pueden unirse al receptor Fc de los macrófagos, provocando daño en la membrana celular y dando origen a los microesferocitos, los que también serán retirados en los senos del bazo^(20,21).

Cuando la AHAI se desarrolla con púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), simultánea o secuencial, es conocida como Síndrome de Evans⁽²²⁾.

b) AHAI producidas por anticuerpos fríos

Conocida como síndrome de aglutininas frías, esta AHAI es poco común. El isotipo de inmunoglobulina formada es IgM y representa el 10 - 20% de las AHAI⁽⁵⁾. Su incidencia es mayor en ancianos.

La hemólisis producida por estos anticuerpos actúa con mayor eficiencia entre los 0 y 20°C. Se diferencian de los anticuerpos fríos naturales irregulares porque en esta patología el anticuerpo presenta un mayor rango térmico y títulos altos (> 1:1000)^(3,23). Se puede presentar en forma idiopática, pero lo habitual es asociada a infecciones, particularmente a infección por *Mycoplasma pneumoniae* y presencia de anticuerpos contra antígeno I (sistema I ISBT 027)⁽²⁴⁾. También se han descrito casos en mononucleosis infecciosa, VIH, hepatitis C, influenza, citomegalovirus, rubéola, varicela, sarampión, sífilis, malaria, endocarditis bacteriana, entre otros⁽²⁵⁾. En forma más rara, en casos asociados a síndromes linfoproliferativos, en

donde la crioaglutinina es monoclonal^(10,26).

Fisiopatología: la hemólisis que se produce en estos casos es intravascular, dado que la IgM es eficiente en la activación del complemento hasta llegar a complejo ataque de membrana (C9) y también está involucrado el sistema retículo endotelial. El anticuerpo IgM se une a los glóbulos rojos a temperaturas por debajo de los 37°C. Conforme los hematíes retornan a la temperatura corporal, la IgM se disocia, dejando sólo a C3b unido a la superficie del eritrocito. La IgM liberada puede entonces unirse a otras células a bajas temperaturas. Mientras el hematíe recubierto de C3b es detectado por receptores específicos de los macrófagos del sistema retículo endotelial (particularmente hígado) sufriendo fagocitosis⁽²⁷⁾. Este proceso suele ser autolimitado, ya que con el tiempo los componentes C3b son hidrolizados a su forma inactiva (C3d), por inactivador C3 impidiendo que sean reconocidos por los macrófagos⁽²¹⁾. A pesar de que el síndrome generalmente tiene un curso leve, en algunos casos puede poner en peligro la vida del paciente. La manifestación clínica característica de este síndrome es la acrocianosis^(10,23,26).

c) AHAI producidas por anticuerpos bifásicos

También conocida como hemoglobinuria paroxística *a frigore*. En este tipo, los autoanticuerpos producidos son de tipo IgG, siendo su especificidad hacia el antígeno P (sistema sanguíneo P ISBT 003)⁽²⁴⁾. Es poco frecuente (2%) y suele presentarse en niños, secundaria a infecciones. Su curso clínico es crónico y cursa con hemoglobinuria tras la exposición al frío, escalofríos, vómitos, fiebre, dolor renal, abdominal y de miembros inferiores.

El anticuerpo se une al eritrocito en frío, luego el complejo antígeno-anticuerpo se separa, por tanto no hay fagocitosis y la hemólisis se produce a 37°C, siendo la destrucción aguda a nivel intravascular por activación del complemento^(2,7,26). Esta característica (importante para ser demostrada en el laboratorio) los denomina anticuerpos de Donath-Landsteiner.

d) AHAI inducida por drogas

Se han identificado varios medicamentos que pueden ocasionar AHAI y PAD positivo, por diferentes mecanismos⁽²³⁾, pudiendo clasificarlas según el mecanismo de acción de la droga⁽²⁸⁾. Suponen entre el 16 al 18 % de las anemias hemolíticas autoinmunes⁽²⁾.

a) *Mecanismo tipo hapteno*: en este tipo, la droga se une a la membrana del eritrocito en forma covalente sin causar daño a los eritrocitos. Este paso le otorga la antigenicidad necesaria para que se sintetizen anticuerpos dirigidos contra los epítopes de la droga que recubre estas células. Los anticuerpos formados contra el hapteno son predominantemente isotipo IgG, lo que explica que la mayoría de los eritrocitos recubiertos con la droga sean retirados de circulación por los macrófagos del bazo, haciendo que la hemólisis que predomine sea extravascular⁽²⁹⁾. El medicamento que clásicamente se describe en la literatura para este mecanismo es la penicilina. Se ha reportado que el 3% de los pacientes que se les administra altas dosis por vía intravenosa (> a 10×10^6 U/día) desarrollarán anticuerpos anti-penicilina^(20,29). Estibofeno, cefalosporinas, tetraciclinas, tolbutamida y semisintéticos de penicilinas son otras drogas que pueden ocasionar AHAI por este mecanismo⁽²⁸⁾.

b) *Mecanismo de tipo complejo inmunitario*: se inicia con la formación de anticuerpos anti-droga predominantemente de isotipo IgM, los que reconocerán a la droga en el plasma, para finalmente unirse en forma inespecífica a la membrana del glóbulo rojo formando una tri-molécula estable o también llamada complejo ternario, provocando que la destrucción de los glóbulos rojos esté mediada por la activación del sistema del complemento hasta C9, dando como resultado la lisis intravascular de los glóbulos rojos, que puede llevar al paciente a fallo renal, coagulación intravascular diseminada y/o muerte⁽³⁰⁾. Este mecanismo puede ser desarrollado con pequeñas dosis del fármaco⁽²⁸⁾.

