



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA DE LABORATORIO CLÍNICO E  
HISTOPATOLÓGICO**

**Identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia  
hemolítica**

**Trabajo de Titulación para optar al título de  
Licenciado en Ciencias de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Autor:**

Carlos Giler Tapia

**Tutora:**

Dra. María del Carmen Cordovéz Martínez

**Riobamba, Ecuador. 2022**

---

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, Carlos Andrés Giler Tapia, con cédula de ciudadanía 1724133440, autor del trabajo de investigación titulado: Identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mí exclusiva responsabilidad.

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

En Riobamba, 15 de noviembre 2022.



Carlos Andrés Giler Tapia  
C.I: 1724133440

## **CERTIFICADO DEL TUTOR**

Yo, María del Carmen Cordovez Martínez, docente de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico en calidad de Tutora del Proyecto de Investigación titulado: Identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica, propuesto por el señor Carlos Andrés Giler Tapia, egresado de la Carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico de la Facultad Ciencias de la Salud, luego de haber realizado las debidas correcciones, certifico que se encuentra apto para la defensa pública del proyecto.

Riobamba, 15 de noviembre de 2022



.....  
**Dra. María del Carmen Cordovez Martínez**  
**Docente tutor de la carrera de Laboratorio Clínico e Histopatológico**

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación Identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica, presentado por Carlos Andrés Giler Tapia, con cédula de identidad número 1724133440, bajo la tutoría de Dra. María del Carmen Cordovéz Martínez; certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 15 de noviembre 2022.

Mgs. Ximena Robalino Flores  
PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE  
GRADO



Firma

Mgs. Carlos Iván Peñafiel Méndez  
MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE  
GRADO



Firma

Mgs. María del Carmen Cordovez  
Martínez  
TUTOR



Firma

## **DEDICATORIA**

Dedico este trabajo de titulación a mis padres Carlos Giler y Sandra Tapia, a mi hermana Nicole Giler, a mi tío Segundo Tapia que más que un tío es como un padre, el cual siempre confió en mis capacidades, además de una mención especial a mis abuelitos Carlos Tapia y Victoria Coronel, por su apoyo tanto moral como económico, este trabajo y futuro título les pertenece sólo a ustedes.

Carlos Giler Tapia

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a todas las personas que de una u otra manera formaron parte de este maravilloso camino, en especial a mis primos Anita Tapia, Mauro Tapia y Marco Tapia que siempre me brindaron su ayuda en todo momento, a mi tutora por comprender todas las circunstancias vividas a lo largo de este periodo y por entregar su tiempo y conocimientos en este trabajo para lograr su perfección.

A mi novia Sayuri Zambrano, por su apoyo durante estos años y su familia que siempre fueron un soporte en este camino maravilloso.

Carlos Giler Tapia

# ÍNDICE GENERAL

<b>CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>11</b>
<b>CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>16</b>
Anemia hemolítica autoinmune mediada por autoanticuerpos de tipo IgG (anticuerpos calientes).....	16
Diagnóstico.....	17
Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos (IgM) o enfermedad por crioglobulinas.....	17
Diagnóstico.....	17
Hemoglobinuria paroxística a frigore .....	18
Diagnóstico.....	18
Anemia hemolítica inducida por drogas.....	19
➤ Adsorción de droga o tipo hapteno .....	19
➤ Complejos inmunes.....	19
➤ Tipo autoanticuerpos.....	19
Diagnóstico.....	19
Prueba de Coombs o Antiglobulínica.....	20
Factores que favorecen la reacción antígeno – anticuerpo.....	20
Efecto de dosis: .....	20
Edad de las células .....	21
Temperatura .....	21
Suspensión celular.....	21
Avidez .....	21
Título .....	22
Conservación.....	22
Clasificación de las pruebas Coombs.....	22
➤ Anticuerpos contra aloantígenos .....	23
➤ Anticuerpos contra los propios antígenos del individuo .....	23
➤ Regulares naturales .....	23

➤ Irregulares adquiridos.....	23
Utilidades de las pruebas de Coombs.....	23
Concentrados globulares .....	24
Validación de los ensayos Antiglobulínicos .....	24
Pruebas Cruzadas .....	25
<b>CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>28</b>
Población.....	28
Muestra.....	28
Criterios de inclusión .....	28
Criterio de exclusión .....	29
Técnicas y procedimientos .....	29
Estrategia de búsqueda .....	29
Procesamiento estadístico .....	29
Consideraciones éticas .....	29
<b>CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>31</b>
Tabla 1. Detección de anticuerpos fríos y calientes que generan anemia hemolítica autoinmune.....	32
Tabla 2. Diagnóstico de la Anemia Hemolítica Autoinmune mediante pruebas de laboratorio .....	38
<b>CAPÍTULO V. CONCLUSIONES .....</b>	<b>46</b>
BIBLIOGRAFÍA.....	47
ANEXOS.....	52
Anexo 1. Esquema de la prueba de Coombs directa .....	53
Anexo 2. Esquema de la prueba de Coombs directa .....	54
Anexo 3: artículos seleccionados .....	55

## **RESUMEN**

El presente trabajo de investigación se desarrolló mediante búsqueda bibliográfica, con el objetivo de recopilar información de carácter científico que aporte al análisis interpretativo de la anemia hemolítica autoinmune y los anticuerpos que la generan. Consistió en un estudio de tipo descriptivo, documental y no experimental, logrando encontrar en el proceso de selección 70 artículos de los cuales se seleccionaron 26 por medio de los criterios de inclusión y exclusión. Los artículos fueron recopilados en bases de datos certificadas como lo son Scielo, Pubmed, ELSEVIER, libros, siendo recopiladas en un periodo no mayor a 10 años de antigüedad en idioma de inglés o español. Con el análisis y discusión de los resultados obtenidos de diferentes autores, se logró cumplir con el objetivo propuesto, en el cual se evidencio que la anemia hemolítica autoinmune puede generarse por anticuerpos fríos o calientes y estos se desarrollaran a diferentes rangos de temperatura dependiendo del análisis de laboratorio que se realice para determinarlos. Las pruebas de laboratorio más usadas son el Coombs directo y se complementa con biometría hemática, realización de frotis sanguíneo para contabilizar reticulocitos que servirán para la identificación final de la AHAI. No se evidenció que la anemia sea mortal en el paciente, pero sí se especificó que el sexo femenino tiene cierta tendencia a desarrollar la enfermedad y sobre todo las mujeres jóvenes según las principales fuentes de estudio.

**Palabras claves:** anemia hemolítica autoinmune, anticuerpos calientes y fríos, Coombs directo e indirecto, biometría hemática

## **ABSTRACT**

The present research was developed through a bibliographic search to collect scientific information contributing to the interpretative analysis of autoimmune hemolytic anemia and the antibodies that generate it. It consisted of a descriptive, documentary, and non-experimental study, managing to find in the selection process 70 articles, of which were selected 26 through the inclusion and exclusion criteria. The articles were compiled in certified databases such as Scielo, Pubmed, ELSEVIER, and books, being compiled in English or Spanish in a period not exceeding 10 years old. With the analysis and discussion of the results obtained from different authors, it was possible to meet the proposed objective, in which it evidenced that cold or hot antibodies can generate autoimmune hemolytic anemia, and these will develop at different temperature ranges depending on the laboratory analysis that is carried out to determine them. The most used laboratory tests are the direct Coombs, which are complemented by blood biometrics, and blood smears to count reticulocytes that will serve for the final identification of AHAI. It was not evident that anemia was fatal in the patient. Still, it specified that the female sex has a certain tendency to develop the disease, especially young women, according to the primary sources of study.

Keywords: autoimmune hemolytic anemia, hot and cold antibodies, direct and indirect Coombs, blood count



Firmado electrónicamente por:  
**MARIA FERNANDA  
PONCE MARCILLO**

Reviewed by:  
Mgs. Maria Fernanda Ponce  
**ENGLISH PROFESSOR**  
C.C. 0603818188

## **CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN**

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un trastorno en el que varios tipos de autoanticuerpos están dirigidos directamente contra los glóbulos rojos, lo que acorta su supervivencia provocando la antes mencionada enfermedad.

El sistema de defensa del organismo es el sistema inmunológico, el cual ataca a microorganismos invasores y a células cancerosas, pero en ocasiones no es así, destruye las células del propio cuerpo, produciendo una enfermedad autoinmunitaria<sup>1</sup>.

La AHAI es el tipo más común de anemia autoinmune. Los estimados oscilan entre el 48 y el 70 % del total de las anemias. La enfermedad puede aparecer a cualquier edad y existe un ligero predominio de casos en mujeres (60%). La AHAI se caracteriza por una anemia hemolítica, manifestada generalmente a través de una fatiga y debilidad, inusuales con taquicardia y disnea de esfuerzo y en algunos casos, ictericia, orina oscura y/o esplenomegalia<sup>2</sup>.

Se estima una incidencia anual de 1/35.000-1/80.000 en América del Norte y Europa occidental. En México se calcula un estimado de 1,311 casos por año. Los autoanticuerpos calientes (activos entre los 37-40°C) causan el 60-70% de los casos, los autoanticuerpos fríos (activos a temperaturas por debajo de 30°C) constituyen el 13-15% de los casos, mientras que el tipo mixto ocurre en menos del 10% de los casos<sup>1</sup>.

De igual forma en estudios realizados en Cuba plantean que las anemias hemolíticas autoinmunitarias oscilan con mayor frecuencia entre 18 y 60 años, en el sexo femenino y la raza blanca. Refieren además que el 94,2% de los casos corresponde con AHAI por anticuerpos (Ac) calientes<sup>3</sup>.

De acuerdo con la fisiopatología se puede dividir en primaria y secundaria y según los tipos de Ac, en anemia hemolítica relacionada a anticuerpos fríos y/o calientes. Es una enfermedad heterogénea con presentaciones que van desde pacientes que tienen adecuada respuesta al tratamiento, hasta los que tienen desenlace fatal<sup>1</sup>.

Las anemias hemolíticas autoinmunes son trastornos provocados por la producción de autoanticuerpos mediados por los linfocitos T autorreactivos contra sus eritrocitos autólogos. Los mecanismos implicados son: opsonización de los glóbulos rojos por los autoanticuerpos y el complemento, la fagocitosis mediante los macrófagos activados en el bazo y órganos linfoides, lisis por fijación del complemento principalmente intravascular o en el hígado, citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8 y células natural killer <sup>2</sup>.

La AHAI puede ser primaria (idiopática), secundaria a una infección o asociada a enfermedades como linfomas de células B, otras enfermedades autoinmunes órgano-específicas o sistémicas, enfermedad de Hodgkin, hepatitis o inmunodeficiencias primarias, o en el caso de la AHAI inducida por medicamentos. La enfermedad puede desarrollarse gradualmente o aparecer de repente<sup>1,2</sup>.

La respuesta del sistema inmune (SI) va dirigida siempre contra organismos invasores o tumorales y no contra “autoantígenos”, cuando esto sucede se presentan enfermedades autoinmunes. Existen mecanismos de selección dentro del desarrollo de las células B y células T del SI para evitar el reconocimiento de los autoantígenos<sup>3</sup>.

Las AHAI son resultado de la reducción de la vida del eritrocito por mecanismos inmunológicos e incremento de la hemólisis, que en condiciones normales es de 1 %. No siempre se presenta un cuadro anémico, ya que la médula ósea tiene la capacidad de aumentar la producción de eritrocitos logrando compensar la destrucción; el resultado es un estado hemolítico sin anemia. Estas son adquiridas por mecanismos inmunes, ya que la destrucción está mediada por una reacción antígeno-anticuerpo (Ag-Ac)<sup>3</sup>.

