



## PRESENTACIÓN DE CASO

### Anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa

#### Autoimmune hemolytic anemia with negative Coombs test

Juan Manuel Acosta Pilotos<sup>1</sup>, César Valdés Sojo<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Pediatría y Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.

[acostapiloto67@infomed.sld.cu](mailto:acostapiloto67@infomed.sld.cu)

<sup>2</sup> Médico. Especialista de Primer Grado en Hematología. Instructor. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba.

[cvsojo@infomed.sld.cu](mailto:cvsojo@infomed.sld.cu)

**Recibido:** 06 de marzo de 2017

**Aprobado:** 23 de junio de 2017

### RESUMEN

**Introducción:** la anemia hemolítica autoinmune es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia, producida por anticuerpos contra los propios eritrocitos del paciente que conduce a su destrucción.

**Presentación del caso:** paciente femenina, de 12 años de edad. Acude al cuerpo de guardia por presentar falta de aire y cefalea. Refirió orinas colúricas, heces coloreadas de una semana de evolución y 2 días antes comenzó con cefalea intensa, fiebre, vómitos, pérdida del apetito y marcado decaimiento. Se ingresa por sospecha de leptospirosis. Hemoglobina: 50 g/l, Hto: 015 l/l. Conteo de reticulocitos:  $16 \times 10^{-3}$ /l. Bilirrubina total: 63 mmol/l, Bilirrubina directa: 12 mmol/l, Bilirrubina Indirecta: 51 mmol/l, Coombs directo: negativo. Test rápido leptospira: Negativo. Al tercer día: Hemoglobina: 50 g/l, Hematocrito: 015 l/l. Eritrosedimentación: 100 mm/h. Conteo de reticulocitos:  $5 \times 10^{-3}$ . Se transfunde, hidrata y se impone tratamiento antibiótico, se emplea intacglobin y Prednisona. Al séptimo día: Coombs directo: positivo a IgG con actividad a 37 °C. Se mantiene tratamiento: Al día 21 Hemoglobina: 85 g/l, Hematocrito: 0.25 l/l, Conteo reticulocitos:  $200 \times 10^{-3}$ .

**Conclusión:** Diagnóstico definitivo sepsis y anemia hemolítica autoinmune. La paciente presentada constituye un caso interesante al mostrar en el inicio prueba de Coombs negativa que posteriormente al imponer el

tratamiento adecuado y disminuir la lisis de células eritroides, resultó positiva y permitió su diagnóstico de certeza lo cual contribuyó a la buena evolución final de la paciente.

**DeSC:** ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOINMUNE, PRUEBA DE COOMBS, SEPSIS

---

## ABSTRACT

**Introduction:** autoimmune hemolytic anemia is a type of low-grade acquired hemolytic anemia, produced by antibodies against the patient's own erythrocytes leading to their destruction.

**Case report:** a 12 year-old female patient arrived in the emergency room for shortness of breath and headache. She noticed colored urine and stools from a week of evolution and 2 days earlier began with severe headache, fever, vomiting, loss of appetite and marked weakness. She was hospitalized due to suspected leptospirosis. Hemoglobin: 50 g/L, Hto: 0.15 L / L. Reticulocyte count:  $16 \times 10^{-3}$  / L. Total bilirubin: 63 mmol / L, direct bilirubin: 12 mmol / L, Indirect bilirubin: 51 mmol / L, Coombs direct: negative. Leptospira rapid test: Negative. On the third day: Hemoglobin: 50 g/L, Hematocrit: 0.15 L / L. Erythrocytes: 100 mm / h. Reticulocyte count:  $5 \times 10^{-3}$ . She was transfused, hydrated and underwent antibiotic treatment, employs intraglobin and prednisone. On the seventh day: Coombs direct: IgG positive with activity at 37 ° C. Treatment continued: at day 21 Hemoglobin: 85 g / L, Hematocrit: 0.25 L / L, Reticulocyte count:  $200 \times 10^{-3}$ .

**Conclusion:** sepsis and autoimmune hemolytic anemia was the definitive diagnosis. The case of this patient constitutes an interesting case to show in the beginning negative test of Coombs that later when imposing the appropriate treatment and diminishing the lysis of erythroid cells, was positive and allowed the diagnosis of certainty which contributed to the good final evolution of the patient.