Es importante señalar que el término “autoinmune”, es inapropiado para designar a las anemias hemolíticas por drogas que provocan la hemólisis por los mecanismos anteriormente descritos, por el hecho de que los anticuerpos producidos son específicos a un componente exógeno (la droga) y no contra componentes propios del eritrocito.

c) *Mecanismo tipo formación de anticuerpos*: en este caso, a diferencia de los descritos anteriormente, los anticuerpos formados son verdaderos autoanticuerpos antieritrocitos. Se han descrito dos mecanismos para explicar su formación: a) que la droga interfiere con la función de los linfocitos T supreso-

res, ayudando a la proliferación de células B; b) que la droga cause una alteración a los antígenos de los glóbulos rojos, creando nuevos epítopes, que no son reconocidos como propios. El isotipo de autoanticuerpo formado es principalmente IgG, que se une a los eritrocitos, para ser retirados de circulación a través de fagocitosis^(2,28,30).

La droga antihipertensiva alfa-metildopa (*Aldomet*), es la que con más frecuencia induce este tipo de mecanismo de hemólisis inmune⁽³¹⁾ y tiene la particularidad que la suspensión de la administración del fármaco no asegura la remisión del proceso hemolítico, lo que apoya el concepto de que el trastorno ocurre a nivel central⁽³²⁾. Se ha visto que el desarrollo de los anticuerpos es dependiente de dosis y tiempo de administración de la droga. Un 30 % de los pacientes tratados con alfa-metildopa desarrollan una PAD positiva, variando desde un 11% a 40% según la dosis diaria; sin embargo, menos del 1% desarrollan una anemia hemolítica significativa⁽²³⁾.

d) *Mecanismos de adherencia no específica*: utilizado para describir cómo algunos medicamentos parecen ser capaces de modificar la membrana de los eritrocitos, provocando una disminución de la vida media, sin mediar formación de un anticuerpo. En 1971, Spath et al⁽³³⁾ demostraron que al enfrentar un plasma normal a glóbulos rojos tratados con cefalotina, éstos eran capaces de adsorber IgG, C3, albúmina, fibrinógeno, entre otros, dando una PAD positiva. Posteriormente se demostró que la unión del medicamento modifica la membrana del hematíe, haciendo que dichas proteínas se unan de forma inespecífica. Esta unión no provoca hemólisis de los glóbulos rojos; sin embargo, se ha demostrado una menor vida media de éstos en pacientes que reciben tratamiento con medicamentos que contienen inhibidores de β -lactamasas y cefalosporina, aparentemente mediado por macrófagos⁽³⁰⁾.

Diagnóstico

Las AHAI, en la práctica clínica, suele ser de diagnóstico y tratamiento problemático y dependen de la adecuada comprensión de la fisiopatología y las pruebas de laboratorio realizadas, que incluyen la combinación de signos de hemólisis en los glóbulos rojos junto a la detección de auto-anticuerpos y/o complemento. La primera evidencia de una AHAI es la PAD, que generalmente da resultado positivo;

sin embargo, un resultado negativo, no excluye el diagnóstico de AHAI⁽³⁴⁾.

Pruebas de laboratorio: se observan niveles elevados de lactato deshidrogenasa (LDH), hiperbilirrubinemia indirecta, disminución de haptoglobina, hemoglobinuria y reticulocitosis y/o esferocitosis en frotis sanguíneo, lo que refleja un incremento de la destrucción de los glóbulos rojos, ya sea debido a la hemólisis intra o extravascular^(29,35).

Diagnóstico inmuno-hematológico: tiene como objetivo detectar auto-anticuerpos contra glóbulos rojos, por medio de la PAD, que será positiva en un 90% de casos de AHAI por anticuerpos calientes⁽¹⁶⁾; sin embargo, si esta prueba es negativa, la presencia de esferocitos en la sangre periférica puede apoyar el diagnóstico⁽⁴⁾. En el caso de que la PAD resulte positiva al utilizar un reactivo poliespecífico, se debe realizar una PAD diferencial, con la utilización de reactivos monoespecífico (anti IgG, anti IgA, anti IgM, anti C3c, anti C3d, anti C4b), con el fin de discriminar el tipo de inmunoglobulinas y/o la fracción de complemento que recubre los glóbulos rojos. El 20 a 66% de los casos son únicamente debidos a IgG, del 24 a 63% será tanto IgG como C3, del 7 a 14% será solo C3 y del 1 a 4%, será negativo⁽³⁶⁾.