La anemia hemolítica autoinmune por Acs calientes es más frecuente en mujeres y en la tercera y cuarta décadas de la vida; entre otros padecimientos se asocia a lupus eritematoso sistémico y a leucemia linfocítica crónica. El curso puede ser agudo o crónico, con remisiones y exacerbaciones; el paciente produce anticuerpos clase IgG, sensibiliza al eritrocito a 37 °C, puede activar la cascada del complemento hasta C<sub>3</sub>, lo que coadyuva a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos<sup>1-3</sup>.

Además, podemos señalar que la AHAI por Acs fríos se llama también síndrome de aglutininas frías y se producen anticuerpos contra los propios eritrocitos. Es menos frecuente que la anterior, con un pico de incidencia en pacientes ancianos; la misma se asocia a infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, mononucleosis infecciosa y linfoma; la hemólisis suele ser crónica y se agrava con la exposición al frío; puede observarse ictericia, esplenomegalia y acrocianosis<sup>4</sup>.

Las inmunoglobulinas involucradas son de clase IgM que actúan con mayor eficiencia entre los 4-30 °C; la especificidad más frecuente es contra el sistema I o HI; se distinguen de los anticuerpos fríos naturales irregulares (que son inocuos) porque en esta entidad el anticuerpo, aunque reacciona mejor en frío, presenta un mayor rango térmico y el título suele ser muy elevado<sup>4</sup>.

Otra forma de anemia hemolítica autoinmune es por Acs bifásicos, los cuales se unen al eritrocito en frío y lo hemolizan a 37°C. Esta característica es importante para demostrarlos en el laboratorio; se trata de los anticuerpos denominados de Donath-Landsteiner. La anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos bifásicos es la menos frecuente (2 %) y suele presentarse en niños después de infecciones virales; su curso clínico es tórpido y la destrucción de eritrocitos es intravascular aguda<sup>4</sup>.

La problemática principal es identificar los Ac que generan anemia hemolítica, esta entidad se produce por la formación de anticuerpos contra los glóbulos rojos del propio cuerpo y los destruyen, lo cual sucede debido a que el sistema inmunitario reconoce erróneamente a estas células como extrañas<sup>1,2</sup>.

Las AHAI son un grupo heterogéneo de enfermedades donde la vida media del eritrocito es acortada por destrucción aumentada, ya sea dentro del vaso sanguíneo o por el sistema mononuclear fagocítico en el bazo, generalmente la médula ósea conserva su capacidad regenerativa<sup>1</sup>.

La destrucción inmune de los eritrocitos puede ser secundaria a alteraciones genéticas adquiridas en el glóbulo rojo, como ocurre en la hemoglobinuria paroxística nocturna; por

la inducción de autoanticuerpos específicos contra proteínas de membrana, o bien por actividad inmune cruzada con microorganismos mediada por el complemento<sup>1</sup>.

Los autoanticuerpos suelen ser IgG o IgM específicos para los antígenos de los hematíes. Puede ser producida por “autoanticuerpos calientes” (IgG), que actúan a 37°C, o en “frío” (IgM) y reaccionan a temperatura ambiente. Se clasifican en primarias o idiopáticas y secundarias (enfermedades del tejido conectivo, procesos linfoproliferativos, linfomas, cáncer de ovario, infecciones, enfermedades granulomatosas y, finalmente, con el uso de medicamentos como la metildopa por tiempo prolongado o quinidina y la penicilina a altas dosis<sup>5</sup>.

Los pacientes en muchos de los casos pueden presentarse asintomáticos, ya que dicha anemia puede presentarse debido a infecciones como la mononucleosis infecciosa, *Mycoplasma pneumoniae*, o bien asociados a neoplasias linfoproliferativas como linfomas no Hodgkin generalmente de bajo grado o a la leucemia linfocítica crónica<sup>6,7</sup>.

Este tipo de anemias debe estudiarse cuidadosamente, ya que los hallazgos clínicos iniciales pueden orientar a la etiología específica del padecimiento y los requerimientos básicos de laboratorio para sospecharla son la presencia de anemia, respuesta reticulocitaria en sangre periférica y aumento de bilirrubina indirecta<sup>1</sup>.

El cuadro clínico es de instalación abrupta; el paciente suele presentar sintomatología asociada a anemia aguda: palidez marcada acompañada de ictericia, disnea, taquicardia, astenia y adinamia son los más frecuentes<sup>1</sup>.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes requiere la diferenciación inicial entre 2 tipos principales de hemólisis: la intravascular, caracterizada por hemoglobinuria, haptoglobinas bajas y frecuentemente presencia de más de 1% de esquistocitos en el frotis de sangre periférica y la extravascular, donde los eritrocitos son previamente opsonizados y retirados de la circulación en los cordones esplénicos, generalmente presentan prueba de Coombs positiva y son desencadenadas por anticuerpos calientes de naturaleza IgG<sup>2</sup>.

Una vez realizada la clasificación de la anemia hemolítica es importante determinar asociaciones etiológicas, puede ser una anemia secundaria a la administración de medicamentos, a infecciones específicas, secundarias a colagenopatías o bien a un síndrome paraneoplásico<sup>1</sup>.

Los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune corren el riesgo de muerte si no tienen un diagnóstico certero e inmediato, pues requieren de tratamiento médico para revertir esta situación que los puede llevar a la muerte. Por esta razón es fundamental conocer y recopilar información sobre la manera más adecuada y específica de identificación de estos Ac autoinmunes generadores de dicha anemia.

Esta revisión bibliográfica tuvo como objetivo principal investigar la identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica autoinmune para ampliar de mejor manera el conocimiento y así de esta manera ayudar a prevenir complicaciones en los pacientes que presenten este tipo de anemia garantizándoles una vida digna.

Para el cumplimiento de este objetivo se buscó información desde tres puntos de vista diferentes:

1. Investigar los anticuerpos autoinmunes productores de anemia hemolítica.
2. Recopilar las anemias hemolíticas autoinmunitarias causadas tanto por anticuerpos calientes y fríos.
3. Especificar el método diagnóstico de identificación de anticuerpos autoinmunes generados de anemia hemolítica.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

Las anemias hemolíticas constituyen un grupo heterogéneo de trastornos cuyo denominador común es el acortamiento de la vida media de los hematíes en la circulación sanguínea, que habitualmente es de unos 120 días<sup>5</sup>.

Por tanto, una de las características fundamentales de la anemia hemolítica es presentarse como una anemia regenerativa que cursa con un número de reticulocitos elevada. La hemoglobina (Hb) liberada tras la destrucción de hematíes es catabolizada, y ello se traduce en un incremento de bilirrubina e ictericia<sup>5</sup>.

La AHAI o anemia hemolítica autoinmune está producida por auto anticuerpos, es decir, anticuerpos generados por el organismo contra antígenos propios presentes en la membrana eritrocitaria como consecuencia de un trastorno del sistema inmunológico, y en ciertas ocasiones se asocia a enfermedades autoinmunes que conlleva la causa más frecuente de hemólisis adquirida<sup>6</sup>.

### **Anemia hemolítica autoinmune mediada por autoanticuerpos de tipo IgG (anticuerpos calientes)**

Los autoanticuerpos de tipo IgG reaccionan con los antígenos (Ag) de los hematíes a la temperatura del organismo (37°C) y son llamados autoanticuerpos calientes. La forma idiopática adquirida se da en ambos sexos y a todas las edades. Aunque se denomina idiopática, una investigación cuidadosa conducirá al diagnóstico de la enfermedad que ocasiona el trastorno en más del 50% de los casos<sup>5</sup>.

Las enfermedades que con más frecuencia se asocian con la AHAI por anticuerpos calientes son los síndromes linfoproliferativos (linfomas, leucemia linfocítica crónica), seguidos de las colagenopatías autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico<sup>6</sup>.

El paciente produce Acs clase IgG, sensibiliza al eritrocito a 37°C, puede activar la cascada del complemento hasta C<sub>3</sub>, lo que coadyuva a la opsonización y a la fagocitosis por los macrófagos<sup>6</sup>.

### **Diagnóstico**

Fundamentalmente en la detección de anticuerpos se utilizará la prueba de Coombs directo que generalmente es positivo con antisuero antihumano poliespecífico. La utilización de antiseros monoespecíficos revela la presencia mayoritaria en la membrana del hematíe de Acs IgG, aunque a veces están asociadas a IgM, IgA o complemento y en la prueba de Coombs indirecto es positivo también en el 75% de los enfermos<sup>5,6</sup>.

Tanto el autoanticuerpo libre en suero como el obtenido por elución de los hematíes reaccionan con los hematíes normales<sup>5,6</sup>.

### **Anemia hemolítica autoinmune por autoanticuerpos fríos (IgM) o enfermedad por crioaglutininas.**

Las aglutininas frías IgM, fijadoras de complemento, existen prácticamente a bajo título en todos los sueros humanos normales. Estos Acs carecen de significación clínica, su temperatura óptima de reacción (4°C) impide la aglutinación y la hemólisis in vivo<sup>7</sup>.

En determinadas situaciones clínicas, ya sea sin causa conocida (síndrome de aglutininas frías primario) o asociado a otras enfermedades, el individuo puede sintetizar una crioaglutinina IgM a alto título, y con capacidad para reaccionar a temperaturas que pueden alcanzar los hematíes al circular por los capilares de extremidades, donde la temperatura es menor, induciendo la hemólisis in vivo<sup>8</sup>.

Las inmunoglobulinas involucradas son de clase IgM que actúan con mayor eficiencia entre los 4 y 30°C; la especificidad más frecuente es contra el sistema inmune o inmunidad humoral; se distinguen de los anticuerpos fríos naturales irregulares (que son inocuos) porque en esta entidad el anticuerpo, aunque reacciona mejor en frío, presenta un mayor rango térmico y el título suele ser muy elevado<sup>8</sup>.

### **Diagnóstico**

La auto aglutinación es máxima a 4°C y desaparece a 37°C. Debido a la dependencia de la unión Ag-Ac con respecto a la temperatura. Será conveniente determinar el grupo sanguíneo tras lavar los hematíes con suero fisiológico templado. El diagnóstico se establece

obteniendo el título de crioaglutininas y una prueba de Coombs directo positivo para IgM, recalcando que no siempre resultará positiva y complemento (C<sub>3</sub>)<sup>5</sup>.

Debido a la dependencia de la unión Ag-Ac con respecto a la temperatura, los hematíes de estos pacientes fijan cantidades relativamente pequeñas de autoanticuerpo IgM (Coombs directo débilmente positivo), que, además, es lábil y desaparece de la superficie de los hematíes, de forma que sólo queda la fracción C<sub>3</sub> (C<sub>3b</sub>, C<sub>3c</sub> y C<sub>3d</sub>)<sup>8</sup>.

### **Hemoglobinuria paroxística a frigore**

Clásicamente se ha considerado ligada a la sífilis terciaria, pero se ha observado también en el curso de muchas infecciones víricas (gripe, mononucleosis infecciosa, varicela, etc.)<sup>9</sup>.

Actualmente los raros casos detectados en adultos se caracterizan por episodios recurrentes de hemólisis masiva tras la exposición al frío. Sin embargo, se ha descrito una forma más común de anemia hemolítica auto limitada en niños tras infecciones víricas con el mismo anticuerpo<sup>9</sup>.

La Hemoglobinuria Paroxística a frigore es una IgG con especificidad para el grupo sanguíneo P, que activa muy eficazmente la cascada del complemento a bajas temperaturas. Cuando el paciente se expone al frío, el Ac de Donath-Landsteiner se fija a los hematíes a su paso por los capilares de las extremidades e inicia la activación de la vía clásica del complemento. Al volver a la circulación central a 37°C, el Ac se disocia de la membrana, provocando una hemólisis intravascular rápida y grave<sup>10</sup>.