**DeSC:** ANEMIA, HEMOLYTIC, AUTOIMMUNE; COOMBS TEST; SEPSIS

---

## INTRODUCCIÓN

El término hemólisis describe cualquier situación en la que la vida del eritrocito es menor a 120 días. Sin embargo, la anemia sólo se desarrolla si la respuesta compensadora de la médula ósea resulta insuficiente.<sup>1</sup> Con una compensación óptima de la médula, la hemivida de los hematíes puede teóricamente, disminuir de 120 días a tan poco como 15 a 20 días sin que aparezcan síntomas de anemia, esto se conoce como enfermedad hemolítica compensada. El término anemia hemolítica se aplicará, entonces, cuando se haya superado la capacidad regenerativa de la médula.<sup>2</sup>

La anemia hemolítica autoinmune (AHAI) es un tipo de anemia hemolítica adquirida de baja incidencia (1/25 000 - 1/ 80 000 casos/año), producida por anticuerpos que reaccionan con los propios eritrocitos del paciente, lo que conduce a su destrucción.<sup>3</sup>

Desde el punto de vista causal se clasifican en: AHAI por anticuerpos calientes, primaria o idiopática de curso crónico más frecuente en el adulto, secundaria a trastornos linfoproliferativos, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias y colitis ulcerativa; AHAI por anticuerpos fríos, idiopática, secundaria a procesos infecciosos (virales, micoplasma, espiroquetas), otras como la hemoglobinuria paroxística y la anemia de Donald-Landsteiner; y hemólisis inducida por drogas.<sup>2</sup>

Para que hablar de anemia hemolítica autoinmune se requiere tanto de la presencia de anticuerpos anormales (auto anticuerpos), demostrables a través de la Prueba de antiglobulina directa (PAD) o Prueba de Coombs directa positiva, así

como del consumo de eritrocitos producto de la actividad de éstos.

Se presenta el caso de una paciente con diagnóstico de AHAI por anticuerpos calientes, inicialmente con la prueba de Coombs negativa.

---

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente MCZ de 12 años de edad, femenina, de piel blanca nacida de parto eutósico a la 37,4 semanas de embarazo, con apgar 9/9, lactancia materna exclusiva hasta los 5 meses. Acude al cuerpo de guardia del hospital pediátrico "Pepe Portilla" de Pinar del Río por presentar falta de aire y cefalea. Refiere que hace una semana tiene orinas colúricas, heces coloreadas y que desde hace 2 días comenzó con cefalea intensa, fiebre, vómitos, pérdida del apetito y marcado decaimiento.

APP: No refiere

APF: Asma bronquial (hermano)

Vacunación: Actualizada.

Examen Físico: Temperatura corporal 38 °C

Mucosas: Pálidas, Ictéricas y húmedas.

Sistema Respiratorio: Murmullo vesicular normal. Se precisa el empleo de músculos accesorios de la respiración, discreto tiraje intercostal. Frecuencia respiratoria- 25x´

Cardiovascular: Ruidos cardiacos rítmicos de buen tono, no soplo. Frecuencia cardiaca -139x´

Abdomen: Suave depresible, no doloroso a la palpación. No visceromegalia, no tumoración intrabdominal.

Tejido celular subcutáneo: No infiltrado.

Piel y faneras: Discreto tinte ictérico.

Sistema Nervioso Central: Consciente, orientada. No rigidez de nuca, no déficit motor ni signos de focalización. Fuerza muscular y reflejos normales.

No antecedentes epidemiológicos de hepatitis. Se recoge como antecedente la presencia de ratones en el hogar.

Se plantea como diagnósticos sindrómicos: Síndrome febril, Síndrome ictérico, Síndrome anémico.

Se ingresa por sospecha de leptospirosis.

### Segundo día:

8:00 AM: Afebril, mantiene decaimiento. No dificultad respiratoria: Frecuencia respiratoria- 21X´.Vómitos aislados.

Ultrasonido abdominal: Hígado de tamaño y aspecto normal, vesícula colapsada, ligera ptosis renal bilateral, no otras alteraciones en hemiabdomen superior. No líquido libre en cavidad.