En el 10% de las AHAI de tipo caliente la PAD es negativa. Tres razones principales explican la ausencia de una prueba positiva de antiglobulina directa

en estos casos: a) sensibilización IgG por debajo del umbral de detección por el reactivo antiglobulina comercial, b) IgG de baja afinidad, eliminada por lavados preparatorios no realizados a 4°C o a baja fuerza iónica y c) sensibilización de los eritrocitos por IgA, o rara vez por IgM monomérica, pero no acompañada por fijación del complemento, y por lo tanto no detectable por un reactivo antiglobulina comercial que contiene anti-IgG y anti-C3d.

La opsonización de los glóbulos rojos con anticuerpos puede ser confirmada utilizando un método alternativo para detectar niveles bajos de inmunoglobulinas, como el uso de lavados de baja fuerza iónica a 4°C para preparar las células, antes de adicionar el suero antiglobulina⁽³⁷⁾, utilizar pruebas con anti-IgA y, si es necesario, un reactivo anti-IgM^(16,38-40). Otra alternativa es la citometría de flujo que se utiliza para detectar glóbulos rojos recubiertos ya sea con auto-anticuerpos o complemento^(13,41,42).

El uso de *immunoblotting* para detectar pequeñas cantidades de inmunoglobulina adherida a los eritrocitos ha sido demostrado; sin embargo, se requieren estudios adicionales para validar el uso de esta técnica⁽¹⁴⁾.

Como resumen, en la figura 1 se muestra un algoritmo para establecer el diagnóstico diferencial de la AHAI.

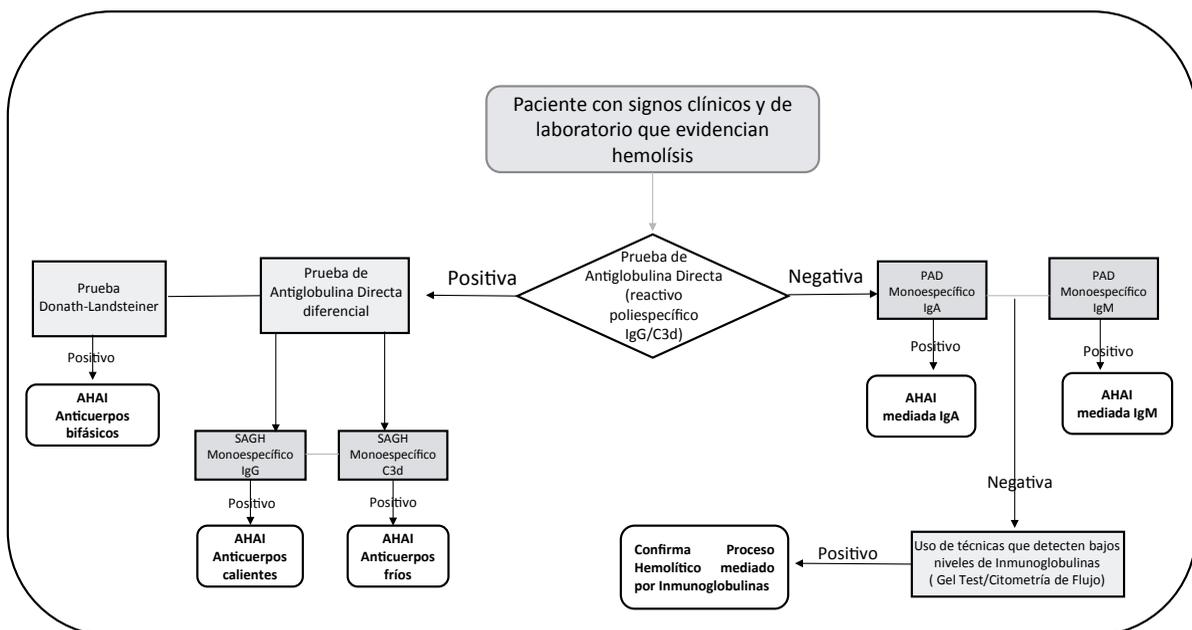


Figura 1. Diagnóstico Inmunoematológico Diferencial de AHAI. Fig: elaboración propia.

Tratamiento

Antes de la aparición de los corticoides la AHAI se trataba exclusivamente con terapia de transfusión sanguínea y procedimiento de esplenectomía⁽¹⁸⁾. Hoy en día, la transfusión debe ser evitada, en lo posible, dado que hay un riesgo significativo para la formación de aloanticuerpos y además, la hemólisis en curso puede ser agravada por la transfusión, ya que los auto-anticuerpos también reaccionan con los glóbulos rojos transfundidos^(23,43). Los tratamientos actuales buscan detener o atenuar el proceso hemolítico a través de la inhibición de la producción de autoanticuerpos y/o inhibición de la destrucción de glóbulos rojos. La disponibilidad de terapias que tienen como blanco a las células B cuestiona la importancia de la esplenectomía. Los estudios que evalúan la eficacia de tratamientos son escasos, ya que la AHAI es una enfermedad infrecuente y afecta a una población heterogénea de pacientes. Además, la interpretación de la eficacia del tratamiento es difícil, al no haber definiciones uniformes para la respuesta a la terapia, ya sea una remisión completa o parcial⁽³⁶⁾. El tratamiento específico de las AHAI varía según el origen idiopático o secundario de la enfermedad y el tipo de autoanticuerpo presente.