### **Diagnóstico**

La prueba de Coombs directo es positiva al complemento durante la crisis, sin detectar IgM. Para realizar el diagnóstico definitivo y diferenciarla de las AHAI por Ac fríos, se precisa la identificación de la hemolisina mediante la prueba de Donath-Landsteiner y demostrar su naturaleza bifásica que consiste básicamente en incubar el suero del paciente con hematíes a 4°C y posteriormente incubar la mezcla a 37°C, tras lo cual se produce una intensa hemólisis y se detectará a los anticuerpos presentes en la sangre del paciente<sup>5-10</sup>.

### **Anemia hemolítica inducida por drogas**

Algunos autores consideran que en este grupo no todos los casos pueden aceptarse como autoinmunes por el mecanismo de producción, sin embargo, se estudian juntamente con las anemias hemolíticas autoinmunes<sup>11</sup>.

➤ **Adsorción de droga o tipo hapteno:** la droga se une firmemente al eritrocito, el paciente produce un anticuerpo dirigido a la droga, lo que causa la hemólisis; la droga prototipo es la penicilina. La hemólisis se induce en algunos pacientes cuando se les administran dosis importantes; la hemólisis que se presenta es extravascular<sup>11</sup>.

➤ **Complejos inmunes:** el paciente produce un anticuerpo contra la droga, en un segundo momento éste se une a la droga (formación del complejo inmune), en un tercer momento este complejo inmune se une al eritrocito condicionando su hemólisis. La droga prototipo es la quinidina. La hemólisis es intravascular, las clases de Acs involucrados son IgM e IgG, que activan el complemento hasta C<sub>9</sub><sup>11</sup>.

➤ **Tipo autoanticuerpos:** ésta es la que realmente podría considerarse autoinmune ya que, por un mecanismo aún no bien comprendido, el paciente produce un Ac dirigido contra antígenos eritrocitarios propios, pero no es necesaria la presencia de la droga para que se demuestre la hemólisis. Los anticuerpos que se producen son indistinguibles de los producidos en la anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes<sup>11, 12</sup>.

### **Diagnóstico**

Se realizará pruebas de Coombs indirecto en el caso de la adsorción de la droga para la identificación plena del anticuerpo. En la segunda clasificación el diagnóstico se determinará mediante una prueba de Coombs directo ya que presentará anticuerpos de clase IgG. Como último diagnóstico de laboratorio la prueba de Coombs directo resultará positiva donde encontraremos Acs de clase IgG<sup>12</sup>.

## **Prueba de Coombs o Antiglobulínica**

En Inmunohematología se ha desarrollado una vasta gama de procedimientos de detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios in vitro, por lo que se hace una revisión de técnicas y procedimientos empleados con este objetivo, como son el procedimiento que usa eritrocitos pretratados con enzimas proteolíticas y las técnicas de polibreno, que usa solución de baja fuerza iónica (LISS), la de antiglobulina indirecta, la de aglutinación en gel, la inhibición de la aglutinación, la hemólisis y la adhesión de eritrocitos en etapa sólida<sup>13</sup>.

Se abordan los inconvenientes que están afectando a la reacción de aglutinación entre el antígeno y el anticuerpo; para una mejor comprensión la actitud de aglutinación se subdivide en su primera y segunda fase<sup>13</sup>.

En la primera fase los componentes que se analizan son concentración de Ag y Ac, pH, temperatura, fuerza iónica y tiempo de incubación; en la segunda fase la característica del anticuerpo, ubicación y número de sitios antigénicos, fuerzas que mantienen la distancia entre los eritrocitos, uso de la albúmina bovina, uso de enzimas, impacto de dosis e impacto de moléculas con carga positiva<sup>14</sup>.

## **Factores que favorecen la reacción antígeno – anticuerpo**

### **Efecto de dosis:**

Se define como la diferencia de actitud entre un estado homocigoto y un heterocigoto, no es aparente con todos los conjuntos sanguíneos sin embargo una vez que está presente tienen la posibilidad de requerirse sueros seleccionados, puede demostrarse una vez que es comparable la fuerza de actitud o el título con 2 tipos de células uno va a ser homocigoto y el otro heterocigoto este impacto se observa muchas veces con los conjuntos sanguíneos M, N, C, c, E, e<sup>15</sup>.

El valor práctico de este impacto tiene su aplicación una vez que se realizan titulaciones de un anticuerpo, los títulos van a ser más elevados una vez que se empleen hematíes homocigotos empero con heterocigotos va a modificar su titulación del mismo modo en la

identificación de los anticuerpos la actitud es más potente una vez que las células empleadas son homocigotas, allí la necesidad de conocer antes el genotipo de los hematíes empleadas<sup>15</sup>.

### **Edad de las células**

Las células frescas reaccionan mejor que esos que fueron conservadas de hecho tiempo, los glóbulos rojos preservados con CPD, ACD a 4 °C conservan mejor su reactividad que bajo la manera de coagulo<sup>15</sup>.

### **Temperatura**

La reactividad de los antígenos eritrocitarios se preserva por diversos años una vez que las muestras son guardadas a temperaturas de -30°C, su reactividad podría ser exitosa hasta los 21 días, sin embargo, a temperatura ambiente se deteriora velozmente, generalmente cada una de las muestras de sangre tienen que guardarse en refrigerador y jamás dejarlas a temperatura ambiente por largos lapsos<sup>15</sup>.

### **Suspensión celular**

Se ha señalado que la actitud-antígeno anticuerpo necesita un equilibrio cuantitativo entre los dos elementos para poder hacer una máxima reactividad por igual se vierte que un exceso de Ac podría generar un bloqueo de dirección denominado fenómeno de prozona, relacionadas al antígeno se sugiere la suspensión eritrocito área de 5% para la prueba en tubo, es decir fundamental puesto que a medida que más concentrada es la suspensión más débil va a ser la actitud, sin embargo para determinaciones en lámina la concentración debería ser de un 40 a 50%<sup>14,15</sup>.

### **Avidez**

Es la velocidad con que un Ac se combina y se estabiliza con su Ag que corresponde, se plantea que es enorme una vez que el anticuerpo reacciona velozmente con porciones idóneas de eritrocitos para generar enormes masas de aglutinados, tales anticuerpos principalmente son seleccionados para elaborar reactivos comerciales<sup>15</sup>.

## **Título**

Para obtener una titulación se realizan diluciones dobles seriadas, enfrentando a eritrocitos sensibilizados y no sensibilizados entre 2-4%. Luego de la centrifugación se obtiene como resultado la última dilución donde aún se evidencia aglutinación, reportándose en título<sup>15</sup>.

## **Conservación**

Los anticuerpos son moléculas lábiles y con facilidad pierden actividad, por esto se sugiere utilizar sueros frescos y mantenerlos bajo refrigeración una vez que no permanecen en uso, si es preciso un depósito prolongado, deben de congelarse<sup>15</sup>.

## **Clasificación de las pruebas Coombs**

La prueba de Coombs directa se usa para enseñar el recubrimiento íntimo de eritrocitos con Ac o con el complemento primordialmente IgG y C<sub>3</sub>d, los eritrocitos lavados de un paciente o de un donante se prueban de manera directa con los reactivos de antiglobulina humana<sup>16</sup>.

La prueba antiglobulina directa se usa en la averiguación de patología hemolítica del feto y del recién nacido, en anemia hemolítica autoinmune, en hemólisis inducida por drogas y en el análisis de las actitudes inmunes contra eritrocitos transfundidos recientemente<sup>16</sup>.

La prueba antiglobulínica indirecta o Coombs indirecto (Figura 1) se usa el suero o plasma para lo que se incuban eritrocitos, después se hace un lavado para remover las globulinas no unidas, la aglutinación que pasa una vez que se añade la antiglobulina humana sugiere que el Ac se ha unificado a un Ag específico presente sobre el eritrocito<sup>16</sup>.

La especificidad del anticuerpo podría ser exitosa y la del antígeno no, como en la situación de la fenotipificación de equipos sanguíneos o tienen la posibilidad de ser desconocidas, además se utiliza para hacer la prueba cruzada de compatibilidad en donde el suero y los antígenos eritrocitarios son desconocidos<sup>16</sup>.

La prueba de Coombs directa (Figura 2) es útil para la determinación de anticuerpos que se encuentran ya fijados a los eritrocitos propios del paciente. Dichas células son captadas de una venopunción, lavadas y de ahí se agrega el reactivo Coombs. Este reactivo se une a los

IgG o IgM o cierto complemento se une a la superficie de los glóbulos rojos. De esta forma se aglutinan produciendo grupos de células generando un resultado positivo<sup>16</sup>.

En la medicina transfusional, los Ac contra Ag sanguíneos se clasifican como:

- **Anticuerpos contra aloantígenos:** Son aquellos que se producen contra antígenos de eritrocitos, leucocitos y plaquetas.
- **Anticuerpos contra los propios antígenos del individuo:** Anticuerpos contra antígenos, eritrocitos y plaquetas, y los producidos en enfermedades autoinmunes, como las de la colágena.
- **Regulares naturales:** Son aquellos producidos contra el sistema ABO (anti-A y anti-B). Irregulares naturales: anti A1, anti-M, anti-N, anti-P1. anti-E, entre otros.
- **Irregulares adquiridos:** Son antisistema Rh-Hr (anti-D. anti-c, anti-C, y otros), anti-Kell, anti-Duffy.

### **Utilidades de las pruebas de Coombs**

Las normativas de los servicios transfusionales instituyen que se debería ejercer la averiguación de anticuerpos irregulares en el suero del donante y en el receptor de la transfusión, en los primeros tiene el objetivo de identificar anticuerpos irregulares para prevenir su transferencia al paciente que va a recibirla. Las reglas de la sociedad americana de bancos de sangre recomiendan en especial que esta prueba debiera ser hecha en esos donantes con historia de transfusiones anteriores o que hayan cruzado embarazos<sup>15-17</sup>.

En los receptores de sangre como prueba pre-transfusional complementa y permite que la prueba cruzada le otorgue mayor estabilidad a la transfusión. Otras situaciones de esta prueba se dan en mujeres embarazadas para identificar anticuerpos que logren provocar patología hemolítica del recién nacido o discrepancia en la prueba cruzada para el instante del parto o la situación que la paciente pueda ser transfundida<sup>15, 16</sup>.

Son relevantes la ejecución de estas pruebas para poner en claro discrepancias séricas en el sistema ABO. Además, es fundamental la ejecución de estas para las elecciones hemolítica transfusionales en análisis y para averiguaciones de anemia hemolítica autoinmune<sup>15</sup>.

Esta prueba puede mostrar anticuerpos que reaccionan con las células detectadas en las técnicas empleadas si las situaciones clínicas o de laboratorio no ameritan, el método puede expandirse usando otras técnicas tales como en la situación que se sospeche una patología hemolítica del recién nacido, podría ser primordial integrar técnicas con enzimas y ejecuta la indagación en el conjunto para mostrar el anticuerpo culpable del problema<sup>15-17</sup>.

### **Concentrados globulares**

La transfusión de concentrado de glóbulos rojos está indicada en los casos que se necesite disminuir indicios y reducir la morbilidad causada por déficit de aporte de oxígeno a los tejidos como consecuencia de la anemia, debiendo continuamente tomarse presente las cifras de presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de hemoglobina, complejidad respiratoria, etcétera<sup>17</sup>.