Hemoglobina: 50 gl, Hematocrito: 015 l/l, Leucocitos: 7,8 X 10<sup>9</sup>/l. Polimorfos nucleares neutrófilos: 0,79, Linfocitos: 0,11, Eosinófilos: 0,05. Conteo global de Eosinófilos: 0,4x10<sup>9</sup>/l. Lámina periférica: Hipocromía, anisocitosis, macrocitosis. Plaquetas adecuadas en número. Conteo de reticulocitos: 16x 10<sup>-3</sup>/l.

1:00 PM: Traslado a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP): Neurológicamente estable, taquicárdica, aumento del trabajo respiratorio tiraje intercostal ligero, Frecuencia respiratoria- 29x´, Frecuencia cardiaca- 136 X´. Fondo de ojo: Papilas con bordes bien definidos. No hemorragias no exudados. No conjuntivitis.

Se valora con los servicios de hematología y oncología pediátrica y de conjunto con los médicos de la UCIP se indica: Bilirrubina total: 63 mmol/l, Bilirrubina directa: 12 mmol/l, Bilirrubina Indirecta: 51 mmol/l, Orina: proteínas: Vestigios, leucocitos: 10000 x ml, hematíes: 0 x ml, cilindros: 0 x ml.

TGP: 5 UI, TGO: 3 UI, Glicemia: 7,3 mmol/l, Ph: 7,46, PCO<sub>2</sub>: 32,6, PO<sub>2</sub>: 30,8, HCO<sub>3</sub>: 22,8, BE: -0,2. Cl: 101 mmol/l, Ca: 1, 13 mmol/l, K: 4,17 mmol/l (Alcalosis respiratoria, muy discreta alcalemia).

Tiempo de Protrombina: C- 13 seg, P- 12 seg; INR- 1,0; TPT: C- 30 seg, P- 27 seg; Conteo de plaquetas: 198 X 10<sup>9</sup>/l. Algunas macroplaquetas dispersas.

Lámina periférica: Plaquetas adecuadas en número, hipocromía, anisocitosis, macrocitosis. Colesterol: 2,8 mmol/l, triacilglicéridos: 1,02 mmol/l, creatinina: 56 mmol/l, ácido úrico: 205 mmol/l, fosfatasa alcalina: 525 UI, albúmina: 45 g/l, proteínas totales: 62 g/l, Coombs directo: negativo. Test rápido leptospira: Negativo.

Se transfunde con glóbulos rojos (450 ml). Se asume presuntivamente diagnóstico de sepsis como causa o concomitante con anemia. Se comienza hidratación adecuada y tratamiento antibiótico con Ceftriaxone (100mg/kg/día)- 2Bb EV c/12h y Vancomicina (50mg/kg/día) 1 Bb+ 100 ml de SSF EV c/ 6h a durar 1 hora.

Tercer día: Algunos vómitos. Boca seca y decaimiento: Hemograma: Hemoglobina: 50 gl, Hematocrito: 015 l/l. Eritrosedimentación: 100 mm/h. Lámina periférica: Hipocromía, anisocitosis, macrocitosis. Plaquetas adecuadas en número. Conteo de reticulocitos: 5X10<sup>-3</sup>.

Se sospecha anemia hemolítica, con reticulocitos normales que evidencia funcionamiento medular normal. Se continúa hidratación y tratamiento antibiótico y se añade inmunoglobulina humana endovenosa (Intacglobin) a dosis inmunosupresoras (1 g/kg/ día), se transfunden nuevamente 450 ml de glóbulos y esteroides: Prednisona (2mg/Kg/día).

Cuarto día: Hemodinámicamente estable. Frecuencia respiratoria- 18X', Frecuencia cardiaca- 80X', TA: 100/60. PH: 7.44, PCO<sub>2</sub>: 34.2, PO<sub>2</sub>: 61.7, HCO<sub>3</sub>: 22.8, BE: -0,6. -Alcalosis respiratoria, muy discreta alcalemia. Hb- 102 g/l, Glicemia: 5.8 mmol/l, Bilirrubina total: 63mmol/l,

Bilirrubina directa: 12 mmol/l, Bilirrubina Indirecta: 51,0 mmol/l.

Diagnóstico: Sepsis y anemia hemolítica autoinmune.

Hidratación dextrosa y electrolitos, antibioticoterapia, esteroides. Ranitidina- (4mg/kg/día)- 1 amp EV c/12 h. Se decide traslado a sala de miscelánea 2.