Tratamiento AHAI por anticuerpos de tipo IgG: la terapia en este tipo de anemia va a depender de la severidad de la enfermedad:

Tratamiento de primera línea. Corticoides: se emplean cuando el grado de hemólisis es tal que la anemia es considerable. El más comúnmente usado es la prednisona. Con su uso se obtiene remisión parcial en el 60 al 70% de los pacientes y completa en un 10 a 15%⁽²³⁾. Su mecanismo de acción se relaciona con la disminución en la producción de auto-anticuerpos por las células B así como la reducción de la densidad de receptores Fc-gamma de los fagocitos. Una respuesta satisfactoria a este tratamiento por lo general ocurre a los 4-7 días de iniciar el tratamiento, observándose un lento incremento en el nivel de hemoglobina de 2-3 g/dL por semana. Cuando se logra niveles de hemoglobina de 10 g/dL en el paciente, se comienza a reducir lentamente la dosis de los corticoides⁽¹⁸⁾. Si no hay remisión con los corticoides, o causan efectos secundarios (alteran los niveles de colesterol, hiperglucemia, hipertensión, glaucoma, osteoporosis, entre otras), se realiza tratamiento de segunda línea.

Tratamiento de segunda línea: esplenectomía, anti-

cuerpos monoclonales anti CD20 y fármacos citotóxicos^(44,45).

Esplenectomía: tratamiento de segunda línea de preferencia en pacientes con resistencia a tratamientos de primera línea, por su eficacia a corto plazo y la buena tasa de respuesta inicial. Diferentes estudios muestran una respuesta al procedimiento bastante variable, ya que no hay estudios que demuestren predictores de resultado confiables para este tratamiento^(18,46). Además, la esplenectomía puede estar asociada a complicaciones de tipo quirúrgicas, infecciones, tromboembolismo, hipertensión pulmonar y muerte en algunos casos^(36,47).

Anticuerpos monoclonales anti CD20

Rituximab: corresponde a un anticuerpo quimérico monoclonal anti CD20, molécula expresada en todas las células B. Su administración disminuye la producción de autoanticuerpos mediante una destrucción selectiva de estas células. La eficacia de rituximab en AHAI por IgG es difícil de evaluar debido a la considerable falta de estudios prospectivos controlados. Sin embargo, en estudios retrospectivos se reportan remisiones completas en 20 a 70% de los pacientes⁽⁴⁸⁾. Hoy en día se le considera como el sustituto a la esplenectomía cuando un paciente es resistente a los corticoides^(49,50). El rituximab es bien tolerado, pero pueden aparecer reacciones, escalofríos e hipotensión, y se ha reportado que puede causar una complicación muy rara, pero fatal, leucoencefalopatía multifocal progresiva después de su administración^(51,52,53).

Obinutuzumab: anticuerpo monoclonal tipo 2 contra CD20. Es un IgG1 que reconoce un epítipo único, y se ha demostrado mejor capacidad de unión a linfocitos B que rituximab, reduciendo el riesgo de modulación antigénica por aumento de la depleción de células B⁽⁴⁵⁾.

Ofatumumab: se une con mayor afinidad a un epítipo distinto en la molécula CD20 y da como resultado una mayor citotoxicidad dependiente del complemento y, por lo tanto, un agotamiento más eficaz de las células B. Su característica estructural le permite unirse a CD20 en la proximidad más cercana a la superficie de la membrana celular. Esta característica, además de una unión más ávida a C1q y un impacto aparentemente reducido de las proteínas reguladoras del complemento, contribuye a que ofatumumab se ha considerado superior en comparación con rituximab, sumado a una tasa de disociación más lenta

con una vida media de tres horas^(45,54,55).

Fármacos citotóxicos: la azatioprina y la ciclofosfamida son los fármacos más utilizados de esta categoría. Su mecanismo de acción es disminuir la producción de autoanticuerpos, mediante un efecto mielosupresor, por lo que su uso tiene además efectos periféricos, como la disminución en el recuento de células sanguíneas, debiendo administrarse junto a un quimio protector (Mesna) y G-CSF para obtener un tratamiento exitoso⁽⁵⁶⁾. Puede ser administrado como monoterapia o en combinación con corticoides. También se han descrito casos con el uso de vincristina como alternativa valiosa, ya que tiene la ventaja de ser menos mielotóxica que la ciclofosfamida⁽⁵⁷⁾. Otros medicamentos inmunosupresores, como la ciclosporina o micofenolato mofetil parecen ser eficaces en algunos casos⁽⁵⁸⁾. El danazol, esteroide sintético derivado de la etiniltestosterona, con propiedades antiestrogénicas y débilmente androgénicas y reduce de forma significativa los niveles de IgG, IgM e IgA. Ha demostrado resultados variables en el tratamiento de la AHAI⁽¹⁰⁾.

Otros tratamientos. *Alemtuzumab*: es un anticuerpo IgG monoclonal dirigido contra el CD52, molécula presente en la membrana de linfocitos B y linfocitos T. Se ha utilizado en casos de AHAI con refractariedad a tratamientos con corticoides, esplenectomía y rituximab⁽⁵⁹⁾. Sin embargo, debido a su alta toxicidad se considera una opción de "último recurso" para tratar esta patología⁽³⁶⁾.