La anemia se define como la reducción en el número de hematíes, en la concentración de la hemoglobina por abajo de 2 desviaciones estándar de la media de los valores referenciales que están sujetas a diversos componentes como la edad, zonas geográficas, etnias, embarazo, etcétera<sup>17</sup>.

El efecto de mayor relevancia de la anemia es una reducción del aporte de oxígeno (O<sub>2</sub>) a los tejidos, la cual está definida por: la concentración de hemoglobina en la sangre, su saturación, la rapidez con la que la sangre circula hacia los tejidos (en general, el gasto cardíaco), y la eficiencia con la cual la hemoglobina descarga el oxígeno a los tejidos<sup>17, 18</sup>.

El trabajo necesita la ejecución de pruebas cruzadas, debiéndose transfundirse unidades ABO y Rh compatible con la sangre del paciente. La época de vida de los concentrados de glóbulos rojos es dependiente del tipo de anticoagulante usado: bolsas con citrato-fosfato-dextrosa-adenina-1 (CPDA-1) se puede guardar hasta por 35 días entre 2- 6°C y una vez que se usa CPD/ADSOL (solución anticoagulante de citrato fosfato dextrosa y conservación de adsol solución) 42 días<sup>18</sup>.

### **Validación de los ensayos Antiglobulínicos**

La ejecución de las pruebas pre transfusionales sirve para elegir para cada receptor los elementos sanguíneos más adecuados, para que una vez transfundidos tengan una

supervivencia óptima y no se haga una afectación clínicamente significativa de los hematíes del receptor<sup>19</sup>.

Hacer de manera correcta las pruebas pre-transfusionales garantiza que se administre a un paciente los elementos sanguíneos indicados, que dichos elementos sean ABO compatibles y que se logren identificar la mayor parte de anticuerpos irregulares clínicamente significativos<sup>17-19</sup>.

Dentro de las pruebas se incluyen:

- Identificación positiva del receptor y de la muestra de sangre de éste.
- Revisión de los registros del servicio de transfusiones para buscar resultados previos de las muestras del receptor (historial receptor).
- Determinación de grupo ABO y Rh.
- Determinación de anticuerpos irregulares.
- Pruebas de compatibilidad con el suero o plasma del receptor y los hematíes del donante (pruebas cruzadas).
- Etiquetado de los componentes con la información del receptor.

### **Pruebas Cruzadas**

Se define la compatibilidad en transfusión como la carencia de actitud inmune entre Ag y Ac de donante y receptor. La compatibilidad no asegura identidad entre los dos, únicamente sugiere que, en aquel instante, no puede haber disminución de rendimiento transfusional por causa inmune. La compatibilidad eritrocitaria puede explorarse por medio de diferentes pruebas de laboratorio, implicando todas ellas un periodo de ejecución, un precio y una disponibilidad de la sangre<sup>19</sup>.

La negatividad de las pruebas cruzadas garantiza la compatibilidad entre donante y receptor, sin embargo, no previene la actitud hemolítica retardada ni la aloinmunización<sup>19</sup>.

En todo paciente candidato a transfusión se tienen que realizar la decisión de observar si cuenta con el Conjunto AB0, Rh (D) y AI (anticuerpos irregulares) en una muestra de sangre

de manera correcta identificada que consten precedentes transfusionales, gestaciones, trasplantes, diagnóstico y nivel de urgencia de la transfusión. La sustracción de la muestra va a ser actual (inferior a 7 días) y, si el paciente fue transfundido en los últimos 3 meses, con menos de 48 horas<sup>17-19</sup>.

Si el paciente es estudiado por primera ocasión en el Banco de sangre, en esta muestra se determinará el conjunto AB0 en prueba sérico/hemática, Rh (Ag D con control) y cribado de AI, que determinan la existencia de anticuerpos ante la mayor parte de los Ag eritrocitarias diferentes del sistema AB0<sup>20</sup>.

La ejecución de estas pruebas es de unos 10 min (3-5 en casos de urgencia) para el AB0 y Rh y de 30-45 min para los AI. Los resultados de estas pruebas tienen la posibilidad de archivar para ser consultados en caso de futuras transfusiones<sup>19, 20</sup>.

El AB0 y Rh puede utilizarse indefinidamente, o inclusive comprobarse en una prueba inmediata. Los resultados de los AI van a ser válidos si a partir de que se estudió el paciente éste no fue transfundido, si han transcurrido menos de 48 h. En caso de transfusión o embarazo, se necesita repetir los AI por si ha habido una aloinmunización<sup>17-19</sup>.

La problemática principal es identificar los Ac que generan anemia hemolítica, esta entidad se produce por la formación de anticuerpos contra los glóbulos rojos del propio cuerpo y los destruyen, lo cual sucede debido a que el sistema inmunitario reconoce erróneamente a estas células como extrañas<sup>20</sup>.

Las AHAI son un grupo heterogéneo de enfermedades donde la vida media del eritrocito es acortada por destrucción aumentada, ya sea dentro del vaso sanguíneo o por el sistema mononuclear fagocítico en el bazo, generalmente la médula ósea conserva su capacidad regenerativa<sup>15-20</sup>.

La destrucción inmune de los eritrocitos puede ser secundaria a alteraciones genéticas adquiridas en el glóbulo rojo, como ocurre en la hemoglobinuria paroxística nocturna; por

la inducción de autoanticuerpos específicos contra proteínas de membrana, o bien por actividad inmune cruzada con microorganismos mediada por el complemento<sup>17</sup>.

Este tipo de anemias debe estudiarse cuidadosamente, ya que los hallazgos clínicos iniciales pueden orientar a la etiología específica del padecimiento y los requerimientos básicos de laboratorio para sospecharla como la presencia de anemia, respuesta reticulocitaria en sangre periférica y aumento de bilirrubina indirecta<sup>15</sup>.

El cuadro clínico es de instalación abrupta; el paciente suele presentar sintomatología asociada a anemia aguda: palidez marcada acompañada de ictericia, disnea, taquicardia, astenia y adinamia son los más frecuentes<sup>19</sup>.

El abordaje diagnóstico de estos pacientes requiere la diferenciación inicial entre 2 tipos principales de hemólisis: la intravascular, caracterizada por hemoglobinuria, haptoglobinas bajas y frecuentemente presencia de más de 1% de esquistocitos en el frotis de sangre periférica y la extravascular, donde los eritrocitos son previamente opsonizados y retirados de la circulación en los cordones esplénicos, generalmente presentan prueba de Coombs positiva y son desencadenadas por anticuerpos calientes de naturaleza IgG<sup>15</sup>.

Una vez realizada la clasificación de la anemia hemolítica es importante determinar asociaciones etiológicas, puede ser una anemia secundaria a la administración de medicamentos, a infecciones específicas, secundarias a colagenopatías o bien a un síndrome paraneoplásico<sup>15</sup>.

Los pacientes con diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune corren el riesgo de muerte si no tienen un diagnóstico certero e inmediato, pues requieren de tratamiento médico para revertir esta situación que los puede llevar a la muerte<sup>17</sup>.

La identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica es el objetivo del presente trabajo de investigación, mediante la revisión bibliográfica, y haciendo énfasis en los anticuerpos calientes como fríos productores de dicha anemia<sup>17-19</sup>.

## **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA.**

El presente trabajo “Identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica.”, es una investigación según:

- Nivel: descriptiva ya que se muestra la información encontrada en diversas bases de datos bibliográficos revisados.
- Diseño: documental y no experimental, pues todo el proceso de la investigación fue basado en la búsqueda, análisis, e interpretación de los datos e información obtenida a partir de las revisiones bibliográficas.
- Cronología de los hechos: retrospectivo a partir de las publicaciones sobre el tema en las diferentes bases de datos bibliográficos.

### **Población**

La población quedó conformada por 70 publicaciones relacionadas con el tema a investigar y publicada en las bases de datos bibliográficas PubMed (36); SciELO (10); Scopus (5); Medigraphic (5); ELSEVIER (6); Redalyc (2), biblioteca de la Universidad Nacional de Chimborazo (6).

### **Muestra**

La muestra quedó conformada por 26 artículos del total de la revisión bibliográfica relacionada con la identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica, actualizadas con una vigencia entre 5 y 10 años de ser publicadas y disponibles en las bases de datos seleccionadas de la siguiente forma: PubMed (7), Medigraphic (3), SciELO (4), Scopus (3), revista científica de hematología (1), Lilacs (1), ELSEVIER (2), Redalyc (1), Libros (4).

### **Criterios de inclusión:**

- Año de publicación del artículo, desde 2015 hasta la actualidad para tratar de recopilar información lo más actual posible.
- El idioma del artículo ya sea español, inglés o portugués, debido a que la mayoría de los artículos se encuentran en idioma inglés.

- Nombres de revistas de gran relevancia, encontradas a través de buscadores confiables como Medigraphic, SciELO, Scopus, PubMed, Lilacs, Redalyc y varios documentos y libros encontrados en el repositorio digital de la Universidad Nacional de Chimborazo.

### **Criterio de exclusión**

Artículos con más de diez años desde su publicación y que no contengan información necesaria para la investigación.

### **Técnicas y procedimientos**

Técnica: Observación

Procedimiento: Se revisaron diferentes bases de datos bibliográficos, para la recolección y tratamiento de la información descriptivamente.

### **Estrategia de búsqueda**

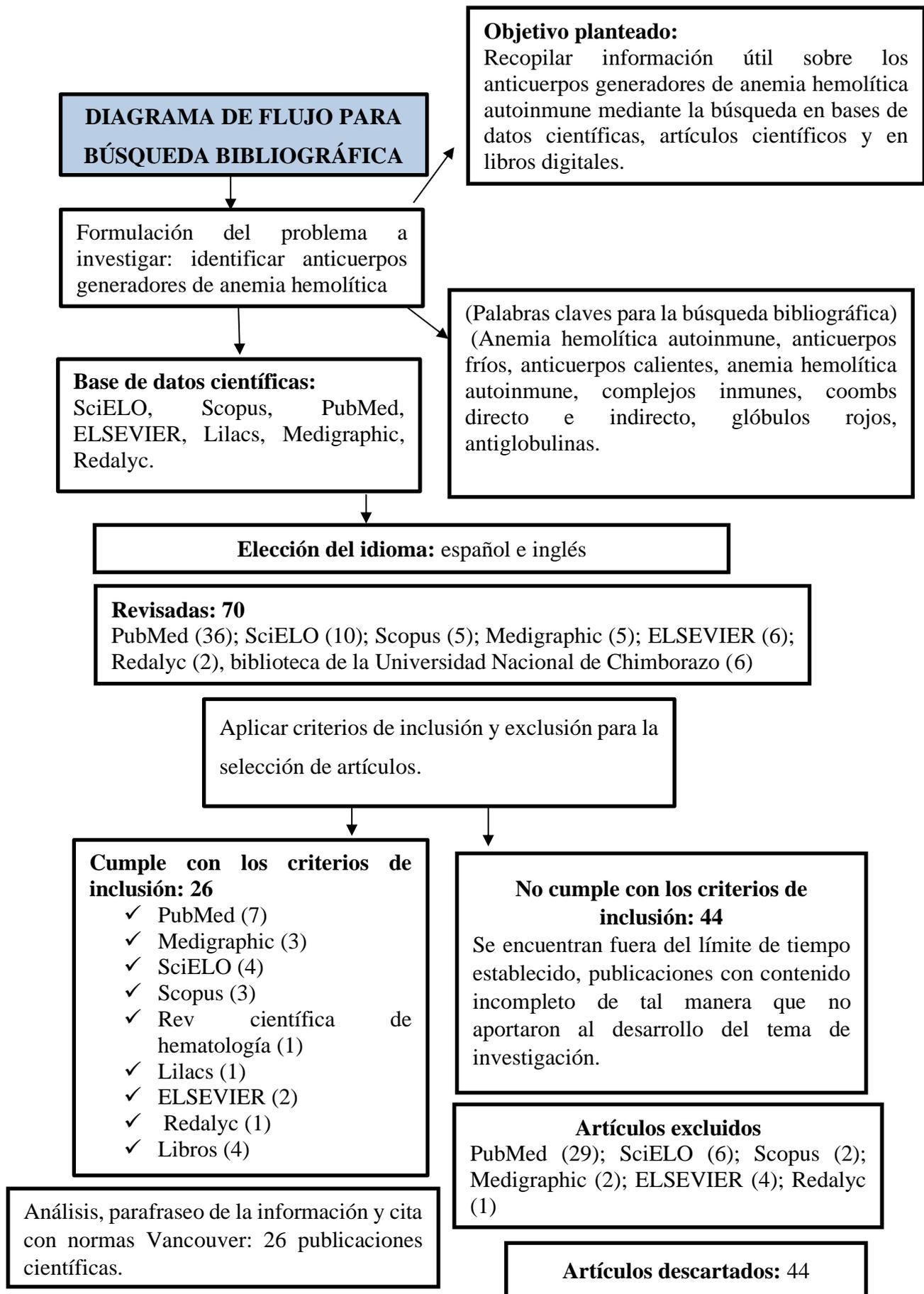
El presente trabajo es de metodología científica el cual implica criterios de búsqueda de información como lo fue en revistas, artículos científicos, base de datos (Medigraphic, SciELO, Scopus, PubMed, ELSEVIER, Redalyc), los mismos se encuentran en diferentes idiomas (español, inglés) y cumplen con los criterios de inclusión y exclusión; lo cual permitió obtener resultados teóricos para el tema nombrado.