Séptimo día: Palidez cutáneo mucosa, afebril. Ligeramente icterico. Orinas oscuras. FC: 125 x', FR: 25x'. Lipotimias a repetición. TA- 110/70. No vómitos. Buen llene capilar.

Conteo de reticulocitos: 28x10<sup>-3</sup>. Lámina periférica: Anisocitosis, microesferocitosis. Hemoglobina: 51 g/l, hematocrito: 0.15 l/l, plaquetas: 240x 109/l. Eritrosedimentación: 132mm/h. Leucocitos: 12,4x 10<sup>9</sup>/l: Polimorfos nucleares neutrófilos: 0.70, Linfocitos: 0.29, Eosinófilos: 0,01. LDH- 643 U/l. Necesidad de oxigenoterapia por dificultad respiratoria. Se traslada nuevamente a UCIP. Se recibe resultado de Coombs directo: positivo a IgG con actividad a 37 °C. Igual tratamiento. Esteroides: Metilprednisolona 4 mg/kg/día. Ante caída de Hb y orinas colúricas. Se transfunde con 500 ml de glóbulo y 42,5 g de intacglobin (17 Frascos).

Noveno al duodécimo día: Se traslada a sala de Hematología. Hemodinámicamente estable, no lipotimias, no necesidad de oxigenoterapia. FC- 80x'; FR - 20x'. Bien hidratada. Inicialmente en decúbito por indicación médica y después se sentó. No lipotimias, no taquicardia, buen apetito. Piel y mucosas pálidas, no ictero. No visceromegalia. Orinas claras. Metilprednisolona: 2 mg/kg/día, ranitidina, omeprazol, sucralfato Hb- 60 gl.

Día 21: Mucosas pálidas. Soportando discretos esfuerzos. No lipotimias. No vértigos, no vómitos, orinas claras. FR: 20x, FC: 92x'. Hb: 85 g/l, Hto: 0.25 l/l, Conteo reticulocitos: 200 x 10<sup>-3</sup>. Se mantiene Prednisona (2mg/Kg/día) 2 tab desayuno, 1<sup>1/2</sup>tab almuerzo; 1 tableta comida que se comenzó desde el día 17. Se

da Alta con seguimiento en consulta externa.

---

## DISCUSIÓN

El daño tisular o celular como consecuencia de la respuesta inmune contra componentes propios define las características de las enfermedades autoinmunes.<sup>4</sup>

Entre estas las AHAI son desórdenes provocados por anticuerpos de un individuo contra sus propios eritrocitos (eritrocitos autólogos). El diagnóstico se basa en la presencia de signos clínicos y de laboratorio que evidencian hemólisis y prueba de Coombs directa positiva.

El presente caso se trata de una paciente con un cuadro agudo de sepsis y AHAI, por anticuerpos calientes causada por una inmunoglobulina de clase IgG. Bencomo y colaboradores, refieren que la AHAI caliente es el tipo más común de anemia autoinmune. Los estimados oscilan entre el 48 y el 70 % del total de las AHAI. En la mayoría de los estudios realizados se describe un predominio de pacientes del sexo femenino,<sup>5</sup> como la paciente en cuestión.

La clasificación de las AHAI en caliente o fría se establece según la temperatura óptima de reactividad del autoanticuerpo. Si la temperatura es de 37 °C o 4°C, respectivamente. Las AHAI frías pueden presentarse como un síndrome de aglutininas frías (SAF) o como una hemoglobinuria paroxística a frío (HPF). La frecuencia del SAF es mucho menor que la de las AHAI por anticuerpos calientes, pero mayor que la de la HPF, y oscila entre el 7,7 % y el 25 % de todas las AHAI.<sup>3</sup>

Es siempre imprescindible descartar la presencia de procesos subyacentes. Éstos incluyen enfermedades infecciosas, del colágeno, endocrinológicas, síndromes de inmunodeficiencia y neoplasias: linfomas no hodgkinianos, enfermedad de Hodgkin,

leucemia linfática crónica, timomas, macroglobulinemia de Waldenström,<sup>6</sup> Lupus Eritematoso sistémico,<sup>7</sup> entre otras enfermedades.