Terapia transfusional en pacientes con AHAI: la terapia transfusional en pacientes con AHAI mediada por anticuerpos calientes presenta un problema clínico importante debido a la dificultad en obtener unidades de sangre compatible, por lo que debería ser evitada. Sin embargo, en pacientes con niveles peligrosamente bajos de hemoglobina, se puede considerar la transfusión, como tratamiento complementario, hasta que se logre una respuesta a los medicamentos⁽²³⁾. El requisito mínimo es que los glóbulos rojos seleccionados deben ser compatibles para sistema ABO, los 5 antígenos mayores del sistema Rh y antígeno Kell. Y en caso de que el paciente presente además un aloanticuerpo identificado, deben carecer también del antígeno al cual está dirigido⁽⁶⁰⁾. Igualmente la prueba cruzada dará positiva, por lo que se considera la premisa "tan compatibles como los propios"⁽³⁷⁾. Desde el punto de vista de la administración, esta debe realizarse a

una velocidad de infusión lenta, considerando que células transfundidas serán destruidas al mismo ritmo que las células propias del receptor^(36,61).

Tratamiento AHAI por anticuerpos de tipo IgM: la AHAI producida por anticuerpos fríos es de afectación crónica, por lo que la terapia adecuada puede requerir sólo que el paciente evite las temperaturas bajas. En los pacientes en que el cuadro es grave, la terapia se dirige a reducir la producción de anticuerpos por medio de inmunosupresión, ya que el uso de corticoides o la esplenectomía, no han mostrado resultados favorables^(62,63).

Tratamiento con clorambucil: agente citotóxico utilizado en casos de hemólisis grave. La eficacia de este medicamento en términos de un aumento en el nivel de hemoglobina, es más bien baja⁽⁶⁴⁾.

Tratamiento con eculizumab: corresponde a un anticuerpo monoclonal que impide la división de C5, previniendo los efectos citotóxicos y proinflamatorios de la activación del complemento, como también la disminución de la hemólisis intravascular, lo que mejora la condición del paciente⁽⁶³⁾. Este medicamento está aprobado para las indicaciones de hemoglobinuria paroxística nocturna y síndrome urémico hemolítico; no obstante también se está administrando a pacientes con anemia por anticuerpos fríos, como tratamiento de segunda línea^(65,66).

Tratamiento con rituximab: este medicamento tiene documentada una eficacia a corto plazo. En un estudio realizado por Berentsen y col⁽⁶²⁾, la tasa de respuesta de rituximab en AHAI por anticuerpos fríos fue del 60%. En cuanto a efectos secundarios del medicamento, no hay variación respecto a los demostrados en AHAI por anticuerpos calientes, pero no cabe duda de que el beneficio a corto plazo versus el riesgo al tratamiento con rituximab, lo posiciona como la mejor opción para los pacientes en los que no se pueden realizar la esplenectomía o bien se niegan a ella⁽⁶⁷⁾. Resultados similares fueron obtenidos por Schollkopf y col, en 2006⁽⁶⁸⁾.

Terapia transfusional en pacientes con anticuerpos de tipo IgM: la terapia transfusional generalmente no se necesita para pacientes con hemólisis mediada por anticuerpos fríos. Sin embargo, cuando las transfusiones son necesarias, todas las pruebas pretransfusionales deben realizarse a 37 °C, para minimizar los efectos de los anticuerpos fríos y permitir la detección de aloanticuerpos⁽³⁶⁾.

Tratamiento AHAI producida por drogas: la medida más importante para el tratamiento de estas anemias hemolíticas es la interrupción de la droga, mientras que el laboratorio realiza las pruebas serológicas para establecer el diagnóstico definitivo⁽⁶²⁾. La hemólisis disminuirá dependiendo del mecanismo de acción de la droga, pudiendo ser rápida (complejo inmunitario), o dependiente de la concentración de droga en el plasma (tipo hapteno), y paulatina en el caso de producción de autoanticuerpos, ya que el fármaco no necesita estar presente para que el anticuerpo se una a los glóbulos rojos. Es de destacar que la PAD puede permanecer positiva durante muchos meses⁽²⁹⁾.

Conclusión

En el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune debe haber una sinergia entre la clínica, los

hallazgos de laboratorio que evidencien hemólisis y las pruebas inmunológicas. El fundamento del test anti globulina, con innovación en técnicas para su realización, es la principal prueba para su estudio, lo que confirma su eficacia.

En el tratamiento, si bien el foco inicial de las terapias fue corregir la anemia y disminuir la hemólisis por medio del uso de corticoides, transfusión y esplenectomía, la presencia de aloanticuerpos concomitantes con los autoanticuerpos y el riesgo a infecciones de los pacientes esplenectomizados hacen que el uso de la transfusión sanguínea y la esplenectomía sea hoy en día controvertida. Los corticoides siguen siendo el tratamiento de primera línea y surgen pautas de tratamientos avaladas por estudios de casos, que muestran la efectividad de los anticuerpos monoclonales anti CD20, transformándolos en agentes terapéuticos de segunda línea.