### **Procesamiento estadístico**

Se realizó mediante el análisis de contenidos e interpretación de los resultados obtenidos en las búsquedas bibliográficas con la triangulación de información.

### **Consideraciones éticas**

Al trabajar con muestra de origen no biológico, no existen conflictos bioéticos, por lo que se cumplieron las normas éticas de la investigación científica y los resultados serán empleados con fines científicos y no maleficentes.



Los artículos seleccionados se observan en (anexo 3).

## **CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**

Con información fidedigna y veraz, respetando los criterios de inclusión y exclusión establecidos para la elaboración del presente proyecto, los resultados encontrados en la revisión bibliográfica referentes al tema de estudio fueron relacionados con la identificación de anticuerpos autoinmunes generadores de anemia hemolítica, actualizadas con una vigencia entre 5 y 10 años de ser publicadas y disponibles en diferentes bases de datos como: PubMed (7), Medigraphic (3), SciELO (4), Scopus (3), Rev. científica de hematología (1), Lilacs (1), ELSEVIER (2), Redalyc (1), Libros (4).

En función de los objetivos planteados y los distintos precedentes en los documentos seleccionados que aportan a la investigación, se muestra la caracterización de los artículos revisados, de la siguiente forma:

1. Detección de anemias hemolíticas autoinmunes tanto de cuerpos calientes como de anticuerpos fríos.
2. Diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune.

### **Detección de anticuerpos fríos y calientes que generan anemia hemolítica autoinmune.**

En la tabla 1 se puede observar los resultados obtenidos para la detección de anticuerpos que generan anemia hemolítica autoinmune.

**Tabla 1. Detección de anticuerpos fríos y calientes que generan anemia hemolítica autoinmune.**

Título	Autor	Tipo de estudio	Población	Resultados
Primera serie de casos reportada en Colombia de la enfermedad por aglutininas frías (EAF) primaria y secundaria. Experiencia de un centro de referencia en Medellín entre 2010 y 2017.	Atencia Carlos J, Quintero Catalina.	Estudio retrospectivo y descriptivo	23 casos	20 pacientes (86,9 %) cumplieron con la definición de caso por títulos de crioaglutininas $\geq 1:64$ dando como resultado presencia de AHAI por anticuerpos fríos. 3 pacientes (13.1 %) dieron positivo para AHAI por anticuerpos calientes.
Anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes y embarazo. Reporte de caso	Tarazono Bueno C, Triana Reyes C, Aragon Mendozay R, Altman Restrepo M.	Estudio retrospectivo y descriptivo	Paciente de 19 años.	Se confirmó por la existencia de anticuerpos calientes la cual sobreviene debido a la formación de autoanticuerpos de tipo inmunoglobulina de tipo IgG.

Anemias hemolíticas autoinmunes: estudio retrospectivo de 93 pacientes.	Gutiérrez, I; López, M; Morado, M; Arrizabalaga	Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico	93 pacientes	AHAI para anticuerpos calientes fue del 85% AHAI primario fue del 64%
Índice de prevalencia y factores de riesgo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune.	Samaniego Ayala Diana	Estudio descriptivo observacional de corte transversal	35 pacientes	Del total de la muestra estudiada (35 pacientes) el 71 % (25) correspondió al tipo de AHAI por anticuerpos calientes y 29 % (10) correspondió a AHAI por anticuerpos fríos.
Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos	Sánchez, N; Zubicaray, J; Sebastián, E; Gálvez, E; Sevilla,	Estudio descriptivo transversal	40 pacientes	La mayoría de los casos (76%) fueron AHAI producidas por anticuerpos calientes (IgG o IgA) y el 24% restante por anticuerpos fríos.
Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos	Gil, M; García, A; Arias, L; Romero, A; Cristo, V	Estudio descriptivo, retrospectivo y de cohorte	15 pacientes	La prueba de antiglobulina directa (PAD) resultó positiva para AHAI por anticuerpos calientes en 14 pacientes (93,3 %). 1 paciente (6.7) dio un resultado negativo para AHAI.

Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes	López, H; Peña, C; Gajardo, C; Valladares, X; Cabrera, M	Estudio retrospectivo	43 pacientes	Se detectaron anticuerpos calientes en 36 casos (84%) y anticuerpos fríos en siete (16 %).
Anemia Hemolítica autoinmune: un estudio retrospectivo de 18 pacientes adultos atendidos en un hospital de tercer nivel.	Campos, C; Lagrutta, M; Petrini, N; Adriani, S; Parodi, R; Greca, A	Estudio retrospectivo y descriptivo	18 pacientes	Se presentan Ac calientes (IgG o IgG + C3d) en nueve pacientes (50%); de estos, tres (16,7%) sólo tuvieron IgG, y en los seis restantes (33,3%) se observó el patrón IgG + C3d. Sólo un paciente (5,6%) presentó AHAI por Ac fríos.
Enfermedades asociadas a la Anemia Hemolítica Autoinmune y su prevalencia en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo Enero-noviembre 2017 Lima-Perú.	Mautino Allauca, J	Estudio retrospectivo y descriptivo	19 pacientes	Según el tipo de anticuerpo involucrado en este estudio, predominó los anticuerpos calientes con un 79% (n=15), seguido de los anticuerpos fríos con un 16% (n=3) y por último por anticuerpos mixtos con un 5%(n=1).

Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y drepanocitemia aparición tardía.	Céspedes, E, Aguirre, E, valón, O, Domínguez, E, y Wong, A	Estudio retrospectivo y descriptivo	Adolescente de 16 años	Causa principal de su padecimiento se debía a la AHAI por anticuerpos fríos.
Anemia hemolítica autoinmune mediada por IgG e IgA en una paciente con colitis ulcerativa	Barquero Rivera A, López Cano F	Estudio retrospectivo y descriptivo	Paciente de 25 años	Se observa que la paciente presenta anemia hemolítica por anticuerpos calientes debido a que presenta aglutinación a 37 grados centígrados de eritrocitos antigénicamente conocidos con el suero de la paciente.
Valoración y diagnóstico de anemia autoinmune de un paciente de 54 años.	Velasteguí, R	Estudio retrospectivo y descriptivo	Persona adulta de 54 años	El paciente presenta anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes debido a su prueba de Coombs Directo.
Anemias hemolíticas inmunes por anticuerpos calientes.	Ivonne Roxanna Chong-Delgado	Análisis de revisión narrativa.	Paciente femenina de 44 años.	En este caso, el Coombs directo resulto positivo para IgG 2+ y subespecífico 3+ confirmando el diagnóstico de AHAI por anticuerpos calientes.
Anemia hemolítica por aglutininas frías y cáncer de origen desconocido	Montes J, López González I, López A	Descriptivo	Paciente 81 años	Se pudo determinar que la paciente mediante la prueba de Coombs directo fue positiva para aglutininas frías que da como resultado AHAI por anticuerpos fríos.

En la tabla 1 se pueden observar los principales resultados de los diferentes artículos cuyo propósito fundamental fue conocer los anticuerpos que generan AHAI o mejor conocida como anemia hemolítica autoinmune, el autor Atencio y cols.<sup>20</sup>, señalan que se observan anticuerpos fríos en mayor magnitud asociados a diversas enfermedades como el lupus. En Colombia es la primera serie de casos que se presentan, cabe recalcar que todos los casos presentados dieron positivo en las diferentes pruebas realizadas en los pacientes que fueron objeto de estudio.

Tarazano y cols.<sup>21</sup> confirman que los Acs calientes se forman debido a una inmunoglobulina de tipo IgG, en este único caso de una paciente de 19 años embarazada. Mientras tanto los Gutiérrez et al.<sup>22</sup> muestran en su estudio de 93 pacientes que el 85% presentó anticuerpos calientes, como un estudio serológico de tipo IgG.

Algo que se debe tomar en cuenta es que a medida que avanzan los diferentes estudios, muchos investigadores en las diferentes bibliografías presentadas, tienden a acercarse a lo mismo, que tendría como objeto los análisis de sus puntos de vista, como por ejemplo Samaniego<sup>23</sup> que en su estudio de un total de 35 pacientes el 71% resultado positivo para Acs calientes, que da a entender una cierta prevalencia de estos, por la zona en la que se desarrollan los estudios a nivel del mar, como se ha presentado anteriormente.

A medida que se han ido analizando los distintos casos clínicos se ha logrado conocer qué las anemias hemolíticas autoinmunes pueden ser idiopáticas, este es el caso de los autores Gil M y cols.<sup>25</sup>, que señala en su estudio que las anemias hemolíticas por anticuerpos calientes se presentan a temperaturas mayores a 37 °C, por lo que en este caso se discrepa mucho de los artículos anteriores ya que se puede presentar en cualquier zona o clima del mundo, sin distinción de raza siendo un punto de vista a señalar.

También se observa esta mayor prevalencia en el sexo femenino en las AHAI. Se desconoce si este predominio se debe a la influencia de las hormonas sexuales o a otros factores asociados con el género. En este estudio, el 63 % de los casos estudiados eran mujeres. La principal limitación que encontramos en la realización de esta investigación fue que los registros médicos son insuficientes por que no cuentan con toda la información necesaria

para evaluar los resultados clínicos del manejo de este grupo de pacientes, sobre todo en el registro de los antecedentes patológicos de los pacientes.

La incidencia de la AHAI aumenta con la edad debido a su relación con las enfermedades linfoproliferativas. La asociación entre AHAI y la leucemia linfocítica crónica de tipo B (LLC-B) está bien documentada. Sánchez y cols.<sup>24</sup> señala que entre el 4 y 7 % de estos pacientes se detectan autoanticuerpos eritrocitarios. Dos de las AHAI estudiadas fueron secundarias a enfermedades linfoproliferativas.