Mientras que el 50 % de las AHAI por anticuerpos calientes son idiopáticas, la mayoría de las AHAI por anticuerpos fríos son secundarias a otros cuadros patológicos.<sup>8</sup> Esta última, es una enfermedad poco frecuente en la edad pediátrica. El SAF típico se observa en personas de mediana edad o ancianos, con signos y síntomas que se exacerban por las temperaturas frías, tales como astenia, disnea a pequeños esfuerzos, palidez cutáneomucosa, acrocianosis, hemoglobinuria y, ocasionalmente, hepatoesplenomegalia.<sup>9</sup> La mayoría de estos anticuerpos son de la clase IgM, aunque ocasionalmente pueden hallarse algunos IgG.

La morfología de las células de la sangre periférica, está menos afectada en el SAF que en los pacientes con AHAI por anticuerpos calientes. Existe un grado menor de anisocitosis y poiquilocitosis y hay menos esferocitosis, mientras que los leucocitos y las plaquetas suelen tener un aspecto normal.

Atendiendo a lo referido por Rivero Jiménez estos exámenes de laboratorio son de gran importancia para la evaluación de los pacientes cuando se sospecha una enfermedad autoinmune.<sup>10</sup>

La IgG encontrada en la paciente reaccionó a 37 °C, descartándose por la clínica, la evolución y los complementarios su origen secundario. Los anticuerpos calientes son típicamente de tipo IgG, pueden o no fijar el complemento y cumplen una función opsonizadora más que destructiva directamente de los eritrocitos.

Sin embargo inicialmente se evidenció una PAD negativa (ausencia de anticuerpos en la membrana del eritrocito) con reticulocitos normales, no siendo congruente con una AHAI. Se descartaron causas de anemia hemolítica como las hemoglobinopatías y la enfermedad de Wilson,<sup>11</sup> el Síndrome hemolítico urémico y otras como secundario a procesos

linfoproliferativos, enfermedades autoinmunes como LES.

Para explicar este resultado inicial podría asumirse la presencia de autoanticuerpos de las clases IgA e IgM (que no fueron capaces de fijar el complemento) que produjeron una prueba de Coombs negativa, al no reaccionar con el suero antiglobulina humana poliespecífico, cuyos componentes principales son los anticuerpos anti-IgG y anti-C3. Sin embargo no fue el caso, pues se trató de una IgG que hubiese sido detectada con este reactivo.

Los autores consideran que este resultado inicial pudo deberse a una rápida hemólisis en el momento del ingreso y la realización de la prueba de Coombs inicial, que no permitió encontrar suficientes hematíes que portasen en su membrana anticuerpo IgG que habría dado el Coombs positivo, al aglutinar. Ante la sospecha de AHAI con reticulocitos normales se instauró tratamiento con intacglobin a 1g/kg/. Un dato clínico justifica esta conjetura que a pesar de transfundir 450 ml de hematíes el segundo día, por las necesidades de la paciente, se mantuvieron cifras muy bajas de hemoglobina, sin evidencia de sangrado activo.

La hemólisis que pudo haber afectado los reticulocitos y progenitores eritroides a nivel de la médula ósea, justificando las cifras de reticulocitos normales, coincidiendo con lo referido por Brauer y colaboradores,<sup>12</sup> y evitando la reticulocitosis. En las AHAI el recuento de reticulocitos es usualmente elevado, pero dado que estas células ya presentan determinantes antígenicos desarrollados, es posible tener cuadros de reticulocitopenia o al menos de no elevación.

Algunos autores han descrito que el hallazgo de una PAD negativa en la AHAI puede estar asociado con diferentes causas inherentes a la realización de esta prueba, por lo que es necesario el empleo de técnicas de mayor sensibilidad como la citometría de flujo, la prueba de polibreno directa y el ELISA, para detectar los autoanticuerpos eritrocitarios causantes de la hemólisis.<sup>13</sup>

Bencomo y colaboradores,<sup>13</sup> encontraron la asociación de AHAI y prueba de Coombs negativa en el 13,3 % de todos los casos de AHAI. Pudiendo ser en el 55,5 % de estos debido a la presencia de 200 a 500 moléculas de IgG por hematíe, que es el límite de sensibilidad de la técnica de antiglobulina. Este mismo autor añade que esta teoría cuantitativa no es aplicable a todos los pacientes, ya que en algunos de sus ellos, se encontraron valores superiores a 900 moléculas de IgG por hematíe, e incluso en un paciente se detectaron 48 356 moléculas de IgG por célula, donde la PAD debería resultar francamente positiva y fue negativa. Por otra parte los niveles de hemólisis mostrados en la paciente estudiada, hacen pensar que al ser una inmunoglobulina de tipo IgG debió haber una elevada cantidad de ellas para provocar este efecto.