Conflictos de interés: Los autores declaran no poseer conflictos de interés.

Bibliografía

1. Lichtman MA, *Williams Hematology*. 7^{ma} ed. New York: McGraw-Hill, 2006.
2. Palomo I, Vásquez M, Armanet L. Anemias hemolíticas. In: Palomo I, Pereira J, Palma J, editors. Hematología, fisiopatología y diagnóstico. 1^a ed. Talca: Universidad de Talca, 2005.
3. Das S, Chakrabarty R, Zaman R. Immunohematological and clinical characterizations of mixed autoimmune hemolytic anemia. *Asian J Transfus Sci*. 2018;12: 99-104. https://doi.org/10.4103/ajts.AJTS_105_17
4. Valent P, Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults: a clinical review. *Wien. Klin. Wochenschr*; 2008; 120:136-51. <https://doi.org/10.1007/500508-008-0945-1>.
5. Barcellini W. Immune hemolysis: diagnosis and treatment recommendations. *Semin Hematol*. 2015;52:304-12. <https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.05.001>
6. Li BJ, Yuan X, Jiang YJ, Ning-Li, Shu XW, Liu KL. Retrospective analysis of 30 severe autoimmune hemolytic anemia patients treated by whole blood exchange transfusion. *Transfusion*. 2015; 55: 2231-7. <https://doi.org/10.1111/trf.13122>.
7. Rigal D, Meyer F. Anémies hémolytiques auto-immunes: diagnostic biologique et nouvelles approches thérapeutiques. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2011; 18: 277- 85. <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2011.03.002>.
8. Eaton W, Rose N, Kalaydjian A, Pedersen M, Mortensen P. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29:1-9. <https://doi.org/10.1016/j.aut.2007.05.002>.
9. López M. Anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Medicina General y de la familia*. 2010;127:186-91.
10. Alfonso, M. Bencomo. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2013;29(4):327-39.
11. Clinton J. Síndrome de anemia hemolítica. (Revisión bibliográfica). *Rev Médica de Costa Rica y Centroamérica*. 2008. LXV (583) 85-90.
12. Zantek N, Koepsell S, Tharp Jr D and Cohn C. The direct antiglobulin test: A critical step in the evaluation of hemolysis. *Am J Hematol*. 2012. 87:707-9. <https://doi.org/10.1002/ajh.23218>.
13. Fayek MH, Saad AA, Eissa DG, Tawfik LM, Kamal G. Role of gel test and flow cytometry in diagnosis of Coombs' negative autoimmune haemolytic anaemia. *Int J Lab Hematol*. 2012;34:311-9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-553X.2011.01397>.
14. Bloch M, Sakac D, Branch H, Cserti-Gazdewich C, Pendergrast J, Pavenski K et al. Western immunoblot