Los autoanticuerpos IgG son los más frecuentemente asociados con la superficie de los eritrocitos de los enfermos con AHAI y se han demostrado hasta en el 90 % de estos. La presencia de IgG y C3 se ha observado entre el 24 y el 63 %; y el C3 como única inmunoproteína, en el 7 al 14 % de los pacientes estudiados en el artículo y caso clínico de los autores Ivonne R y Chong-D<sup>26</sup>.

Barquero Rivera y cols.<sup>27</sup> señalan una enfermedad más aparte de la AHAI, la cual es la colitis ulcerativa, enfermedad que se presenta en este paciente estudiado y que señala aglutinación a 37 grados centígrados de eritrocitos antigénicamente conocidos con el suero de la paciente, que coincide con los autores anteriores en la mayoría de los casos, debido a presencia de anticuerpos calientes.

Céspedes y cols.<sup>28</sup> encontraron Acs fríos en un paciente adolescente, caso considerado como particular debido a que no se presenta con regularidad, con presencia de anticuerpos fríos y además se llega al diagnóstico de drepanocitemia. Clínicamente se ha logrado observar este tipo de patologías en pacientes que presentan infecciones previas y en esta ocasión se describe una infección bacteriana como neumonía.

### **Diagnóstico de anticuerpos mediante pruebas de laboratorio que generan anemia hemolítica autoinmune**

En la tabla 2 se pueden apreciar los principales resultados de las pruebas de laboratorio más utilizadas en el diagnóstico de anemia hemolítica autoinmune.

**Tabla 2. Diagnóstico de la Anemia Hemolítica Autoinmune mediante pruebas de laboratorio**

<b>Título</b>	<b>Autor</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Población</b>	<b>Resultados</b>
Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento.	Maldonado, M, Toro, C.	Análisis comparativo	Revisión bibliográfica de casos acerca de anemia hemolítica de diversos pacientes.	PAD (Prueba de antiglobulina directa) PAI (Prueba de antiglobulina indirecta) LDH Biometría hemática Recuento de reticulocitos
Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico	Ortiz O.	Análisis descriptivo bibliográfico	Revisión artículos científicos.	Las pruebas de laboratorio utilizadas fueron la biometría hemática completa, recuento de reticulocitos y una prueba de Coombs directa.
Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa	Toro L, Jaramillo, L	Análisis bibliográfico	Pacientes con patologías hematológicas.	La prueba de antiglobulina directa monoespecífica en la detección de los complejos inmunes asociados a la enfermedad de la AHAI.

monoespecífica en el diagnóstico				
Diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas	Soler N, González M, Forrellat M	Descriptivo	Revisión de los principales casos de hematología y hemoterapia.	La prueba de antiglobulina directa (PAD) o mejor conocida como prueba de Coombs directo.
Reporte de un caso de Anemia Hemolítica Autoinmune en paciente con Enfermedad tipo Influenza.	Espínola J., Peña D., Yubero R., Martínez H., Guggiari P., Real R	Descriptivo	Varón de 23 años	En más del 95% de los pacientes con hemólisis inmune la prueba de Coombs directo fue la que se utilizó para su determinación.
Anemia hemolítica autoinmune en un niño con hepatitis de células gigantes.	Gómez J, Valverde Kathya	Descriptivo	Paciente masculino de 1 año	De igual forma, a los pacientes con daño hepático agudo de causa no determinada, se les debe realizar prueba de Coombs directo

Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune.	Hernández González J	Descriptivo	Revisión bibliográfica	El diagnóstico de laboratorio de la enfermedad depende de la identificación de autoanticuerpos adheridos a eritrocitos autólogos (TAD o Coombs directo) o libres en el suero (test de antiglobulina indirecto [TAI] o Coombs indirecto).
Caracterización Clínico Epidemiológico de los pacientes con Diagnóstico de Anemias Hemolíticas en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”	Gema Miguel Mercado M	Descriptivo de Corte transversal	140 pacientes con diagnóstico de Anemias Hemolíticas	El origen inmune de una anemia hemolítica se pone de manifiesto mediante la demostración de anticuerpos y/o complemento en la membrana de los hematíes mediante la prueba de Coombs directo.

<p>“Características clínicas y laboratoriales en pacientes con anemia hemolítica autoinmune idiopática y la asociada a otra enfermedad en el Hospital Nacional arzobispo Loayza”</p>	<p>Suzzet A, Mejía Azañero G</p>	<p>La investigación fue de tipo descriptivo correlacional, retrospectivo</p>	<p>Pacientes con diagnóstico definitivo de AHAI, hospitalizados en los Servicios de Medicina del Hospital Nacional Arzobispo Loayza, durante enero de 2014-diciembre de 2018.</p>	<p>La prueba de aglutinación directa, o la prueba de Coombs directa (PAD), fue positiva en casi de los 95 casos de AHAI debido a anticuerpos calientes.</p>
<p>Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento.</p>	<p>Espinosa N, Saltos M, López N, Monserrate A.</p>	<p>Descriptivo</p>	<p>Artículo de revisión</p>	<p>Coombs directo LDH Frotis sanguíneo Observar los valores de reticulocitos</p>

<p>Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes secundaria hipertiroidismo.</p>	<p>Rojas González Pérez Guerrero Jaramillo Jaramillo M</p>	<p>W, A, C, A, G,</p>	<p>Descriptivo</p>	<p>Paciente masculino</p> <p>Biometría hemática LDH Recuento de reticulocitos</p>
<p>Anemia hemolítica autoinmunitaria asociada a quiste benigno de ovario.</p>	<p>Millet A, Gomis C, Evangelio B</p>	<p>Descriptivo</p>	<p>Paciente 24 años</p>	<p>El hemograma puso en evidencia una anemia severa regenerativa con signos de hemólisis intravascular, aumento de las lipoproteínas de baja densidad, sin alteración de la serie blanca ni de las plaquetas. las pruebas de Coombs directa e indirecta fueron positivas.</p>

La tabla 2 muestra los principales resultados de los artículos revisados sobre las pruebas de laboratorio que se utilizan en la detección de AHAI, un tema que dependerá en gran medida de la zona geográfica en que se desarrollen las pruebas para su diagnóstico, además se debe tomar en cuenta la complejidad del hospital al cual acude la persona ya que depende de esto para seguir el protocolo de las distintas pruebas a realizarse. Esto con el fin de lograr una detección a tiempo y precisa de la patología, pero se debe tener en cuenta la sintomatología que presenta el paciente.

La prueba de laboratorio más utilizada es el Coombs directo, ya que es una prueba inmunohematológica en que se logra detectar la presencia de los anticuerpos relacionados a la AHAI, además Ortiz<sup>34</sup> señala que existen pruebas complementarias como la biometría hemática y el recuento de reticulocitos para una determinación mucho más exacta.

Algunos autores señalan que la prueba de Coombs directo es fundamental en el diagnóstico este es el caso de Maldonado y cols.<sup>35</sup> que en su documento señalan la prueba de la antiglobulina como un método preciso de identificación de anticuerpos adheridos a la membrana del eritrocito. Toro y cols.<sup>36</sup> agregan además que el PAD (prueba de antiglobulina directa) es la manera más precisa de llegar al diagnóstico definitivo de AHAI ya que detecta a los complejos autoinmunes asociados a la enfermedad.

Al igual que los dos autores anteriores que indican que la prueba de antiglobulina directa es fundamental en el diagnóstico, Soler y cols.<sup>37</sup> indican que el PAD es la piedra angular en la detección de la AHAI, es esencial previamente el análisis de la sintomatología clínica, concluyendo firmemente en que dicha prueba constituye el argumento diagnóstico principal para determinar este tipo de anemia para así constituir una base en cuanto a una prueba confiable de laboratorio.

El autor Hernández<sup>38</sup>, señala por primera vez al Coombs indirecto como una prueba precisa en el diagnóstico debido a que se encuentran eritrocitos autólogos libres en suero, pero que de igual manera como Soler y Toro<sup>36,37</sup> también destacan a la prueba de Coombs directa como importante en el momento del diagnóstico, ya que como pruebas de laboratorio forman

parte fundamental para la interpretación de una serie de resultados que se manejarán y llevarán a la precisa identificación de la AHAI.

Gema Miguel y cols.<sup>39</sup> profundizan de manera más enfática la síntesis del desarrollo del Coombs directo mediante su estudio de 140 pacientes en el cual se explica que los anticuerpos se ponen de manifiesto en la membrana del eritrocito y debido a ello se logra detectar de forma adecuada en el Coombs directo, debido a esto Suzzer y cols.<sup>40</sup> señalan que el Coombs directo se pone de manifiesto satisfactoriamente logrando el objetivo del estudio de modo efectivo en 95 pacientes, dando resultados positivos para AHAI, recalando que fueron encontrados anticuerpos calientes.

Espinosa y cols.<sup>41</sup> introducen una serie de pruebas confirmatorias como es la de lactato o conocida como LDH, la cual se encargara de medir el daño que esté causando la anemia en los tejidos, es una prueba enzimática, además de esto se especifica realizar un frotis sanguíneo, se analiza de gran manera la visualización de reticulocitos para así determinar específicamente una AHAI, los autores anteriores se centran básicamente en el Coombs directo pero Espinosa abarca pruebas de laboratorio que ayudan al diagnóstico y confirmarían la enfermedad.

Sin embargo, luego de haber analizado que el Coombs directo es fundamental en el análisis y diagnóstico de la AHAI, Rojas y cols.<sup>42</sup> señalan que el hemograma constituye un eje fundamental en el laboratorio, dando como datos principales los valores de hemoglobina y hematocrito y destacando de sobremanera como lo hizo el autor Espinosa<sup>41</sup>, que el LDH tiene mucha relevancia en el análisis para la detección de la enfermedad debido a la presencia de isoenzimas en diferentes tejidos del cuerpo incluidos los glóbulos rojos, fuente primaria de estudio en estos casos.

Por ultimo Rojas et al.<sup>43</sup> y Millet y cols.<sup>44</sup> destacan el hemograma y las pruebas de Coombs tanto directo como indirecto en el diagnóstico de laboratorio, puesto que en el estudio de un paciente de 24 años se inició con un hemograma que presentaban valores bajos de hemoglobina y hematocrito y de una posible hemólisis intravascular, además de reticulocitos bajos, debido a ello y de forma complementaria, se realizó una prueba de Coombs directo,

tomándolo secundariamente, para este autor no fue primordial la prueba de Coombs, algo que discrepa de manera radical en comparación con los autores anteriores que menciona de manera directa las pruebas de Coombs tanto directo como indirecto, aunque por añadidura Millet y cols.<sup>44</sup> lo describen pero no lo resaltan como una prueba fundamental.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES

Se concluye en este trabajo de revisión bibliográfica que:

- La anemia hemolítica autoinmune es una enfermedad que requiere de un diagnóstico preciso y a tiempo, debido a que puede presentar síntomas graves en el paciente, que, aunque no tenga una alta tasa de mortalidad puede constituir un peligro para el bienestar de su salud.
- Las AHAI se generan por anticuerpos fríos y calientes, cada uno de estos Acs se presentan a distintas temperaturas, siendo los Acs calientes los más frecuentes ya que se presentan a partir de 37° centígrados.
- Las mujeres son las que tienden a desarrollar este tipo de AHAI en la mayoría de los casos estudiados, en cada uno de los artículos se pudo considerar que la edad de estas mujeres comprendía desde los 25 años en adelante, poniendo en exposición a mujeres jóvenes.
- La prueba de Coombs a medida que pasan los años sigue siendo la de mayor utilidad en el laboratorio debido a su alta precisión para un diagnóstico eficaz, sin descuidar que el hemograma y las pruebas que se pueden adjuntar de manera conjunta como el LDH y el recuento de reticulocitos, ayudan a confirmar la situación clínica del paciente.
- Es de suma importancia conocer las enfermedades que pueda padecer el paciente, esto puede repercutir en el diagnóstico, ya que el Lupus Eritematoso Sistémico, puede ocasionar AHAI y ser una causa de esta patología, en consecuencia, dichas afecciones, pueden interferir y ocasionar problemas al momento de realizar pruebas de laboratorio ya que se pueden dar resultados que no sean correctos.
- No se ha reportado que la AHAI llegue a ser mortal, debido a que se presentan síntomas de manera rápida y esto ayuda a un diagnóstico rápido.
- En la anemia hemolítica por anticuerpos calientes, la IgG casi siempre está presente y también puede hallarse C3 (C3b y C3d). En la enfermedad de Acs fríos, C3 está presente mientras que la IgG generalmente está ausente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Guía de Práctica Clínica, Diagnóstico y tratamiento de la Anemia Hemolítica Autoinmune, México: Instituto Mexicano del Seguro Social, 2011. Available from: <http://www.imss.gob.mx/profesionales/guiasclinicas/Pages/guias.aspx>
2. Lambert JF, Nydegger UE. Geoeidemiology of autoimmune hemolytic anemia. *Autoimmun Rev.* 2010 Mar; 9(5): A350-4.
3. Mejía, Malva H. Anemias Hemolíticas Autoinmunes. *Rev Méd. Instituto Mexicano del Seguro Social*, 16 de agosto de 2015.
4. Barcellini W. Estrategias de tratamientos actuales en trastornos hemolítico-autoinmunitarios. *Experto Rev Hematol.* 2015; 8 (5): 681-91.
5. Romero H, Caraballo A. Hematología práctica. Editorial Consejo de Publicaciones Universidad de Los Andes. 2<sup>da</sup> Ed. 2019.
6. Jesús, Fermín S, Sánchez-Guijo M. Hematología: Manual básico razonado. ELSEVIER. 2020 Aug; 12(11).
7. Lechner K, Jager U. Cómo trato las anemias hemolíticas autoinmunes en adultos. *Sangre.* 2018 jun; 12(10).
8. Gonzalez G, Llobet A, García E, Pérez E, Sanz N. Anemia hemolítica autoinmune por crioaglutininas secundaria a una infección por *Mycoplasma pneumoniae* en un paciente con drepanocitosis. *Acta Pediátrica Española.* 2019 jul; 148(150).
9. Rattarittamrong E, Eiamprapai, Tantiworawit. Clinical characteristics and long-term outcomes of warm-type autoimmune hemolytic anemia. *Hematology.* 2017 Mar; 21(21).
10. *Pediatría Integral.* *Pediatría Integral.* [Online].; 2020 [citado 2021 06 10. Available from: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05\\_WEB.pdf#page=30](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/07/Pediatria-Integral-XX-05_WEB.pdf#page=30).
11. Bain B. *A Practical Guide.* Hoboken: John Wiley & Sons. Incorporated. 2015 febrero; 10(08).
12. Alvear J. Temas selectos en la Inmunología actual. *Inmuloogia.* 2018 febrero; 10(03).

13. Yalile J. Procedimientos para la detección e identificación de anticuerpos eritrocitarios. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*. 2015 junio; 02(01).
14. Linares J. *Inmunoematología básica aplicada a Bancos de Sangre Caracas: Litotec.*; 2019.
15. Barbolla L, Contreras. *PRUEBAS PRETRANSFUSIONALES: México: ADVENTURE*; 2018
16. García A. *Fundamentos de genética e Inmunología*. Bogotá: Medicina & Laboratorio.; 2019.
17. Ministerio de Salud. *Transfusión de sangre y sus componentes Ecuador: Guía de Práctica Clínica.*; 2018.
18. Aristazábal J, Domingo. *Transfusiones en pacientes con pruebas de compatibilidad positivas y en aquellos con anemia hemolítica autoinmune Colombia: S.A.*; 2018.
19. Atencia, Carlos José y Quintero, Catalina. Primera serie de casos reportada en Colombia de la enfermedad por aglutininas frías primaria y secundaria. Experiencia de un centro de referencia en Medellín entre 2010 y 2017. *Iatreia* [online]. 2020, vol.33, n.2, pp.123-132. ISSN 0121-0793. <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.40>.
20. Tarazona-Bueno RE, Triana-Reyes CA, Aragón-Mendoza RL, Altman-Restrepo M. Anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes y embarazo. Reporte de caso. *Ginecol Obstet Mex* 2022; 90 (1): 84-89.
21. Gutiérrez Jomarrón I, López Rubio M, Morado Arias M, Arrizabalaga B, de la Iglesia S, Beneitez D, Sáez MI, Cervera A, Recasens V, Herrera A, Villegas AM. Anemias hemolíticas autoinmunes: estudio retrospectivo de 93 pacientes. *Medicina Clínica* [Internet]. Mayo de 2020 [consultado el 15 de julio de 2022];154(9):331-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.06.024>
22. Samaniego Ayala DP Tesis [Internet]. 2015 [citado el 15 de Julio de 2022]. Recuperado a partir de: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/10947>
23. Sánchez N, Zubicaray J, Sebastián E, Gálvez E, Sevilla J. Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos. *Anales de Pediatría* [Internet]. Septiembre de 2020 [consultado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.07.012>

24. Gil AM, García MA, Arias GL, et al. Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter.* 2015;31(4):426-433.
25. López-Vidal H, Peña C, Gajardo C, Valladares X, Cabrera C ME. Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes. *Revista médica de Chile [Internet].* Julio de 2019 [consultado el 15 de julio de 2022];147(7):836-41. Disponible en: <https://doi.org/10.4067/s0034-98872019000700836>
26. Campos C, Lagrutta M, Petrini N y col. Anemia hemolítica autoinmune: un estudio retrospectivo de 18 pacientes adultos atendidos en un hospital de tercer nivel. *Rev Arg Med* 2016;4(11):133143
27. Mautino Allauca J. Enfermedades asociadas a la Anemia Hemolítica Autoinmune y su prevalencia en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo Enero-noviembre 2017 Lima-Perú. Repositorio tesis digitales. 2018.
28. Céspedes Floirián Enrique, Juy Aguirre Elisa, Valón Rodríguez Onel, Duverger Domínguez Ernesto, Rubal Wong Alina. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y drepanocitemia de aparición tardía. *MEDISAN [Internet].* 2016 [citado 2022 Jul 15] ; 14( 9 ). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S102930192010000900017&lng=p](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S102930192010000900017&lng=p).
29. Rivera Barquero Á, Cano López F. Anemia hemolítica autoinmune mediada por IgG e IgA en un paciente con colitis ulcerativa. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica [Internet].* 15 de junio de 2015 [consultado el 15 de julio de 2022];8(2). Disponible en: <https://doi.org/10.15517/rmu.v8i2.19622>
30. Velastegui Martillo RM. Valoración y diagnóstico de anemia autoinmune de una paciente de 54 años. *ELSEIVER.* 2018.
31. Chong Delgado I, Farias Macias O, San Lucas Quimis A, Suarez R. *Dialnet [Internet].* Anemias hemolíticas inmunes por anticuerpos calientes; [consultado el 15 de julio de 2022]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8094504>
32. Velasco Montes J, Oriñuela González I, Sanjuan López AZ, Ortiz de Zárate Ibarra Z. Anemia hemolítica por aglutininas frías y cáncer de origen desconocido. *Revista Española de Geriatria y Gerontología [Internet].* Mayo de 2018 [consultado el 15 de julio de 2022];45(3):172-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.regg.2009.12.002>

- 33.** Maldonado Rojas MA, Toro Opazo C. Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento. RH [Internet]. 30 de abril de 2020 [citado 15 de julio de 2022];24(1):70-8. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/217>
- 34.** Ortiz-Guevara JR, Méndez-Torres M, García-Hernández LP, et al. Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico. Rev Hematol Mex. 2017;18(4):168-176.
- 35.** TORO ESPINOSA LA, JARAMILLO ARBELAEZ PE. Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico. RH [Internet]. 2 de septiembre de 2020 [citado 15 de julio de 2022];24(2):55-64. Disponible en: <https://revistahematologia.com.ar/index.php/Revista/article/view/246>
- 36.** Soler Noda Gilberto, González Guldreiz Mirta, Forrellat Barrios Mariela. Diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas. Rev cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet]. 2020 Dic [citado 2022 Jul 15] ; 36( 4 ): e1097. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892020000400003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892020000400003&lng=es). Epub 01-Dic-2020.
- 37.** Espínola J, Peña D, Yubero R, Martínez H, Guggiari P, Real R. Reporte de un Caso de Anemia Hemolítica Autoinmune en Paciente con Enfermedad Tipo Influenza. Rev. Nac. (Itauguá) [Internet]. diciembre de 2019 [citado el 15 de julio de 2022]; 1(2): 53-53. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S207281742009000200010&lng=en](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S207281742009000200010&lng=en).
- 38.** Gómez Jessica, Valverde Kathia. Anemia hemolítica autoinmune en un niño con hepatitis de células gigantes. Acta méd. Costarricense [Internet]. diciembre de 2017 [citado el 15 de julio de 2022]; 54(4): 269-271. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000160022012000400011&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022012000400011&lng=en).
- 39.** Hernández González Jorge Luis, Fortún Prieto Adalberto, Campo Díaz Mirta Caridad. Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2019 Oct [citado 2022 Jul 15] ; Disponible

en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942019000500745&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000500745&lng=es). Epub 01-Sep-2019.

**40.** Gema Miguel Marengo Mercado. Caracterización Clínico Epidemiológico de los pacientes con Diagnóstico de Anemias Hemolíticas en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera “La Mascota”. ; 2015.

**41.** Ana Suzzet Geovana Mejía Azañero. “Características clínicas y laboratoriales en pacientes con anemia hemolítica autoinmune idiopática y la asociada a otra enfermedad en el Hospital Nacional Aezobispo Loayza”. ; 2018.

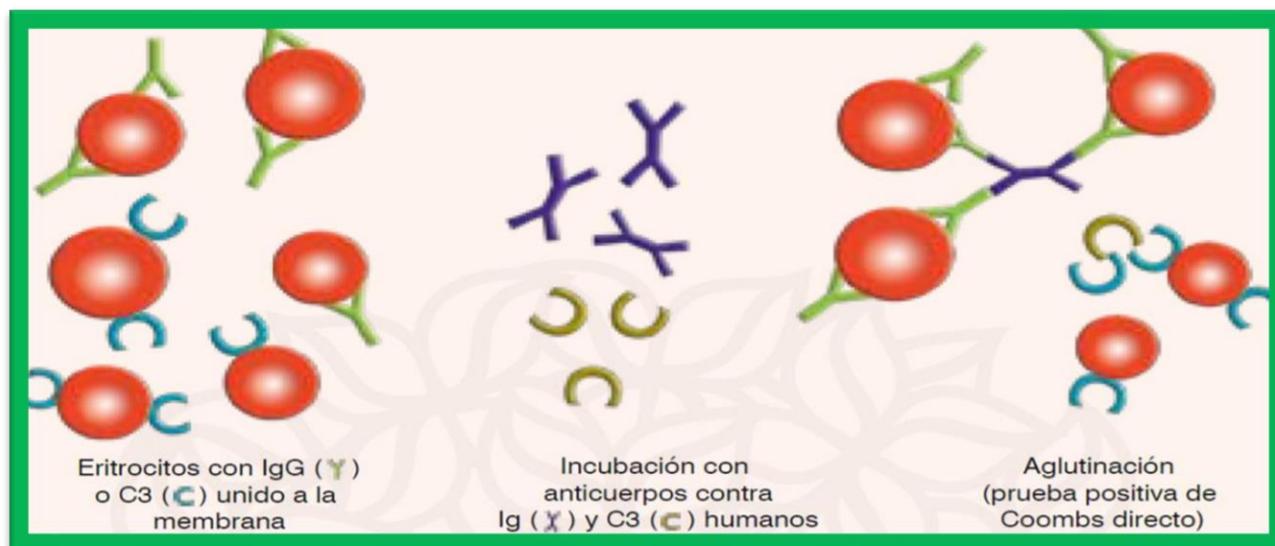
**42.** Espinosa Sánchez NR, Carrera Saltos MK, López Contreras NC, Monserrate León AV. Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento. RECIMUNDO [Internet]. 6abr.2019 [citado 15jul.2022];3(2):52-7. Available from: <https://www.recimundo.com/index.php/es/article/view/435>