En cuanto al tratamiento: si la anemia está estable debe evitarse la transfusión de sangre. Solo debe transfundirse a los pacientes que presenten signos de hipoxia cerebral, cardíaca o renal, con riesgos para la vida, y no exista otra alternativa terapéutica.

Similar a lo indicado en esta paciente, la literatura sugiere la administración de los esteroides como primera línea de tratamiento de la enfermedad con los que se logra respuesta en el 70 al 80 % de los pacientes. El esteroide disminuye inicialmente el secuestro de los hematíes en el bazo y posteriormente la síntesis de autoanticuerpos.<sup>5</sup>

Usualmente se emplea prednisona en dosis de 1-2 mg/kg/día, durante 4-6 semanas, o metilprednisolona 2-4 mg/kg/día cada 6 horas. Esta dosis inicial suele mantenerse hasta que el paciente alcance un hematocrito superior al 30% o un nivel de hemoglobina mayor que 100 g/L. En los casos graves se deben administrar los esteroides por vía endovenosa y una vez controlado el proceso hemolítico se reduce progresivamente la dosis con un monitoreo cuidadoso de las cifras de hemoglobina y reticulocitos, hasta llegar a la dosis mínima eficaz, la que debe mantenerse durante 12 a 18 meses.

En los casos de reticulopenia en el curso de las AHAI los mejores resultados se han obtenido con el uso del Rituximab. En el caso clínico presentado no fue necesario emplear esta droga, pues la ausencia de reticulocitosis no llevó a la reticulopenia.

La necesidad de utilizar tratamientos de segunda línea por refractariedad al tratamiento con esteroides se observa en el 15 - 20 % de los casos. Las variantes incluyen la administración de drogas inmunosupresoras como la azatioprina, vincristina, ciclofosfamida, ciclosporina A y danazol para disminuir la producción de anticuerpos.<sup>5</sup> En niños y adultos con enfermedades pulmonares y cardíacas que requieren transfusión y en casos crónicos refractarios, es recomendable el uso de IgG IV, en dosis entre 400 - 500 mg/kg/d, durante 5 días. Las dosis mayores no han mostrado una mayor eficacia.

En la actualidad, la mayoría de los autores plantean la realización de la esplenectomía y la terapia con anticuerpos monoclonales anti-CD20. En este caso el tratamiento va dirigido al clon de linfocitos B patológico también puede dirigirse a la cascada clásica del complemento. En pacientes refractarios se ha descrito el empleo de trasplante de células madre hematopoyéticas.<sup>14</sup>

La paciente presentada constituye un caso interesante al mostrar en el inicio de su cuadro clínico una PAD negativa que posteriormente al imponer el tratamiento adecuado y disminuir la lisis de células eritroides, resultó positiva y permitió su diagnóstico de certeza. Esto contribuyó a la buena evolución final de la paciente.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaime Pérez J C, Gómez de León A. Anemia hemolítica autoinmune. In: Pérez J, Almaguer D. Pérez J, Almaguer D Eds. José Carlos Jaime Pérez, and David Gómez Almaguer.eds. *Hematología. La sangre y sus enfermedades*, 2e. New York, NY: McGraw-Hill [Internet] 2014[citado 2016

diciembre 19]. Disponible en: <https://hematologiacelular2015.files.wordpress.com/2014/12/hematologia-la-sangre-y-sus-enfermedades.pdf>

2. Céspedes Floirián E, Juy Aguirre E, Valón Rodríguez O, Duverger Domínguez, Rubal Wong A. Anemia hemolítica autoinmune por anticuerpos fríos y drepanocitemia de aparición tardía. *MEDISAN* [Internet] 2010[citado 2016 dic 19] ; 14 (9):2195. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol\\_14\\_9\\_10/san17910.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol_14_9_10/san17910.pdf)