- ting as a new tool for investigating direct antiglobulin test-negative autoimmune hemolytic anemias. *Transfusion*. 2015;55:1529-37. <https://doi.org/10.1111/trf.13082>.
15. Jaime-Pérez J, Almaguer-Gaona C. Rediscovering the Coombs test. *Medicina Universitaria*. 2016;18:185-6. <https://doi.org/10.1016/j.rmu.2016.07.001>.
 16. Arndt P, Leger R, Garratty G. Serologic findings in autoimmune hemolytic anemia associated with immunoglobulin M warm autoantibodies. *Transfusion*. 2009; 49:235-42. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2008.0195>.
 17. Alfonso M, Bencomo A, Espinoza E, Guerrero R, Guerra E et al. Caracterización de pacientes adultos con anemia hemolítica autoinmune atendidos en instituto de hematología e inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*. 2009; 25: 45-5.
 18. Crowther M, Chan YL, Garbett IK, Lim W, Vickers MA, Crowther MA. Evidence based focused review of the treatment of idiopathic warm immune hemolytic anemia in adults. *Blood*. 2011;118: 4036-40. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-05-347708>.
 19. Diagnóstico. Anemia hemolítica autoinmune, <http://www.fihu-diagnostico.org.pe/revista/numeros/2005/jul-set05/141-144.html>; 2005 [consultada el 12 de marzo de 2019)].
 20. DeLoughery T. Immune Hemolytic Anemia, Hospital Physician Board Review Manual. *Hematology*. 2013; 8. [consultada el 18 de mayo de 2019)].
 21. Berentsen S, Sundic T, Hervig G, Tjønnfjord E. Autoimmun hemolytisk anemi. *Medsin Og Vitenskap. Tidsskr Nor Legeforen*. 2009;21:2226-31. <https://doi.org/10.4045/tidsskr.09.0161>.
 22. Obstetrics and Gynecology. A Case of Pregnancy Complicated with Evans Syndrome with Sequential Development of Autoimmune Warm Antibody Hemolytic Anemia and Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, <https://www.hindawi.com/journals/crlog/2019/2093612/>; 2019 [consultada el 12 de marzo de 2019)].
 23. Zeerleder S. Autoimmune haemolytic anaemia - a practical guide to cope with a diagnostic and therapeutic challenge. *Journal of Medicine*. 2011;69:177-84.
 24. Vásquez M, Maldonado M. Sistemas sanguíneos eritrocitarios de importancia clínica. 1ª Ed. Talca. Universidad de Talca. 2013.
 25. Marinovic MA. Immunodeficiencies and their relation with autoimmune diseases. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(4):484-91.
 26. Hill A, Hill QA. Autoimmune hemolytic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2018; 30: 328-89. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2018.1.382>.
 27. Quintanilla J, Marchena M, Gourzong C. Síndrome de aglutininas frías. *Acta Med costarric*. 2004;46: 204-7.
 28. Salama A. Drug-induced immune hemolytic anemia. *Expert Opin Drug Saf*. 2009; 8:73-9. <https://doi.org/10.1517/14740330802577351>.
 29. Encyclopedia of life sciences. Immune Haemolytic Anaemia, http://www.roitt.com/elspdf/Immune_Haemolytic_Anaemia.pdf; 2005 [consultada el 12 de marzo de 2019].
 30. Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. *American Society of Hematology*. 2009;1: 73 -9. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2009.1.73>.
 31. Johnson S, Fueger J, Gottschall J. One center's experience: the serology and drugs associated with drug-induced immune hemolytic anemia - a new paradigm. *Transfusion*. 2007; 47:697-702. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01173>
 32. Revista O.F.I.L Farmacovigilancia intensiva: Detección de anemia hemolítica inducida por cefalosporinas, <http://www.revistadelaofil.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn14.pdf>; 2004 [consultada el 12 de marzo de 2019].
 33. Spath P, Garratty G, Petz L. Studies on the immune response to penicillin and cephalothin in humans. II. Immunohematologic reactions to cephalothin administration. *J Immunol*. 1971;107:860-9.
 34. Wouters D, Zeerleder S. Complement inhibitors to treat Ig M mediated autoimmune hemolysis. *Haematologica*. 2015;100:1388-95. <https://doi.org/10.3324/haematol.2015.128538>.
 35. Lobuglio A, Cotran R, Jandl J. Red cells coated with immunoglobulin G: binding and sphering by mononuclear cells in man. *Science*. 1967;158:2-5. <https://doi.org/10.1126/science.158.3808.1582>.
 36. Go RS, Winters JL, Kay NE. How I treat autoimmune hemolytic anemias. *Blood*. 2017;129:2971-9. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-693689>.
 37. Segel GB, Lichtman MA. Direct antiglobulin ("Coombs") test-negative autoimmune hemolytic anemia: a review. *Blood Cells Mol Dis*. 2014;52:152-60. <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2013.12.003>.
 38. Garratty G. Immune hemolytic anemia associated with negative routine serology, *Semin Hematol*. 2005;

42:156-64.

39. Bajpayee A, Dubey A, Verma RK, Chaudhary. A report of a rare case of autoimmune haemolytic anaemia in a patient with Hodgkin's disease in whom routine serology was negative. *Blood Transfus.* 2013;12:299-301 <https://doi.org/10.2450/2013.0292-12>.
40. Meulenbroek E, Wouters D, Zeerleder S. Lyse or not to lyse: Clinical significance of red blood cell autoantibodies. *Blood Reviews.* 2015;29:369-76. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2015.05.001>.
41. Thedsawad AO, Taka W, Wanachiwanawin. Development of flow cytometry for detection and quantitation of red cell bound immunoglobulin G in autoimmune hemolytic anemia with negative direct Coombs test. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011; 29: 364-7.
42. Chaudhary R, Das S, Gupta R and Khetan D. Application of flow cytometry in detection of red cell bound IgG in Coombs negative AIHA. *Hematology.* 2006;11: 295-300 <https://doi.org/10.1080/10245330600915958>.
43. Garratty G. The James Blundell Award Lecture 2007: do we really understand immune red cell destruction? *Transfus Med.* 2008;18:321-34. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3148.2008.00891>.
44. Thomsen R, Schoonen W, Farkas D, Riis A, Fryzek J, Sorensen T. Risk of venous thromboembolism in splenectomized patients compared with the general population and appendectomized patients: a 10-year nationwide cohort study. *J Thromb Haemost.* 2010;8:1413-6. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2010.03849>.
45. Casan J, Wonga M, Northcottb J and Opat S. Anti-CD20 monoclonal antibodies: reviewing a revolution. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2018;14: 2820-41. <https://doi.org/10.1080/21645515.2018.1508624>.
46. Zanella A, Barcellini W. Treatment of autoimmune hemolytic anemias. *Haematologica.* 2014;99:1547-54. <https://doi.org/10.3324/haematol.2014.114561>,
47. Yong M, Thomsen R, Schoonen W, Farkas D, Riis A, Fryzek J et al. Mortality risk in splenectomised patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med.* 2010;21:12-6. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2009.10.003>.
48. D'Arena G, Califano C, Annunziata M, Tartarone A, Capalbo S, Villani O et al. Rituximab for warm-type idiopathic autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 11 adult patients. *Eur J Haematol.* 2007;79:53-8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.2007.00861.x>
49. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, Mineur P, Roest A, Triffel A et al. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *J Intern Med.* 2009; 266:484-91. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02126>.
50. Koppel A, Lim S, Osby M, Garratty G, Goldinfinger D. Rituximab as successful therapy in a patient with refractory paroxysmal cold hemoglobinuria. *Transfusion.* 2007;47:1902-4. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2007.01414>.
51. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol.* 2008;141:149-69. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07054>.
52. Fozza C, Longinotti M. Use of Rituximab in Autoimmune Hemolytic Anemia Associated with Non-Hodgkin Lymphomas. *Hindawi Publishing Corporation Advances in Hematology.* 2011; htt1-4 <https://doi.org/10.1155/2011/960137>.
53. Peñalver F, Alvarez-Larrán A, Díez-Martin J, Gallur L, Jarque I, Caballero D et al. Rituximab is an effective and safe therapeutic alternative in adults with refractory and severe autoimmune hemolytic anemia. *Ann Hematol.* 2010;89:1073-80. <https://doi.org/10.1007/s00277-010-0997>.
54. Karageorgas T Zomas A, Kazakou P, Katsimbri P, Mantzourani M, Boumpas D. Successful treatment of life-threatening autoimmune haemolytic anaemia with ofatumumab in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology.* 2016; 11:2085-7. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew267>.
55. Payandeh Z, Rajabibazl M, Mortazavi Y, Rahimpour A, Taromchi AH, Dastmalchi S. Affinity maturation and characterization of the ofatumumab monoclonal antibody. *J Cell Biochem.* 2019; 120: 940-50. <https://doi.org/10.1002/jcb.27457>.
56. Moyo VM, Smith D, Brodsky I, Crilley P, Jones Rj, Brodsky R. High-dose cyclophosphamide for refractory autoimmune hemolytic anemia. *Blood.* 2002;100: 704-6. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-01-0087>.
57. Shvidel L, Sigler E, Shtalrid M, Berrebi A. Vincristine-loaded platelet infusion for treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and chronic immune thrombocytopenia: rethinking old cures. *Am J Hematol.* 2006;81:423-5. <https://doi.org/10.1002/ajh.20632>.
58. Howard J, Hoffbrand A, Prentice H. Mycophenolate mofetil for the treatment of refractory auto-immune haemolytic anaemia and auto-immune thrombocytopenia purpura. *Br J Haematol.* 2002;117:712-5.