**43.** Rojas W, González A, Pérez C, Guerrero AP, Jaramillo G, Jaramillo MA. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes secundaria a hipertiroidismo. Revisión de la literatura. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía [Internet]. 13 de julio de 2018 [consultado el 15 de julio de 2022];27(2). Disponible en: <https://doi.org/10.31260/repertmedcir.v27.n2.2018.183>

**44.** Millet A, Gomis C, Evangelio B. Anemia hemolítica autoinmunitaria asociada a quiste benigno de ovario. Progresos de Obstetricia y Ginecología [Internet]. Marzo de 2015 [consultado el 15 de julio de 2022];52(3):184-8. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0304-5013\(09\)70622-3](https://doi.org/10.1016/s0304-5013(09)70622-3)

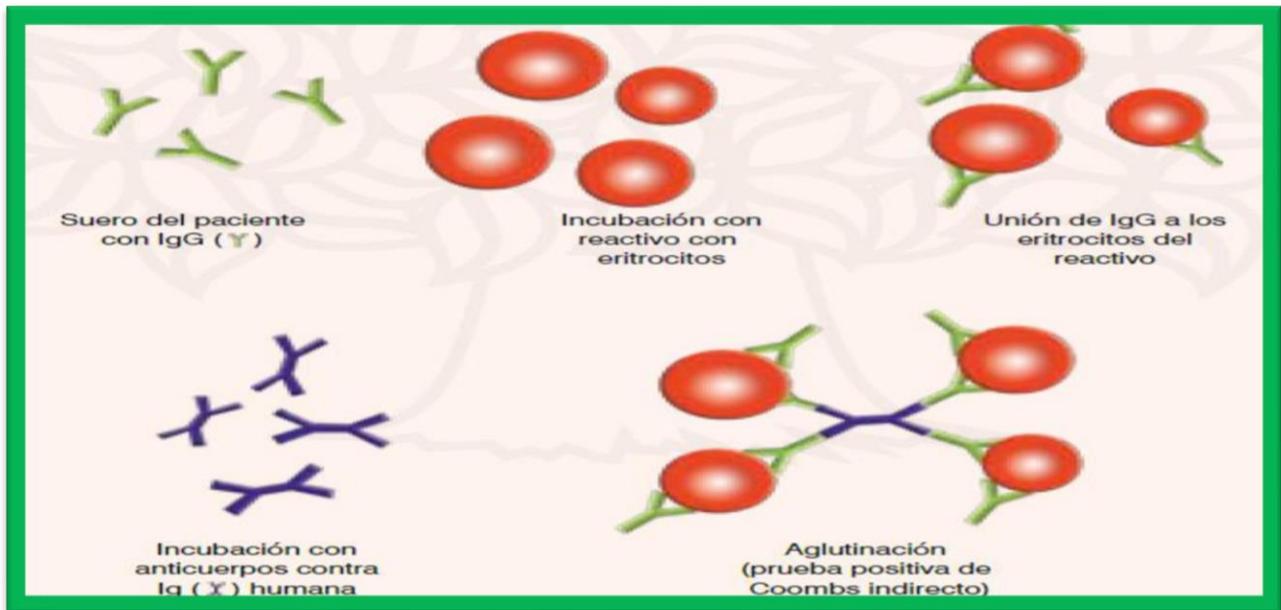
# **ANEXOS**

**Anexo 1. Esquema de la prueba de Coombs directo.**



Fuente: García A. Fundamentos de genética e Inmunología. Bogotá: Medicina & Laboratorio.; 2019

**Anexo 1. Esquema de la prueba de Coombs indirecto.**



Fuente: García A. Fundamentos de genética e Inmunología. Bogotá: Medicina & Laboratorio.; 2019

**Anexo 3: artículos seleccionados**

No.	Año	Base de Datos	Autor	Título en inglés, portugués	Título en español
1	2022	Scielo	Tarazono Bueno C, Triana Reyes C, Aragona Mendoza R, Altman Restrepo M.	Inglés: Warm autoimmune antibody autoimmune hemolytic anemia and pregnancy. Case report.	Anemia hemolítica autoinmunitaria de anticuerpos calientes y embarazo. Reporte de caso.
2	2020	Scielo	Atencia Carlos J, Quintero Catalina.	Inglés: First case series reported in Colombia of primary and secondary cold agglutinin disease (EAF). Experience from a referral center in Medellín between 2010 and 2017.	Primera serie de casos reportada en Colombia de la enfermedad por aglutininas frías (EAF) primaria y secundaria. Experiencia de un centro de referencia en Medellín entre 2010 y 2017.
3	2020	Scielo	Gutiérrez, I; López, M; Morado, M; Arrizabalaga.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemias: a retrospective study of 93 patients.	Anemias hemolíticas autoinmunes: estudio retrospectivo de 93 pacientes.
4	2020	Scielo	Sánchez, N; Zubicaray, J; Sebastián, E; Gálvez, E;	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia: review of cases.	Anemia hemolítica autoinmune: revisión de casos.

			Sevilla.		
5	2020	PubMed	Maldonado, M, Toro, C.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemias, diagnostic and treatment.	Anemias hemolíticas autoinmunes, diagnóstico y tratamiento.
6	2020	PubMed	Toro C, Jaramillo, L.	Inglés: Characterization of autoimmune hemolytic anemia and usefulness of the monospecific direct antiglobulin test in diagnostics.	Caracterización de la anemia hemolítica autoinmune y utilidad de la prueba de antiglobulina directa monoespecífica en el diagnóstico.
7	2020	PubMed	Soler N, Gonzalez M, Forrellat M.	Inglés: Differential diagnosis of hemolytic anemia.	Diagnóstico diferencial de las anemias hemolíticas.
8	2019	PubMed	López, H; Peña, C; Gajardo, C; Valladares, X; Cabrera, M.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia in Chile: a retrospective analysis of 43 patients.	Anemia hemolítica autoinmune en Chile: un análisis retrospectivo de 43 pacientes.
9	2019	PubMed	Espínola J, Peña D, Yubero R., Martínez H., Guggiari P., Real R.	Inglés: Report of a Case of Autoimmune Hemolytic Anemia in a Patient with Influenza Type Disease.	Reporte de un Caso de Anemia Hemolítica Autoinmune en Paciente con Enfermedad Tipo Influenza.
10	2019	PubMed	Hernández González J.	Inglés: Pathophysiological basis for the diagnosis of autoimmune hemolytic anemia.	Fundamentos fisiopatológicos para el diagnóstico de la anemia hemolítica autoinmune.

11	2019	Revista científica de hematología	Espinosa N, Saltos M, López N, Monserrate A.	Inglés: Immune hemolytic anemia: diagnosis and treatment.	Anemia hemolítica inmune: diagnóstico y tratamiento.
12	2018	ELSEVIER	Mautino Allauca, J.	Inglés: Diseases associated with Autoimmune Hemolytic Anemia and its prevalence in patients attended at Hospital Nacional Dos de Mayo January-November 2017 Lima-Peru.	Enfermedades asociadas a la Anemia Hemolítica Autoinmune y su prevalencia en pacientes atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo Enero-noviembre 2017 Lima-Perú.
13	2018	Lilacs	Velasteguí, R.	Inglés: Assessment and diagnosis of autoimmune anemia in a 54-year-old patient.	Valoración y diagnóstico de anemia autoinmune de un paciente de 54 años.
14	2018	Redalyc	Ivonne Roxanna Chong-Delgado.	Inglés: Immune hemolytic anemias by warm antibodies.	Anemias hemolíticas inmunes por anticuerpos calientes.
15	2018	Scielo	Montes J, Gonzalez I, Lopez A.	Inglés: Hemolytic anemia due to cold agglutinins and cancer of unknown origin.	Anemia hemolítica por aglutininas frías y cancer de origen desconocido.

16	2018	PubMed	Suzzet A, Mejía Azañero G.	Inglés: Clinical and laboratory features in patients with autoimmune hemolytic anemia associated with another disease in Hospital National Arzobispo Loayza.	Características clínicas y laboratoriales en pacientes con anemia hemolítica autoinmune idiopática y la asociada a otra enfermedad en el Hospital Nacional Arzobispo Loayza.
17	2018	ELSEVIER	Rojas W, González A, Pérez C, Guerrero A, Jaramillo G, Jaramillo M.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia due to warm antibodies secondary to hyperthyroidism.	Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos calientes secundaria a hipertiroidismo.
18	2017	Scielo	Ortiz O.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia. A diagnostic and therapeutic challenge.	Anemia hemolítica autoinmunitaria. Un reto diagnóstico y terapéutico.
19	2017	PubMed	Gómez J, Valverde K.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia in a child with giant cell hepatitis with giant cell hepatitis.	Anemia hemolítica autoinmune en un niño con hepatitis de células gigantes.
20	2016	Medigraphic	Campos, C; Lagrutta, M; Petrini, N; Adriani, S; Parodi, R; Greca, A.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 18 adult patients seen at a tertiary hospital.	Anemia Hemolítica autoinmune: un estudio retrospectivo de 18 pacientes adultos atendidos en un hospital de tercer nivel.

21	2016	Medigraphic	Céspedes, E, Aguirre, E, Valón, O, Domínguez, E, Wong, A.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia due to cold antibodies and late onset sickle cell disease.	Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y drepanocitemia de aparición tardía.
22	2015	Medigraphic	Samaniego Ayala Diana	Inglés: Prevalence rate and risk factors in patients with autoimmune hemolytic anemia.	Índice de prevalencia y factores de riesgo en pacientes con anemia hemolítica autoinmune.
23	2015	Scopus	Gil, M; García, A; Arias, L; Romero, A; Cristo, V.	Inglés: Clinical and laboratory characterization of autoimmune hemolytic anemia: a retrospective study of 15 cases.	Caracterización clínica y de laboratorio de la anemia hemolítica autoinmune: estudio retrospectivo de 15 casos.
24	2015	Scopus	Barquero Rivera A, López Cano F.	Inglés: IgG- and IgA-mediated autoimmune hemolytic anemia in a patient with ulcerative colitis.	Anemia hemolítica autoinmune mediada por IgG e IgA en una paciente con colitis ulcerativa.
25	2015	Scopus	Gema Miguel, Mercado M.	Inglés: Clinical Epidemiological Characterization of patients with a Diagnosis of Hemolytic Anemias in the Hematology Service of the Children's Hospital Manuel de Jesús Rivera "La Mascota".	Caracterización Clínico Epidemiológico de los pacientes con Diagnóstico de Anemias Hemolíticas en el Servicio de Hematología del Hospital Infantil Manuel de Jesús Rivera "La Mascota"

26	2015	Lilacs	Millet A, Gomis C, Evangelio B.	Inglés: Autoimmune hemolytic anemia associated with benign ovarian cyst.	Anemia hemolítica autoinmunitaria asociada a quiste benigno de ovario.
----	------	--------	---------------------------------	--	--