3. Alfonso Valdés ME, Bencomo Hernández AB, Hernández Padrón C, Avila Cabrera OM. Síndrome de aglutininas frías y púrpura trombocitopénica autoinmune. Un caso inusual de síndrome de Evans. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia* [Internet] 2015[citado 2016 dic 19]; 31(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/302/176>

4. Zeissig Y, Petersen BS, Franke A, Blumberg RS, Zeissig S. Rare phenotypes in the understanding of autoimmunity. *Immunology and Cell Biology* [Internet] 2016[citado 2016 nov ];94(10):[Aprox.5p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27562064>

5. Bencomo Hernández AA, Alfonso Valdés ME, Correa Palmero I, Macías Abraham C, Avila Cabrera OM, Hernández Padrón C. Concentración de autoanticuerpos IgG en hematíes y respuesta al tratamiento en la anemia hemolítica autoinmune. *Rev Cubana de Hematología, inmunología y Hemoterapia* [Internet] 2013 [citado 2016 dic 19]; 29(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/42/50>

6. Swiecicki PL, Hegerova LT, Gertz M. Cold agglutinin disease. *Blood* [Internet]; 2013. Disponible en: <http://www.bloodjournal.org/content/122/7/1114?sso-checked=true>

7. Bertsias GK, Pamfil C, Antonios Fanouriakis, Boumpas DT. Diagnostic criteria for systemic lupus erythematosus: has the time come? *Nature Reviews Rheumatology* [Internet] 2013[citado 2016 dic 19]; 9: 687-694. Disponible en: <http://www.nature.com/nrrheum/journal/v9/n11/full/nrrheum.2013.103.html>

8. Alfonso Valdés María Elena, Bencomo Hernández Antonio. Tratamiento de las anemias hemolíticas autoinmunes. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet]. 2013 Dic [citado 2017 Jun 16]; 29(4): 327-339. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892013000400003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892013000400003&lng=es)

9. Wright DE, Rosovsky RP, Platt MY. Case 36-2013: A 38-Year-Old Woman with Anemia and Thrombocytopenia. *N Engl J Med*. [Internet] 2013[citado 2016 dic 19]; 369 (21):[Aprox.11p]. Disponible en:

<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMcpc1215972>

10. Rivero-Jiménez RA. Una mirada al diagnóstico de laboratorio de las enfermedades autoinmunes. *Rev Cub Hematol Inmunología y hemoterapia* [Internet] 2013 [citado 2016 dic 19]; 29(2). Disponible en: <http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/64/45>

11. Henao JA, Valverde K, Ávila ML. Anemia hemolítica como presentación inicial de enfermedad de Wilson: un caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* [Internet] 2016 [2016 dic 19]; 114(6):e436-e439 / e43. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2016/v114n6a27.pdf>

12. Brauer DL, Edelman B, Rapoport AP, Hess JR, Akpek G. Plasma exchange and rituximab treatment for lenalidomide-associated cold agglutinin disease. *Transfusion*. [Internet] 2012 Nov[citado 2016 dic 19];52(11):[Aprox.3p]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1537-2995.2012.03608.x/abstract>

13. Bencomo Hernández AA, Alfonso Valdés M Elena, Ávila Cabrera Onel M, Jaime Fagundo Juan Carlos, Hernández Ramírez Porfirio. Detección y cuantificación de autoanticuerpos en los hematíes de pacientes con anemia hemolítica autoinmune con prueba de Coombs negativa. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* [Internet] 2005 Dic [citado 2016 dic 19]; 21(3). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892005000300006&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892005000300006&lng=es)

14. Rotenstein L, Nathan A, Ghobrial I, Antin J, and Parnes A. Management of refractory autoimmune hemolytic anemia via allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* [Internet] 2016 [citado 2016 dic 19]; 51, [Aprox.2p]. Disponible en: <http://www.nature.com/bmt/journal/v51/n11/full/bmt2016152a.html>

-

-



**Juan Manuel Acosta Pilotos:**

Médico. Especialista de Primer Grado en Pediatría, Especialista de Primer grado en Medicina General Integral. Instructor. Hospital Pediátrico Provincial Pepe Portilla. Pinar del Río. Cuba. **Si usted desea contactar con el autor de la investigación hágalo aquí**