59. Karlsson C, Hansson L, Celsing F, Lundin J. Treatment of severe refractory autoimmune hemolytic anemia in B-cell chronic lymphocytic leukemia with alemtuzumab (humanized CD52 monoclonal antibody). *Leukemia*. 2007; 21:511-4.
60. Alcaraz J. Abordaje del laboratorio de anemia hemolítica autoinmune (AHAI). *Rev Mex Med Transf*. 2009; 2:57-9. <https://doi.org/10.1038/sj.leu.2404512>.
61. Barros M, Langhi D, Bordin J. Autoimmune hemolytic anemia: transfusion challenges and solutions. *Int J Clin Transfusion Medicine*. 2017;5. <https://doi.org/10.2147/IJCTM.S81870>.
62. Berentsen S, Ulvestad E, Langholm R, Beiske K, Hansen H, Ghanima W, Sorbo J. Primary chronic cold agglutinin disease: a population based clinical study of 86 patients. *Haematologica*. 2006;91:460-6. <https://doi.org/10.1080/10245330701445392>.
63. Seok J, Wook J, Kook B, Chung J. The use of the complement inhibitor eculizumab (Soliris®) treating Korean patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *The Korean J Hematol*. 2010;45: 269-74. <https://doi.org/10.5045/kjh.2010.45.4.269>.
64. Cançado RD, Langhi Jr DM, Chiattonne CS. Tratamento da anemia hemolítica auto-imune. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo*. 2004;50:56-60.
65. Nilsson P, Thomas A, Bergsethd G, Gustavsen A, Volokhinae E, van del Heuvel L et al. Eculizumab-C5 complexes express a C5a neoepitope in vivo: Consequences for interpretation of patient complement analyses. *Molecular Immunology*. 2017; 80:111-4. <https://doi.org/10.1016/j.molimm.2017.05.021>.
66. Castaneda-Sanabria J, Hajage D, Le Jouan M, Perozziello A, Tubach F. Off-label use of the expensive orphan drug eculizumab in France 2009-2013 and the impact of literature: focus on the transplantation field. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016; 72:737-46 <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2027>.
67. Tanaka H, Hashimoto S, Sugita Y, Sakai S, Takeda Y, Abe D et al. Occurrence of lymphoplasmacytic lymphoma 6 years after amelioration of primary cold agglutinin disease by rituximab therapy. *Int J Hematol*. 2012; 96:501-5. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1158-y>.
68. Schollkopf C, Kjeldsen L, Bjerrum O. Rituximab in chronic cold agglutinin disease: a prospective study of 20 patients. *Leuk Lymphoma*. 2006;47:253-60. <https://doi.org/10.1007/s12185-012-1158-y>.



Atribución – No Comercial – Compartir Igual (by-nc-sa): No se permite un uso comercial de la obra original ni de las posibles obras derivadas, la distribución de las cuales se debe hacer con una licencia igual a la que regula la obra original. Esta licencia no es una licencia libre.